

MAURO MONTEIRO DE AGUIAR



**ASMA NA GRAVIDEZ: REVISÃO DO MANEJO E VALIDAÇÃO
DO TESTE DE CONTROLE DA ASMA**

**RECIFE – PE,
2013**

MAURO MONTEIRO DE AGUIAR

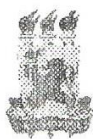
**ASMA NA GRAVIDEZ: REVISÃO DO MANEJO E
VALIDAÇÃO DO TESTE DE CONTROLE DA ASMA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco em Recife-PE.

Orientador: Prof. Dr. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

**RECIFE – PE,
2013**

A282a	Aguiar, Mauro Monteiro de. Asma na gravidez: revisão do manejo e validação do teste de controle da asma / Mauro Monteiro de Aguiar. – Recife: O autor, 2013. 134 f. : il. ; tab. ; 30 cm. Orientador: Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2013. Inclui referências, apêndices e anexos. 1. Asma. 2. Gravidez. 3. Tratamento. 4. Questionários. I. Sarinho, Emanuel Sávio de Cavalcanti (Orientador). II. Título.
610.238 CDD (23.ed.)	UFPE (CCS2014-132)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO MAURO MONTEIRO DE AGUIAR, ALUNO DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA INICIADA EM 2011
(DOIS MIL E ONZE)**

Às nove horas do dia dezessete de julho de dois mil e treze, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof^o. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, o trabalho de Defesa de Dissertação, do mestrando **Mauro Monteiro de Aguiar** para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. José Ângelo Rizzo**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. Décio Medeiros Peixoto**, do Departamento Materno Infantil da UPE e **Dr. Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa**, do Departamento Materno Infantil da UPE. A Dissertação apresentada versou sobre: "Asma na Gravidez: Revisão do Manejo e Validação do teste de Controle da Asma", tendo como orientador o Prof. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, do Departamento Materno Infantil da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: APROVADO. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 17 de julho de 2013.

Prof. Dr. José Ângelo Rizzo (Presidente)

Prof. Dr. Hélio de Lima Ferreira Fernandes Costa

Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

COORDENADOR

Prof. Dr. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

VICE- COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof^a Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof^a Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof^a. Simone Cristina Soares Brandão

DEDICATÓRIA

*À minha esposa, **Daniela**, que me acompanha na trajetória de minha vida e traz sentido a cada passo desta caminhada.*

*Ao nosso filho, **Mauro**, que ainda se prepara para chegar ao mundo e já modifica o sentido de nossas vidas.*

*Aos meus pais, **Arlindo** e **Myriam**, que me deram a vida e tudo que sou. Sem eles não chegaria a lugar algum.*

*Aos meus irmãos, **Arlindo** e **Fernando**, meus modelos, meus guias, meus maiores amigos sempre.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. *Dr. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho*, pela paciência, sabedoria, companheirismo e por seu exemplo de dedicação à pesquisa e à docência.

Ao Prof. *Dr. José Ângelo Rizzo*, pelo apoio fundamental à abertura do ambulatório de asma na gravidez do HC-UFPE, pela competência, profissionalismo e dedicação ao ensino e pesquisa.

Ao Prof. *Antonio Carlos Barbosa Lima*, por sempre acreditar em seus alunos e ter me apoiado desde o período da residência médica.

Ao Prof. *Dr. Elias Ferreira de Melo Júnior*, pela contribuição na minha formação profissional e pelo exemplo de dedicação ao ensino e pesquisa.

Ao Prof. *Dr. Hilton Justino de Oliveira*, pela orientação e estímulo na produção do artigo de revisão sistemática.

Ao Prof. *José Natal Figueiroa*, pela contribuição com a análise estatística.

Ao Prof. *Ulisses Montarroyos*, pela contribuição com a análise estatística.

Aos preceptores que fazem parte do Departamento e da Residência Médica de Ginecologia e Obstetrícia pelo amor e dedicação à docência e aos pacientes.

À turma do mestrado e aos colegas da residência médica de Ginecologia e Obstetrícia pela inestimável ajuda em vários passos do projeto.

Ao corpo docente e aos funcionários do Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde pelo constante apoio.

Aos pacientes, indispensáveis para realização desta dissertação.

Às acadêmicas de medicina Maria Eduarda e Sabrine Lima pela ajuda na aplicação dos questionários e coleta de dados.

LISTA DE TABELAS

2- REFERENCIAL TEÓRICO

Artigo de revisão 1

Tabela 1 – Diagnóstico diferencial da asma na gestação.....	30
Tabela 2 - Classificação da gravidade da asma.....	31
Tabela 3 - Níveis de controle da paciente gestante com asma.....	32
Tabela 4 – Classificação do FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) para uso de drogas na gravidez.....	33

Artigo de revisão 2

Tabela 1 Estudos selecionados sobre uso de beclometasona na gravidez.....	38
---	----

4- ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1. Caracterização das gestantes atendidas.....	63
Tabela 2. Características do questionário TCA em gestantes asmáticas.....	64

LISTA DE FIGURAS

2- REFERENCIAL TEÓRICO

Artigo de revisão 2

Figura 1 Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão segundo descritores e bases de dados.....	37
--	----

3- MÉTODO

3.2 Fluxograma:	46
------------------------------	----

4- ARTIGO ORIGINAL

Figura 1 – Curva ROC do TCA para identificar pacientes com asma não controlada.....	65
--	----

Figura 2 – Responsividade do TCA de pacientes que apresentaram melhora dos sintomas com o tratamento, avaliadas em duas ocasiões ($p < 0.005$).....	66
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ASBAI	Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia
Beclo	Beclometasona
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CI	Corticóide Inalatório
CIUR	Restrição de Crescimento Itrauterino
CVF	Capacidade Vital Forçada
DECS	Descritores
DM	Diabetes Mellitus
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FeNO	Fração Exalada de Óxido Nítrico
FR	Frequência Respiratória
GINA	Global Initiative for Asthma
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Ir+	Razão de Verossimilhança positiva
Ir-	Razão de Verossimilhança negativa

MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
PC	Parto Cesariana
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
PN	Parto Normal
RN	Recém Nascido
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RR	Risco Relativo
Sat O2	Saturação de Oxigênio
SCIELO	<i>Scientific Electronic Libray Online</i>
TCA	Teste de Controle da Asma
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

RESUMO

Esta dissertação origina-se da criação de um ambulatório especializado no atendimento de gestantes asmáticas, no Hospital das Clínicas (hospital de ensino da Universidade Federal de Pernambuco). Os estudos resultantes tiveram como foco principal questões relacionadas à asma na gravidez, sendo concluídos dois artigos de revisão e um artigo original. A revisão narrativa intitulada: “Asma na gravidez: atualização no manejo” discorre sobre os principais aspectos desta patologia em gestantes, pois trata-se de uma doença crônica frequente na gestação, cujo descontrole encontra-se associado a desfechos maternos e perinatais desfavoráveis. O manejo da doença apresenta desafios, tais como a resistência das pacientes em utilizar medicações durante a gravidez, além de queixas frequentes de dispnéia associada ao estado gravídico, não relacionada à asma. O controle adequado da asma, juntamente com vigilância obstétrica cuidadosa, devem ser integrados e constituírem objetivos globais do tratamento de gestantes asmáticas. O tratamento medicamentoso deve ser encorajado e permite o uso de algumas medicações utilizadas em pacientes não gestantes. A revisão sistemática intitulada: “Beclometasona inalatória em gestantes asmáticas-Revisão Sistemática” tem como objetivo rever de forma sistemática as evidências sobre a segurança e eficácia do uso de beclometasona inalatória em gestantes asmáticas. Foi realizada uma revisão sistemática a partir das bases de dados MedLine, LILACS e SciELO. Foram encontrados 3433 artigos dos quais nove foram selecionados. A maioria dos estudos, nesta revisão, atestou a segurança e eficácia do uso de beclometasona inalatória para o tratamento da asma na gravidez, tendo apenas um artigo sugerido risco fetal e um artigo associado a risco de distúrbios endócrinos e metabólicos na infância. Não encontramos evidências que sugerissem uma menor eficácia ou segurança da beclometasona, em comparação a outras drogas utilizadas na gestante asmática. No artigo com título: “O Teste de Controle da Asma é válido em gestantes asmáticas?”, buscou-se a validação do questionário padronizado Teste de Controle da Asma (TCA) em gestantes asmáticas. Estudo de validação de teste diagnóstico com 40 gestantes asmáticas avaliadas em até quatro oportunidades (113 consultas), a cada visita foram submetidas à prova de função pulmonar, avaliação do controle da doença por obstetra treinado em manejar asma na gravidez e foi utilizado o TCA. O ponto de corte com maior acurácia foi 16, com sensibilidade de 95,4%, especificidade de 68,8%, valor preditivo negativo de 91,7%, valor preditivo positivo de 80,5%. As razões de verossimilhança positiva e negativa foram respectivamente 3,052 e 0,067. O questionário tem grande capacidade de discriminar asma controlada, com uma área

sob a curva ROC de 0,846 (IC 95% 0,748 a 0,92). A reprodutibilidade foi verificada entre pacientes que mantiveram a mesma classificação clínica, apresentando um coeficiente de correlação intraclassa de 0,86 (IC 95% 0,75 a 0,93). Entre aquelas que melhoraram a classificação clínica houve melhora significativa no escore TCA ($p < 0,005$), indicando boa responsividade. O TCA apresentou boa reprodutibilidade e foi capaz de discriminar o nível de controle da asma em gestantes, demonstrando ser uma ferramenta útil no manejo da asma durante a gravidez.

Palavras-chave: Asma. Gravidez. Tratamento. Questionário.

ABSTRACT

This work stems from the creation of sub-specialty outpatient clinic for asthma in pregnancy located at the Hospital das Clínicas (a teaching Hospital of the Federal University of Pernambuco). The accomplished studies have focused on the main issues related to asthma in pregnancy, resulting in two review articles and one original article. The narrative review entitled "Asthma in pregnancy: current management" discusses the main aspects of this disease in pregnant women. Asthma is a common chronic disease during pregnancy, and inappropriate control is associated with unfavorable maternal and perinatal outcomes. Management of asthma during pregnancy presents challenges such as resistance of patients to use asthma medications during pregnancy and frequent complaints of dyspnea associated with pregnancy status unrelated to asthma. Adequate control of asthma should be integrated with careful obstetric follow-up and constitute a global objective of treating pregnant women with asthma. Pharmacologic treatment should be implemented and allows the use of some medications which are utilized in non-pregnant patients. The second article entitled "Inhaled beclomethasone in pregnant asthmatic women-Systematic review" aims to review the safety and efficacy of inhaled beclomethasone for asthma treatment in pregnant women. We performed a systematic review in Medline, LILACS and SciELO. Were found 3433 articles and nine of these articles were selected. Only one paper suggested an increased fetal risk for congenital malformations, and one other for offspring endocrine and metabolic disturbances. Data are mostly reassuring, supporting the use of inhaled glucocorticoid during pregnancy and we found no evidence of inferiority in relation to efficacy and safety of beclomethasone compared to other drugs used in pregnant asthmatic women. The article entitled: "Is the Asthma Control Test valid in pregnant asthmatic women?" aimed to determine the validity of the standardized questionnaire Asthma Control Test (ACT) for assessing pregnant asthmatic women. A validation study was conducted with 40 pregnant asthmatic women over a total of 113 medical visits. At each visit, participants were submitted to a pulmonary function test and a clinical evaluation of asthma control. In addition, the ACT was applied, with the obstetrician being blinded to its results. The most accurate cut-off point was 16, with sensitivity of 95.4%, specificity of 68.8%, negative predictive value of 91.7% and positive predictive value of 80.5%. The positive and negative likelihood ratios were 3.052 and 0.067, respectively. The questionnaire was highly effective for discriminating between controlled and uncontrolled asthma, with an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.846 (95% CI: 0.748-0.92). Reliability assessed in patients with the same clinical

classification resulted in an intraclass correlation coefficient of 0.86 (95% CI: 0.75-0.93). Improved clinical conditions corresponded to a significant increase in the ACT score ($p < 0.005$), indicating good responsiveness to changes in clinical status. ACT showed good reliability and was able to discriminate between levels of asthma control in pregnant women, confirming its usefulness in the management of asthma during pregnancy.

Keywords: Asthma. Pregnancy. Treatment. Questionnaire.

SUMÁRIO

1- APRESENTAÇÃO.....	18
2- REFERENCIAL TEÓRICO.....	20
2.1 <u>Asma na gravidez: atualização no manejo</u>.....	21
Introdução.....	21
Fisiologia respiratória na gravidez.....	21
Diagnóstico durante a gravidez.....	23
Influências da gravidez na asma e vice-versa.....	23
Como conduzir.....	24
Tratamento medicamentoso.....	25
Conclusão.....	26
Referências.....	27
Tabela 1 - Diagnóstico diferencial da asma na gestação.....	30
Tabela 2 - Classificação da gravidade da asma.....	31
Tabela 3 - Níveis de controle da paciente gestante com asma.....	32
Tabela 4 - Classificação do FDA (<i>Food and Drug Administration</i>) para uso de drogas na gravidez.....	33
 2.2 <u>Beclometasona Inalatória Em Gestantes Asmáticas-Revisão Sistemática</u>....	34
Introdução.....	34
Estratégia da Pesquisa.....	34
Critérios de Seleção.....	36
Análise dos Dados.....	36
Figura 1 Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão segundo descritores e bases de dados.....	37
Resultados.....	37
Tabela 1 Estudos selecionados sobre uso de beclometasona na gravidez.....	38
Discussão.....	39

Conclusão.....	41
Referências Bibliográficas.....	41
2.3 Justificativa.....	44
2.4 Objetivos.....	44
2.4.1 Objetivo geral.....	44
2.4.2 Objetivos específicos.....	44
2.5 Hipótese.....	45
 3- MÉTODO.....	 46
3.1 Delineamento do estudo.....	46
3.2 Fluxograma.....	46
3.3 Local de realização do estudo.....	47
3.4 População do estudo.....	47
3.4.1 Critérios de inclusão.....	47
3.4.2 Critérios de exclusão.....	47
3.4.3 Tipo de amostragem.....	47
3.5 Definição do tamanho amostral.....	47
3.6 Definição e categorização das variáveis.....	48
3.6.1 Variáveis independentes.....	48
3.6.2 Variáveis dependentes.....	48
3.6.2.1 Controle da asma e escore TCA.....	48
3.6.3 Operacionalização da pesquisa.....	49
3.6.3.1 Espirometria.....	49
3.6.3.2 Técnica de aplicação do questionário.....	49
3.6.3.3 Avaliação clínica.....	49
3.7 Análise Estatística.....	50
3.7.1 Coleta de dados.....	50
3.7.2 Capacidade de discriminar o controle da asma.....	50
3.7.3 Reprodutibilidade.....	50
3.7.4 Responsividade.....	50
3.8 Aspectos éticos.....	51
3.9 Limitações metodológicas do estudo.....	51

4- O TESTE DE CONTROLE DA ASMA É VÁLIDO EM GESTANTES ASMÁTICAS?.....	52
Introdução	52
Material e Métodos.....	56
Resultados.....	57
Discussão	58
REFERÊNCIAS.....	59
Tabela 1. Caracterização das gestantes atendidas.....	63
Tabela 2. Características do questionário TCA em gestantes asmáticas.....	64
Figura 1 – Curva ROC do ACT para identificar pacientes com asma não controlada.....	65
Figura 2 – Responsividade do TCA de pacientes que apresentaram melhora dos sintomas com o tratamento, avaliadas em duas ocasiões (p<0.005).....	66
5- CONCLUSÕES.....	67
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
REFERÊNCIAS.....	70
APÊNDICES.....	75
ANEXOS.....	110

1- APRESENTAÇÃO

Esta dissertação resulta da união entre as disciplinas de Obstetrícia e Pneumologia da Universidade Federal de Pernambuco, que criaram um ambulatório especializado no atendimento de gestantes asmáticas no ano de 2010. Os desafios e experiências, advindos deste novo serviço, levaram aos questionamentos que originaram os artigos desta dissertação de mestrado.

O primeiro desafio foi revisar o tema da asma na gestação, com um texto conciso e direcionado a qualquer profissional de saúde que atue com gestantes. O resultado foi uma revisão narrativa submetida ao *Brasilian Journal of Allergy and Immunology da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia: ASBAI*. O artigo seguinte originou-se do interesse no controle da doença e da dificuldade das pacientes para adquirir as medicações, levando à realização de revisão sistemática sobre o uso de beclometasona em gestantes. Este texto foi submetido à *Revista Allergologia et Immunopathologia*.

O artigo original surge do aspecto considerado mais relevante pelo autor diante do manejo da gestante asmática: a avaliação do controle da asma. A asma é uma doença frequente entre mulheres em idade reprodutiva e quando adequadamente tratada evolui com bom prognóstico materno e fetal (VATTI; TEUBER, 2011). O tratamento é semelhante ao adotado para indivíduos não gestantes e norteia-se pela avaliação do nível de controle da doença (MCCALLISTER et al., 2013). A percepção deste controle da doença pode ser influenciada pelas queixas próprias do período gestacional (HARDY-FAIRBANKS; BAKER, 2010), tornando-se um obstáculo ainda maior no contexto do manejo por profissionais pouco experientes com a asma.

Diversas estratégias para avaliar o controle da asma são discutidas na literatura (POWELL ET AL., 2011), dentre as quais o uso de questionários chamou a atenção do autor. A utilização de um escore simples, capaz de auxiliar na tomada de decisões associadas ao nível de controle da doença, apresenta-se como uma excelente opção à dificuldade encontrada por profissionais de saúde responsáveis pelo pré-natal de gestantes asmáticas. Neste contexto, o questionário padronizado Teste de Controle da Asma (TCA) foi escolhido como modelo ideal, por ser simples, conter apenas cinco perguntas subjetivas, poder ser autoaplicável e não necessitar de prova de função pulmonar (NATHAN et al., 2004). Este instrumento já foi validado para uso em pacientes asmáticos, com boa capacidade de discriminar o controle da

asma, em diversos países (VEGA et al., 2007; ZHOU et al., 2007; HASNAOUI; MARTIN; SALHI; DOBLE, 2009; GRAMMATOPOULOU et al., 2011), inclusive no Brasil em 2010 (ROXO et al., 2010). Porém, não foi encontrado nenhum artigo na literatura que avaliasse o uso do TCA em gestantes asmáticas. Surge o problema da possível influência do estado gravídico nas respostas do questionário, que pode alterar o resultado do escore e sua capacidade de avaliação do controle da doença. Desenvolve-se a pergunta condutora da pesquisa: O TCA é válido em gestantes asmáticas?

Assim, realizou-se um estudo de validação de teste diagnóstico, cujos objetivos foram: verificar a capacidade, do questionário TCA, de discriminar as pacientes com asma controlada daquelas mal controladas, verificar sua reprodutibilidade e responsividade. O resultado deste estudo originou o artigo original desta dissertação intitulado: “*Is the Asthma Control Test valid in pregnant asthmatic women?*”. No período de dezembro de 2011 a outubro de 2012, foram avaliadas 40 gestantes asmáticas em até quatro oportunidades (113 consultas). A cada visita foram submetidas à prova de função pulmonar, avaliação do controle da doença por obstetra treinado em manejar asma na gravidez e foi utilizado o TCA, sem conhecimento do obstetra. A análise dos dados obteve como ponto de corte com maior acurácia 16, com sensibilidade de 95,4%, especificidade de 68,8%, valor preditivo negativo de 91,7%, valor preditivo positivo de 80,5%. As razões de verossimilhança positiva e negativa foram respectivamente 3,052 e 0,067. O questionário demonstrou grande capacidade de discriminar asma controlada, com uma área sob a curva ROC de 0,846 (IC 95% 0,748 a 0,92). A reprodutibilidade foi verificada entre pacientes que mantiveram a mesma classificação clínica, apresentando um coeficiente de correlação intraclassa de 0.86 (IC95%: 0.75 a 0.93). Entre aquelas que melhoraram a classificação clínica houve melhora significativa no escore ACT ($p < 0,005$), indicando boa responsividade.

Portanto, os achados desta pesquisa foram semelhantes aos resultados de estudos em pacientes não gestantes (VEGA et al., 2007; ZHOU et al., 2007; HASNAOUI; MARTIN; SALHI; DOBLE, 2009; ROXO et al., 2010; GRAMMATOPOULOU et al., 2011). O TCA foi capaz de discriminar o nível de controle da asma em gestantes, apresentou boa reprodutibilidade e responsividade, demonstrando ser uma ferramenta útil no manejo da asma durante a gravidez.

2- REFERENCIAL TEÓRICO:

O referencial teórico é apresentado sob a forma de capítulo de revisão. Resultando em dois artigos, sendo um de revisão narrativa intitulado: “Asma na gravidez: atualização no manejo”, submetido ao *Brasilian Journal of Allergy and Immunology da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia: ASBAI* (Normas no Anexo 1). O outro artigo é uma revisão sistemática intitulada: “Inhaled beclomethasone in pregnant asthmatic women-Systematic review”, submetido à revista *Allergologia et Immunopathologia* (Normas no Anexo 2). Neste capítulo encontra-se a base científica e a estrutura lógica que conduziram o autor ao artigo original intitulado: “Is the Asthma Control Test valid in pregnant asthmatic women?”. Conforme explicitado, seguem os dois artigos do capítulo de revisão enviados para divulgação científica.

2.1 Asma na gravidez: atualização no manejo

Introdução

As gestantes correspondem a um grupo peculiar de pacientes, normalmente saudáveis e jovens, que apresentam alterações bem estudadas em sua fisiologia pulmonar durante o período gestacional¹. A asma acomete cerca de 8% das gestantes² e, analisando este contexto, esta doença é uma das principais intercorrências clínicas crônicas a afetar a gravidez³, com baixa mortalidade e significativa morbidade associada a desfechos maternos e perinatais desfavoráveis⁴.

No Brasil, 2.861.868 gestantes deram a luz no ano de 2010⁵, o que leva a uma estimativa de 228.950 partos de gestantes asmáticas e consequentemente uma necessidade aproximada de um milhão e seiscentas mil avaliações para controle da doença durante a gravidez, considerando avaliação mensal a partir do terceiro mês. Esta realidade destoa da disponibilidade de especialistas no manejo da asma no Brasil e reforça a importância de revisões, programas de treinamento e atualizações sobre asma na gravidez, voltadas aos profissionais de saúde ligados à assistência pré-natal.

Fisiologia respiratória na gravidez

As alterações fisiológicas do período gestacional estabelecem um equilíbrio entre o aumento da demanda por oxigênio, com 20% de elevação no consumo do oxigênio e a redução na capacidade residual funcional em cerca de 18%¹ principalmente na posição supina. Esta redução é decorrente da elevação da cúpula diafragmática em aproximadamente 4cm e das modificações fisiológicas da dinâmica respiratória na gravidez. Existe uma compensação fisiológica através do aumento do volume minuto em 40-50%, e isto ocorre sem alteração da frequência respiratória³. Na verdade, existe um aumento no volume corrente por influência de estímulo do centro respiratório pela progesterona elevada durante a gravidez. Este estado de hiperventilação presente na gestação leva a uma alcalose respiratória, compensada por uma acidose metabólica e assim, a gasometria da gestante apresenta pH de 7.4-7.45, paO_2 de 106-110 mmHg e $paCO_2$ de 28-32 mmHg, enquanto que valores esperados na mulher não grávida seriam pH de 7.4, paO_2 de 91-95 mmHg e $paCO_2$ de 36-39.4 mmHg⁶.

Em situações normais, este equilíbrio é bem estabelecido e supre adequadamente as demandas aumentadas do período gestacional, porém em situações adversas a resposta das gestantes também é alterada. Por exemplo, durante períodos de má ventilação pulmonar a gestante tende a uma dessaturação mais rápida. A hipoxemia materna ($paO_2 < 95\text{mmHg}$) leva

rapidamente a uma diminuição do suprimento de oxigênio para o feto e, em situações de hipoxemia crônica ou recorrente, é esperado encontrar restrição do crescimento intra-uterino e jovens, que apresentam alterações bem estudadas em sua fisiologia pulmonar durante o período gestacional¹. A asma acomete cerca de 8% das gestantes² e, analisando este contexto, esta doença é uma das principais intercorrências clínicas crônicas a afetar a gravidez³, com baixa mortalidade e significativa morbidade associada a desfechos maternos e perinatais desfavoráveis⁴.

No Brasil, 2.861.868 gestantes deram a luz no ano de 2010⁵, o que leva a uma estimativa de 228.950 partos de gestantes asmáticas e consequentemente uma necessidade aproximada de um milhão e seiscentas mil avaliações para controle da doença durante a gravidez, considerando avaliação mensal a partir do terceiro mês. Esta realidade destoa da disponibilidade de especialistas no manejo da asma no Brasil e reforça a importância de revisões, programas de treinamento e atualizações sobre asma na gravidez, voltadas aos profissionais de saúde ligados à assistência pré-natal.

As alterações fisiológicas do período gestacional estabelecem um equilíbrio entre o aumento da demanda por oxigênio, com 20% de elevação no consumo do oxigênio e a redução na capacidade residual funcional em cerca de 18%¹ principalmente na posição supina. Esta redução é decorrente da elevação da cúpula diafragmática em aproximadamente 4cm e das modificações fisiológicas da dinâmica respiratória na gravidez. Existe uma compensação fisiológica através do aumento do volume minuto em 40-50%, e isto ocorre sem alteração da frequência respiratória³. Na verdade, existe um aumento no volume corrente por influência de estímulo do centro respiratório pela progesterona elevada durante a gravidez. Este estado de hiperventilação presente na gestação leva a uma alcalose respiratória, compensada por uma acidose metabólica e assim, a gasometria da gestante apresenta pH de 7.4-7.45, $p\text{aO}_2$ de 106-110 mmHg e $p\text{aCO}_2$ de 28-32 mmHg, enquanto que valores esperados na mulher não grávida seriam pH de 7.4, $p\text{aO}_2$ de 91-95 mmHg e $p\text{aCO}_2$ de 36-39.4 mmHg⁶.

Em situações normais, este equilíbrio é bem estabelecido e supre adequadamente as demandas aumentadas do período gestacional, porém em situações adversas a resposta das gestantes também é alterada. Por exemplo, durante períodos de má ventilação pulmonar a gestante tende a uma dessaturação mais rápida. A hipoxemia materna ($p\text{aO}_2 < 95\text{mmHg}$) leva rapidamente a uma diminuição do suprimento de oxigênio para o feto e, em situações de hipoxemia crônica ou recorrente, é esperado encontrar restrição do crescimento intra-uterino e baixo peso ao nascer³. Outro aspecto relevante é o comportamento da $p\text{aCO}_2$ materna influenciando diretamente o balanço ácido-básico fetal, em que situações de hipoxemia com

elevação da paCO_2 resultariam em acidose fetal³. Apesar do contexto de inúmeras alterações na fisiologia respiratória durante a gravidez, em gestantes saudáveis não se encontram alterações nas medidas do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), na relação VEF1 com a capacidade vital forçada (VEF1/CVF) ou no pico de fluxo expiratório (PFE). Estas medidas são muito úteis na avaliação e seguimento das gestantes asmáticas⁷.

Diagnóstico durante a gravidez

A avaliação da dispnéia e o diagnóstico de asma na gravidez representam desafios para clínicos e obstetras, pois 60-70% das gestantes relatam queixas de dispnéia durante o curso de uma gestação normal⁷. A dispnéia fisiológica da gravidez encontra-se associada ao estado de hiperventilação normal da gestante e não é acompanhada das queixas típicas de asma como sibilância, tosse, e sensação de aperto no peito^{1,8}. Usualmente, as pacientes asmáticas apresentam história de diagnóstico da doença anterior à gravidez. Os sintomas da asma podem ser sazonais, pioram na presença de estímulos (exposição a alérgenos ou quadro de infecção de vias aéreas superiores), e tendem ao agravamento noturno. A demonstração de obstrução reversível do fluxo aéreo através da espirometria, com VEF1 reduzido e resposta de no mínimo 12% e 200 ml após broncodilatador, confirma o diagnóstico de asma na gravidez. No entanto, a presença de espirometria normal não exclui o diagnóstico, sendo aceito que pacientes com história clínica compatível, quando outras causas de dispneia forem afastadas e que apresentem melhora do quadro com tratamento adequado para asma sejam consideradas como tendo o diagnóstico de asma³ já que testes de provocação brônquica, como o da metacolina, por exemplo, devem ser evitados durante a gravidez⁹.

O diagnóstico diferencial da asma na gestação é fundamental para o manejo correto das pacientes (Tabela 1)³. Definir adequadamente as gestantes com asma é o primeiro passo para o acompanhamento satisfatório destas pacientes diante de uma doença que pode se apresentar de maneiras diversas durante a gestação.

Influências da gravidez na asma e vice-versa

A gravidez pode influenciar o curso da asma de forma variada, verificando-se melhora dos sintomas em um terço dos casos, piora do quadro em outro terço das pacientes e nenhuma alteração no restante das gestantes³. Piora dos sintomas da asma na gravidez é mais frequente entre mulheres que apresentam controle inadequado da doença antes da gestação¹⁰. Nos casos de asma mal controlada, a avaliação da vitalidade fetal deve ser rigorosa, buscando identificar possíveis repercussões para o futuro recém-nascido. A gestante asmática não

controlada apresenta risco aumentado de desenvolver pré-eclâmpsia, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e parto cesariano^{4,11}. Meta-análise que avaliou 40 publicações, envolvendo mais de um milhão e meio de gestantes, revelou associação entre asma e baixo peso ao nascer (risco relativo RR 1.46, 95% intervalo de confiança IC 1.22-1.75), recém-nascidos pequenos para idade gestacional (RR 1.22, 95% IC 1.14-1.31), parto prematuro (RR 1.41, 95% IC 1.22-1.61) e pré-eclâmpsia (RR 1.54, 95% IC 1.32-1.81)⁴. Neste mesmo estudo, verificou-se que o risco de desfechos inadequados, como o baixo peso ao nascer, desaparecia quando pacientes com asma foram adequadamente tratadas durante a gestação⁴. Além disso, tem sido verificado que exacerbações da asma durante a gestação associam-se à elevação no risco de malformações congênitas¹². Assim, o objetivo do acompanhamento de gestantes asmáticas deve ser pautado no controle rigoroso da doença¹³.

Como conduzir

O manejo da asma na gravidez visa prevenir episódios de hipóxia, garantir um aporte adequado de oxigênio para o feto e, desta forma, melhorar os desfechos maternos e perinatais. Da mesma forma que em asmáticos de um modo geral, para obter o controle adequado da doença nas gestantes é necessário inicialmente classificar a gravidade da doença e monitorar a função pulmonar materna. O acompanhamento obstétrico criterioso, buscando identificar possíveis complicações fetais durante o pré-natal, é essencial. A classificação da gravidade deve ser utilizada na abordagem inicial, em pacientes que não fazem uso de medicação de manutenção (Tabela 2)¹⁴. Nos casos de pacientes em uso de medicações para controle a longo prazo da asma, utiliza-se a classificação de controle da doença (Tabela 3)¹⁵. Usualmente as pacientes subestimam a gravidade da doença e dos sintomas, apresentando dificuldades em reconhecer sinais precoces de piora da asma³. Assim, a monitoração do nível de controle dos sintomas asmáticos deve ser rigorosa e as consultas de seguimento semanais ou quinzenais até que a doença seja considerada controlada, quando então as visitas podem ser mensais. Esta avaliação compreende medidas de prova de função pulmonar (VEF1 e PFE) e avaliação de queixas subjetivas da gestante¹³. O uso da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) tem sido considerado uma ferramenta útil na avaliação do controle da asma¹⁶, apesar de ainda ser um método pouco disponível nos serviços de saúde de menor complexidade no Brasil. Ensaio clínico envolvendo 220 gestantes demonstrou que o uso da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) associada à aplicação de questionário padronizado (asthma control questionnaire-ACQ) levou a menor risco de exacerbações da doença, menor número de visitas a emergência e melhor qualidade de vida, quando comparado com o manejo usual de gestantes asmáticas¹⁷.

A avaliação da idade gestacional, através de ultrassonografia no primeiro trimestre, é recomendada para seguimento do crescimento fetal que pode estar comprometido na asma mal controlada. Além disso, a vitalidade fetal deve ser monitorada ao longo do acompanhamento pré-natal de acordo com avaliação do obstetra e com os níveis de controle da doença⁹. A educação de todas as pacientes quanto às peculiaridades da doença na gravidez deve ser abordada. Pacientes devem ser orientadas sobre como identificar precocemente as exacerbações, como controlá-las de acordo com plano de tratamento escrito, como utilizar corretamente as medicações, bem como sobre os riscos do controle inadequado. É importante ressaltar o quanto é fundamental a aderência ao tratamento para este grupo de risco.

Murphy *et al.*, demonstraram uma melhora significativa na habilidade de auto-avaliação e controle da doença em pacientes que participaram de programas de educação¹⁸. Cerca de metade das gestantes asmáticas descontinuam o uso de medicações de controle da asma durante a gravidez, sendo a não aderência ao tratamento a principal causa associada à piora da doença e repercussões para o conceito^{3,19}.

Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso busca atingir o controle adequado da doença, com normalização das provas de função pulmonar, mínima presença de sintomas crônicos, exacerbações, e mínima limitação de atividades. Considera-se mais seguro para a gestante asmática ser tratada com medicações para controle a longo prazo da asma, do que apresentar exacerbações ou sintomas da doença²⁰. A classificação do *Food and Drug Administration (FDA)* é utilizada para definir o risco do uso de medicamentos durante a gravidez (Tabela 4)²¹. A terapia de resgate utilizada em crises de asma durante a gravidez não difere do manejo da crise em pacientes não gestantes³, objetivando manter a paciente com saturação de oxigênio acima de 95%, com monitorização fetal durante o evento. Embora o salbutamol seja classificado pelo FDA como C, é o broncodilatador de ação rápida, mais estudado na gravidez, sendo recomendado para controle de exacerbações¹⁵. A terapia de manutenção deve ser realizada tendo como drogas de primeira linha os corticóides inalatórios, sendo a budesonida, classe B pelo FDA, a droga considerada de primeira escolha^{9,20}. O uso de medicações para controle deve ser instituído seguindo um plano de tratamento envolvendo passos graduais de acordo com a gravidade da doença²². Os beta-adrenérgicos de curta ação são drogas que foram muito utilizadas para inibição de trabalho de parto prematuro, sendo seu uso inalatório considerado seguro na gestação²³. Os anti-leucotrienos não demonstraram

teratogenicidade em animais e são indicados para casos refratários ou naquelas pacientes com boa resposta à medicação antes da gravidez²⁴.

A redução de medicações durante a gravidez deve ser evitada, pois não se justifica o risco de perder o controle da doença na gestação. Nos casos mais graves previamente a gestação, retirar o uso de corticoide oral ou mesmo reduzir as doses elevadas de corticoide inalatório podem ser considerados com muita cautela, desde que seja possível realizar a redução sem perda do controle⁹.

Conclusão

A asma é doença frequente durante a gestação e pode ser bem controlada na maioria dos casos. O controle inadequado pode levar a desfechos indesejáveis maternos e perinatais. Desta forma, é importante que os obstetras e alergistas responsáveis pelo acompanhamento destas pacientes estejam atentos às peculiaridades da asma durante a gestação. Devem-se priorizar as idéias de que a falta de tratamento é mais prejudicial do que a doença não-controlada e de que a maioria dos medicamentos para asma é segura para a utilização na paciente gestante²⁰, devendo-se evitar a retirada de medicações após alcançar o controle adequado da doença durante a gravidez³. Assim, o tratamento preventivo da asma deve ser mantido na presença de gravidez e, na verdade, deve-se acrescentar maior rigor ao controle da doença e vigilância obstétrica para bem proteger a mãe e o concepto¹¹.

Referências

1. Hardy-Fairbanks AJ, Baker ER. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010; 37:159-72.
2. Kwon H, Triche E, Belanger K, Bracken M. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006; 26:29-62.
3. Vatti RR, Teuber SS. Asthma and pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 43:45-56.
4. Murphy V, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011; 118:1314-23.
5. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. [Acesso em 2013 maio 12]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
6. Hanania NA, Belfort MA. Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005; 33:S319-24.
7. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194:120-6.
8. Bidad K, Heidarnazhad H, Pourpak Z, Ramazanzadeh F, Zendehdel N, Moin M. Frequency of asthma as the cause of dyspnea in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010; 111:140-3.
9. Schatz M, Dombrowski MP. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 360:1862-9.
10. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:283-8.
11. Dombrowski M, Schatz M. Asthma in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2010; 53:301-10.

12. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:1379-84.
13. Dombrowski MP, Schatz M. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 111:457–464.
14. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Rev bras alerg imunopatol* 2006; 29: 222-45.
15. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:34-46. [Erratum, *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:477.]
16. McCallister JW. Asthma in pregnancy: management strategies. *Curr Opin Pulm Med*. 2013; 19(1):13-7.
17. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, Clifton VL, Gibson PG. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378(9795):983-90.
18. Murphy VE, Gibson PG, Talbot PI, Kessell CG, Clifton VL. Asthma self-management skills and the use of asthma education during pregnancy. *Eur Respir J*. 2005; 26:435-41.
19. Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, Bracken M. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use. *Obstet Gynecol*. 2010; 115:559-67.
20. Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011; 45:931-45.
21. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation*, 8^a ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

22. Blais L, Kettani FZ, Elftouh N, Forget A. Effect of maternal asthma on the risk of specific congenital malformations: A population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88:216-22.
23. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, Chambers CD, and the Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:618-25.
24. Joint Committee of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:475-80.

Tabela 1 – Diagnóstico diferencial da asma na gestação*

Diagnóstico Diferencial da Asma na Gestação
- Dispneia fisiológica da gravidez - Embolia pulmonar - Embolia por líquido amniótico - Bronquite - Pneumonia - Sinusite ou rinite com gotejamento posterior - Insuficiência cardíaca - Refluxo gastroesofágico - Disfunção de cordas vocais

* Modificado de Vatti RR &Teuber SS (referência 3).

Tabela 2 - Classificação da gravidade da asma*

Parâmetro	Classificação de Gravidade da asma			
	Intermitente	Persistente leve	Persistente Moderada	Persistente Grave
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou Contínuos
Despertares Noturnos	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
Necessidade de beta-2 para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Frequentes
VEF1 ou PFE	$\geq 80\%$ predito	$\geq 80\%$ predito	60-80% predito	$\leq 60\%$ predito
Variação VEF1 ou PFE	< 20%	< 20-30%	> 30%	> 30%

*Classificar o paciente sempre pela manifestação de maior gravidade. Pacientes com asma intermitente, mas com exacerbações graves, devem ser classificados como tendo asma persistente moderada. VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório. Adaptado da IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma (referência 14).

Tabela 3 - Níveis de controle da paciente gestante com asma*

Parâmetro	Asma Controlada	Asma parcialmente controlada (pelo menos 1 em qualquer semana)	Asma não controlada
Frequência dos sintomas	≤2 dias/semana	≥2 dias/semana	Diários
Despertares noturnos	≤2 vezes/mês	1-3 vezes por semana	≥4 vezes por semana
Necessidade de medicamentos de resgate	≤2 dias/semana	>2 dias por semana	>1 vez por dia
Limitação de atividades	Nenhuma	Alguma limitação	Extremamente limitadas
PFE ou VEF1	>80% predito ou do melhor individual, se conhecido	60- 80% predito ou do melhor individual, se conhecido	<60% predito ou do melhor individual, se conhecido
Exacerbações	0-1 no último ano	≥ 2 no último ano	≥2 no último ano
ACT	≥20	16-19	≤15

*A frequência e efeito dos sintomas devem ser baseados nas últimas 2-4 semanas. O nível de controle é considerado pela categoria mais grave. Tabela modificada do *National Heart, Lung and Blood institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007 update* (referência 15). VEF1 volume expiratório forçado no primeiro segundo, ACT *asthma control test*.

Tabela 4 – Classificação do FDA (Food and Drug Administration) para uso de drogas na gravidez

Droga	Classificação de Risco
Salbutamol	C
Fenoterol	C
Formoterol	C
Ipratropio	B
Salmeterol	C
Budesonida	B
Beclometasona	C
Fluticasona	C
Prednisona	C/D*
Dexametasona	C/D*
Hidrocortisona	C/D*
Teofilina	C
Zafirlukaste	B
Montelukaste	B

As cinco categorias de risco de fármacos do FDA podem ser listadas como: Categoria A – estudos controlados em mulheres grávidas não demonstraram risco para o feto; Categoria B – não há evidência de risco no ser humano; Categoria C – o risco não pode ser afastado; Categoria D – há evidência positiva de risco; Categoria X – contra-indicadas na gravidez (referência 20). * 1o. trimestre.

2.2 Beclometasona inalatória em gestantes asmáticas-Revisão Sistemática

Introdução:

A asma é doença crônica de vias aéreas inferiores, caracterizada por inflamação e aumento da responsividade que resulta em obstrução brônquica parcial ou completamente reversível e sintomas de dispneia, sibilância, tosse e expectoração que variam de intensidade e frequência de paciente para paciente e num mesmo paciente em épocas diferentes¹. Crises agudas podem ocorrer principalmente com exposição a agentes desencadeantes e infecções virais de vias aéreas¹. É a doença crônica mais comum que afeta mulheres em idade reprodutiva², podendo comprometer até 8% das gestantes³. O controle inadequado da doença encontra-se relacionado ao risco elevado de prematuridade, baixo peso ao nascer, malformações congênitas, pré-eclâmpsia e partos cesareanos⁴.

Os desfechos indesejados da doença podem ser evitados com o controle adequado através de medidas educativas, comportamentais e farmacológicas^{1,5}, especialmente com o uso de corticosteroides inalatórios, cuja eficácia e segurança em gestantes asmáticas têm sido bastante estudados nos últimos anos^{6,7}.

Um dos maiores estudos realizados a respeito do tratamento da asma foi a coorte sueca publicada por Norjavaara & De Verdier (2003) que analisaram a segurança da budesonida em 2968 gestantes⁸. Desde então foi considerada o corticoide inalatório mais estudado e seguro para uso em gestantes, considerado classe B pelo órgão americano de administração de alimentos e medicamentos (FDA). Não há estudos comparativos entre budesonida e beclometasona no tratamento de gestantes asmáticas⁷, sendo a beclometasona considerada classe C devido à limitação de estudos disponíveis, e não por presença de risco conhecido.

O conhecimento das evidências disponíveis sobre a segurança e eficácia da beclometasona inalada é importante para prática clínica e implementação de medidas de saúde pública no tratamento da asma, pois é uma droga acessível, de baixo custo e, no Brasil, distribuída gratuitamente pelo sistema público de saúde. O objetivo deste estudo é apresentar de maneira sistematizada uma revisão sobre o uso de beclometasona em gestantes asmáticas.

Estratégia da Pesquisa:

A revisão sistemática da literatura foi realizada a partir das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine), Literatura Latino-Americana e do Caribe a

asma é doença crônica de vias aéreas inferiores, caracterizada por inflamação e aumento da responsividade que resulta em obstrução brônquica parcial ou completamente reversível e sintomas de dispneia, sibilância, tosse e expectoração que variam de intensidade e frequência de paciente para paciente e num mesmo paciente em épocas diferentes¹. Crises agudas podem ocorrer principalmente com exposição a agentes desencadeantes e infecções virais de vias aéreas¹. É a doença crônica mais comum que afeta mulheres em idade reprodutiva², podendo comprometer até 8% das gestantes³. O controle inadequado da doença encontra-se relacionado ao risco elevado de prematuridade, baixo peso ao nascer, malformações congênitas, pré-eclâmpsia e partos cesareanos⁴.

Os desfechos indesejados da doença podem ser evitados com o controle adequado através de medidas educativas, comportamentais e farmacológicas^{1,5}, especialmente com o uso de corticosteroides inalatórios, cuja eficácia e segurança em gestantes asmáticas têm sido bastante estudados nos últimos anos^{6,7}.

Um dos maiores estudos realizados a respeito do tratamento da asma foi a coorte sueca publicada por Norjavaara & De Verdier (2003) que analisaram a segurança da budesonida em 2968 gestantes⁸. Desde então foi considerada o corticoide inalatório mais estudado e seguro para uso em gestantes, considerado classe B pelo órgão americano de administração de alimentos e medicamentos (FDA). Não há estudos comparativos entre budesonida e beclometasona no tratamento de gestantes asmáticas⁷, sendo a beclometasona considerada classe C devido à limitação de estudos disponíveis, e não por presença de risco conhecido.

O conhecimento das evidências disponíveis sobre a segurança e eficácia da beclometasona inalada é importante para prática clínica e implementação de medidas de saúde pública no tratamento da asma, pois é uma droga acessível, de baixo custo e, no Brasil, distribuída gratuitamente pelo sistema público de saúde. O objetivo deste estudo é apresentar de maneira sistematizada uma revisão sobre o uso de beclometasona em gestantes asmáticas.

A revisão sistemática da literatura foi realizada a partir das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), tendo a busca de dados ocorrido em dezembro/2012. Para cada uma delas, foi elaborada uma

estratégia específica para o cruzamento dos descritores (DeCS) – palavras-chaves para recuperação de assuntos da literatura científica.

Na MedLine, utilizando-se a ferramenta de busca PubMed, foi realizada uma estratégia de busca em dois tempos utilizando as sintaxes: ("Asthma"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh] e ("Beclomethasone"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh]. Na LiLACS e SciELO foram utilizadas as palavras-chave: “asma”, “beclometasona” e “gravidez”.

Critérios de Seleção:

Para serem incluídos na análise os estudos deveriam ser artigos originais (excluindo-se editoriais e estudos de revisão), ter como sujeitos de pesquisa gestantes asmáticas submetidas a tratamento com corticoide inalatório, abordar algum dos seguintes desfechos: risco de malformação congênita, parto prematuro, parto cesáreo, restrição de crescimento intrauterino, exacerbações da asma, pré-eclâmpsia, doenças na infância; descrever o uso de beclometasona dentro da amostra de gestantes acompanhadas. Foram excluídos estudos que não definiram o número de pacientes em uso de beclometasona.

Análise dos Dados:

A seleção dos artigos encontrados foi realizada em três etapas. Na primeira foi feita a leitura dos títulos dos estudos encontrados. Foram excluídos aqueles que claramente não se enquadravam a qualquer um dos critérios de inclusão deste estudo. Na segunda etapa foi realizada a leitura dos resumos dos estudos selecionados e, da mesma forma, foram rejeitados aqueles que claramente não se adequavam a qualquer um dos critérios de inclusão. Na terceira etapa todos os estudos que não foram excluídos foram lidos na íntegra para seleção dos que seriam incluídos nesta revisão.

Na base de dados MedLine, via PubMed, cruzando-se as palavras-chave “asthma” e “pregnancy”, foram encontrados 1666 artigos, dos quais: 1347 trabalhos foram excluídos pelo título, 292 publicações foram excluídos pela leitura dos resumos e 12 artigos foram excluídos após a leitura na íntegra. Nove artigos não repetidos foram selecionados para revisão. Na base de dados SciELO cruzando-se as palavras-chave “asma” e “gravidez”, foram encontrados 13 artigos e todos foram excluídos pelo título. Utilizando a base de dados LILACS, cruzando-se as palavras-chave “asma” e “gravidez”, foram encontrados 1717 artigos, dos quais: 1430 trabalhos foram excluídos pelo título, 273 publicações foram excluídas pela leitura dos resumos e 08 artigos foram excluídos após a leitura na íntegra, resultando em 06 artigos selecionados. Entretanto, os artigos encontrados na estratégia de busca do LILACS estavam entre os nove artigos selecionados na busca via PubMed, desta forma 09 artigos foram selecionados para a revisão sistemática. (Fluxo demonstrado na figura 1)

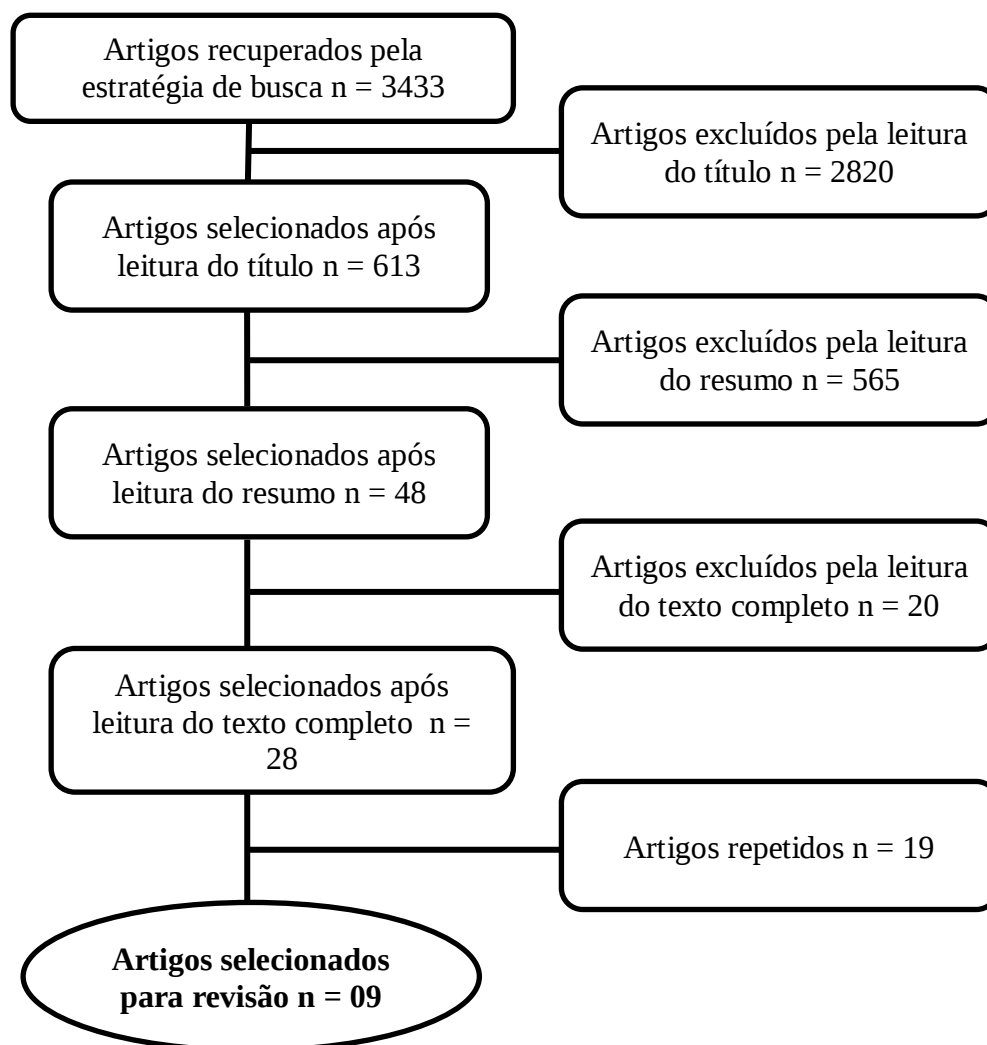


Figura 1 Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão segundo descritores e bases de dados.

Resultados:

A heterogeneidade dos artigos não permitiu a realização de meta-análise. Assim, os resultados deste estudo serão apresentados em forma de revisão sistemática. De acordo com a *Cochrane Library*, em situações em que não é possível fazer uma meta-análise, o pesquisador deve sentir-se estimulado pela linha de pesquisa na construção de um campo para ensaios clínicos randomizados⁹.

Para melhor apresentação dos resultados optou-se por considerar as seguintes variáveis dos artigos selecionados: autor/ano, desenho do estudo, país, amostra (total, uso de corticoide inalatório e uso de beclometasona), resultados (Tabela1).

Tabela 1 Estudos selecionados sobre uso de beclometasona na gravidez

Autor/Ano	Desenho	Local	Amostra (total/CI/beclo)	Resultados
M Tegethoff et al / 2012 ¹⁰	Coorte	Dinamarca	4083 total 1231 (CI) 67 (beclo)	CI durante a gravidez não associam-se a elevação do risco de diversas doenças na infância, havendo uma possível associação de risco para distúrbios endócrinos e metabólicos.
L Blais / 2009 ¹¹	Coorte	Quebec/ Canada Cruzamento de 3 bases de dados comunitárias	13280 total 4392(CI) / beclo ? (equivalente a <1000mcg/dia de beclo) 154(CI)/51 (beclo) (> 1000mcg /dia)	Risco para malformações em doses altas de CI, não pode ser afastado. Risco para malformações, em doses médias e baixas, não demonstrado.
M P Dombrowski, et al / 2004 ¹²	Ensaio Clínico	Estados Unidos - Multicêntrico	385 total 194 (CI = beclo)	Tratamento para asma moderada com resultados semelhantes entre beclometasona e teofilina, em relação a exacerbações, desfechos obstétricos e perinatais. Menos efeitos colaterais com beclometasona.
J Namazy, et al / 2004 ¹³	Coorte	Estados Unidos. Multicêntrico	396 total = CI 201 (beclo)	O uso de corticoide inalatório não elevou o risco de desenvolver CIUR.
M Schatz et al / 1997 ¹⁴	Coorte	Estados Unidos. População atendida por plano de saúde	1502 total 149 (CI) 137 (beclo)	Não houve associação entre o uso de medicações para asma e risco de baixo peso, pré-eclâmpsia, prematuridade, malformações.
P J Wendel et al / 1996 ¹⁵	Ensaio Clínico Randomizado	Estados Unidos. Monocêntrico	84 pacientes 34 (CI = beclo)	Aminofilina intravenosa não traz vantagem na terapêutica da crise asmática. O uso de CI contínuo diminui o risco de novas crises.
B S M Stenius-Aarniala / 1996 ¹⁶	Coorte	Finlândia Monocêntrico	504 total 355 (CI) 214 (beclo)	Pacientes com uso inadequado de CI apresentam risco aumentado de desenvolver uma crise aguda de asma durante a gestação. Não houve diferenças nos desfechos do nascituro.
Fitzsimons, R. / 1986 ¹⁷	Série de casos	Estados Unidos	56 total 29 (CI = beclo)	Não foram observadas malformações ou desfechos desfavoráveis dos nascituros.
Greenberger, P. / 1983 ¹⁸	Série de casos	Estados Unidos	45 Total = CI = beclo	Uso de beclometasona inalatória diminuiu a necessidade de prednisona oral.

CI: corticoide inalatório; beclo: beclometasona; total: número de pacientes do estudo; CIUR: restrição de crescimento intrauterino.

Discussão

O primeiro aspecto a ressaltar após análise dos artigos é a escassez de estudos desenhados para avaliação da droga beclometasona especificamente, apenas dois dos nove artigos selecionados^{12,18}. Entende-se a dificuldade de se propor estudos de avaliação de drogas em gestantes por razões éticas, mas o tema merece mais atenção diante de uma droga que foi bastante utilizada nos últimos trinta anos para gestantes asmáticas. Na verdade, a beclometasona continua a ser recomendada como alternativa a budesonida por protocolos internacionais¹⁹. A maioria dos artigos aborda a eficácia e segurança dos corticoides inalatórios de uma maneira geral, sendo este um tema recorrente de pesquisas nesta área^{11,13,14,15,16,17}.

Observa-se que na década de 80, as primeiras publicações buscavam avaliar a eficácia e segurança da droga num período em que nunca havia sido empregada em gestantes^{17,18}. Desta forma, surgiram séries de casos com poder limitado, mas que sugeriram a segurança no uso de corticoides e permitiram a realização de estudos com maior capacidade de avaliar riscos e eficácia na década de 90^{14,15,16}. Os estudos de coorte e ensaios clínicos produzidos nos anos 90 vieram para consolidar a ideia de segurança e eficácia dos corticoides inalatórios empregados para gestantes asmáticas. Nestes estudos a beclometasona era o corticoide inalatório mais empregado.

Após a publicação em 2003 da coorte que avaliou a budesonida para uso em gestantes⁸, as publicações sobre asma na gestação com outras drogas passaram a ser raras. Quatro artigos^{10,11,12,13} foram encontrados nesta revisão publicados após 2003 sendo dois estudos prospectivos, sobre o uso de beclometasona ou corticoides inalatórios com mais da metade das pacientes em uso de beclometasona nos quais os dados começaram a ser colhidos antes de 2003^{12,13}. Os dois únicos artigos realmente desenhados após a publicação de 2003 que foram selecionados para esta revisão são coortes retiradas de um banco de dados canadense e de um banco de dados dinamarquês, onde foram avaliadas gestantes asmáticas no período entre 1990 - 2002¹¹ e 1996 - 2002¹⁰. No estudo canadense a beclometasona novamente foi um dos corticoides inalatórios mais empregados, porém no estudo da Dinamarca a beclometasona foi utilizada por uma pequena parcela das pacientes avaliadas(5,4%).

A análise dos artigos resalta ainda uma regionalização das publicações, mesmo a asma sendo uma doença presente em todo o globo, onde todas as pesquisas realizadas foram em países desenvolvidos. Dos nove artigos selecionados seis são provenientes dos Estados Unidos, um do Canadá, um da Finlândia e um da Dinamarca. Não houve um artigo sequer da

América Central ou do Sul, da África ou da Ásia, apenas dois realizados fora da América do Norte. Nota-se uma carência de trabalhos científicos sobre o tema, produzidos em países com realidades sócio-econômicas menos favoráveis, onde haveria mais interesse em verificar a eficácia e segurança de uma droga de menor custo para asma na gestação.

O tamanho da amostra foi outro aspecto relevante na análise dos textos selecionados. Verificou-se uma carência de dados sobre a beclometasona, pois ao somar todas as gestantes em uso da droga em todos os trabalhos da revisão encontramos 960 indivíduos, enquanto que apenas um estudo de coorte que avaliou a budesonida traz 2968 grávidas⁸. Além disso, diversos artigos procuraram verificar efeitos dos corticoides inalatórios, sendo passível de críticas à extrapolação dos resultados para beclometasona.

Assim, os resultados dos primeiros trabalhos realizados nos Estados Unidos sugeriram que o uso de beclometasona em gestantes asmáticas era uma alternativa viável e que diminuía a necessidade de corticoide oral^{17,18}. O uso de corticoides inalatórios diminuiu o risco de crises agudas de asma durante a gestação segundo estudo publicado na Finlândia¹⁶. Wendel et al, publicou um ensaio clínico demonstrando não haver vantagens com o uso de aminofilina e encontrou um risco diminuído de novas crises asmáticas entre as pacientes em uso de corticoides inalatórios¹⁵.

O autor mais encontrado nos artigos selecionados por esta revisão foi M. Schatz, tendo participado de todos os trabalhos realizados nos Estados Unidos a partir de 1997. O primeiro deles foi uma coorte com 1542 gestantes asmáticas, onde 149 faziam uso de corticoides inalatórios e destas 137 utilizavam beclometasona¹⁴. Os resultados foram a inexistência de associação entre o uso de corticoides inalatórios e aumento do risco de diversos desfechos desfavoráveis como, baixo peso, pré-eclâmpsia, prematuridade, malformações. Sete anos após são publicados mais dois estudos: uma coorte que não encontrou associação entre o uso de corticoide inalatório e risco de restrição de crescimento intrauterino¹³, e um ensaio clínico, bem desenhado, com a finalidade de estudar especificamente a beclometasona. Foi estudo randomizado, duplo cego, com uma amostra de 385 pacientes, no qual a teofilina foi comparada com a beclometasona¹², cujos resultados demonstram que a beclometasona apresenta eficácia e segurança comparáveis a teofilina, porém com menos efeitos colaterais.

Estudo canadense, oriundo de uma coorte retirada de um banco de dados de Quebec¹¹, é o único que associou o uso de corticoides inalatórios com desfechos perinatais desfavoráveis, houve aumento do risco para malformações congênitas entre as pacientes utilizando altas doses da droga. Porém, não há como inferir causalidade com segurança,

devido a um viés de seleção, pois as pacientes que utilizaram doses altas de corticoide, também apresentavam asma mais grave e mais descontrolada.

O artigo mais recente selecionado por esta revisão é estudo de coorte dinamarquês, que avaliou 4083 pacientes asmáticas¹⁰. Este é o único artigo que avaliou o uso de corticoides inalatórios na gravidez e o surgimento de doenças na infância. Neste estudo a beclometasona corresponde há apenas 5,4% das pacientes, enquanto a budesonida foi utilizada por 79,9% das gestantes. Não houve elevação do risco para diversas doenças na infância, havendo uma possível associação de risco para distúrbios endócrinos e metabólicos. Os autores realizaram a análise das pacientes que utilizaram apenas budesonida e não encontraram diferenças ao comparar com as gestantes que utilizaram outros tipos de corticoides inalatórios.

Conclusão

Nesta revisão a maioria dos estudos atesta a segurança e eficácia do uso de corticoides inalatórios em gestantes asmáticas. Diante dos trabalhos selecionados pela estratégia de busca, a beclometasona foi a droga mais empregada, sendo avaliada isoladamente em dois artigos. Não encontramos evidências de inferioridade ou menor segurança do uso de beclometasona, em comparação a qualquer outra droga indicada para manejo da asma em gestantes, nos artigos selecionados.

Observa-se maior preocupação na análise da segurança do uso de corticoides inalatórios em detrimento do uso de um corticoide específico, como a beclometasona. O emprego de beclometasona em artigos científicos que avaliem a asma na gestação tem sido evitado após a publicação de Norjavaara⁸ e devido a classificação pelo FDA da budesonida como classe B. Assim, a evidência de segurança com o uso da budesonida, através de um estudo de coorte populacional em que não se avaliaram outras drogas, tornou a produção de novas publicações a respeito de outros corticoides inalatórios eticamente difíceis.

Conclui-se que o conhecimento sobre o uso da beclometasona não demonstra evidência de risco elevado para o tratamento de gestantes asmáticas. Porém, a budesonida encontra-se melhor estudada na literatura, sendo considerada a primeira escolha no manejo da asma na gravidez. Neste contexto, é difícil imaginar novos trabalhos que explorem o uso de beclometasona em gestantes asmáticas. É interessante a realização de estudos observacionais em países onde a beclometasona é utilizada devido ao custo mais acessível em relação à budesonida.

Referências Bibliográficas

1. Dombrowski M, Schatz M. Asthma in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2010;53(2):301-10

2. Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, Bracken M. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(3):559-67.
3. Kwon H, Belanger K, Bracken M. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol.* 2003; 13(5):317-24.
4. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011; 118(11):1314-23.
5. Vatti RR, Teuber SS. Asthma and Pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011; 43(1-2):45-56.
6. Louik C, Schatz M, Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Asthma in pregnancy and its pharmacologic treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105(2):110-7.
7. Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(7-8):931-45.
8. Norjavaara E, De Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(4):736-42.
9. Atallah NA, Castro AA. Revisão sistemática da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. *Centro Cochrane do Brasil.* 1997;2:20-8.
10. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Schaffner E, Meinlschmidt G. Inhaled Glucocorticoids during Pregnancy and Offspring Pediatric Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:557-63.
11. Blais L, Beauchesne MF, Lemièrre C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1229-34.
12. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(3):737-44.
13. Namazy J, Schatz M, Long L, Lipkowitz M, Lillie MA, Voss M, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(3):427-32.
14. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. In: (Ed.). *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(3):301-6.

15. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):150-4.
16. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax.* 1996;51(4):411-4.
17. Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(2):349-53.
18. Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med.* 1983; 98(4):478-80.
19. Dombrowski MP, Schatz M. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2):457-64.

2.3 Justificativa

A importância da asma na gravidez e suas possíveis complicações foram discutidas nos artigos de revisão, sendo claro o papel do controle adequado da doença para melhora no prognóstico materno e fetal (VATTI; TEUBER, 2011). O tratamento é semelhante ao de pacientes não gestantes (MCCALLISTER et al., 2013), sendo, na visão do autor, a avaliação do controle da asma o maior desafio no manejo destas pacientes.

Os parâmetros clínicos para verificação de controle terapêutico da asma podem ser imprecisos na distinção entre os pacientes pouco controlados daqueles bem controlados e levar a tratamentos insuficientes ou uso excessivo de medicações (ACCORDINI et al., 2006).

Assim, é importante disponibilizar um instrumento de avaliação do grau de controle terapêutico da asma na gravidez para otimizar um tratamento adequado. Em 2004, foi criado um questionário padronizado denominado Teste de Controle da Asma (TCA), composto de cinco perguntas simples, sem necessidade de prova de função pulmonar e podendo ser autoaplicável (NATHAN et al., 2004). Este instrumento foi validado em português, para uso no Brasil em 2010 (ROXO et al., 2010). Porém, ainda não foi aplicado ambulatorialmente em uma população de gestantes asmáticas. Esperava-se verificar sua aplicabilidade nesta população e com isso dispor de uma ferramenta simples, de baixo custo, com boa precisão para controle de acompanhamento da asma em gestantes.

2.4 Objetivos

2.4.1 Geral: Verificar se o questionário padronizado, Teste de Controle da Asma (TCA), apresenta validação para o controle de asma em gestantes.

2.4.2 Específicos:

- Caracterizar a amostra de acordo com variáveis biológicas (idade, gravidade da asma, antecedentes alérgicos, rinite, tabagismo, função pulmonar) e sociais (escolaridade e renda).
- Avaliar a capacidade do questionário TCA de discriminar asma controlada de asma não controlada em gestantes asmáticas.
- Verificar qual ponto de corte, para o escore TCA, apresenta parâmetros de precisão diagnóstica satisfatórios à gestante asmática.

- Verificar a reprodutibilidade do TCA ao ser utilizado em gestantes asmáticas.
- Verificar a responsividade do TCA ao ser utilizado em gestantes asmáticas.

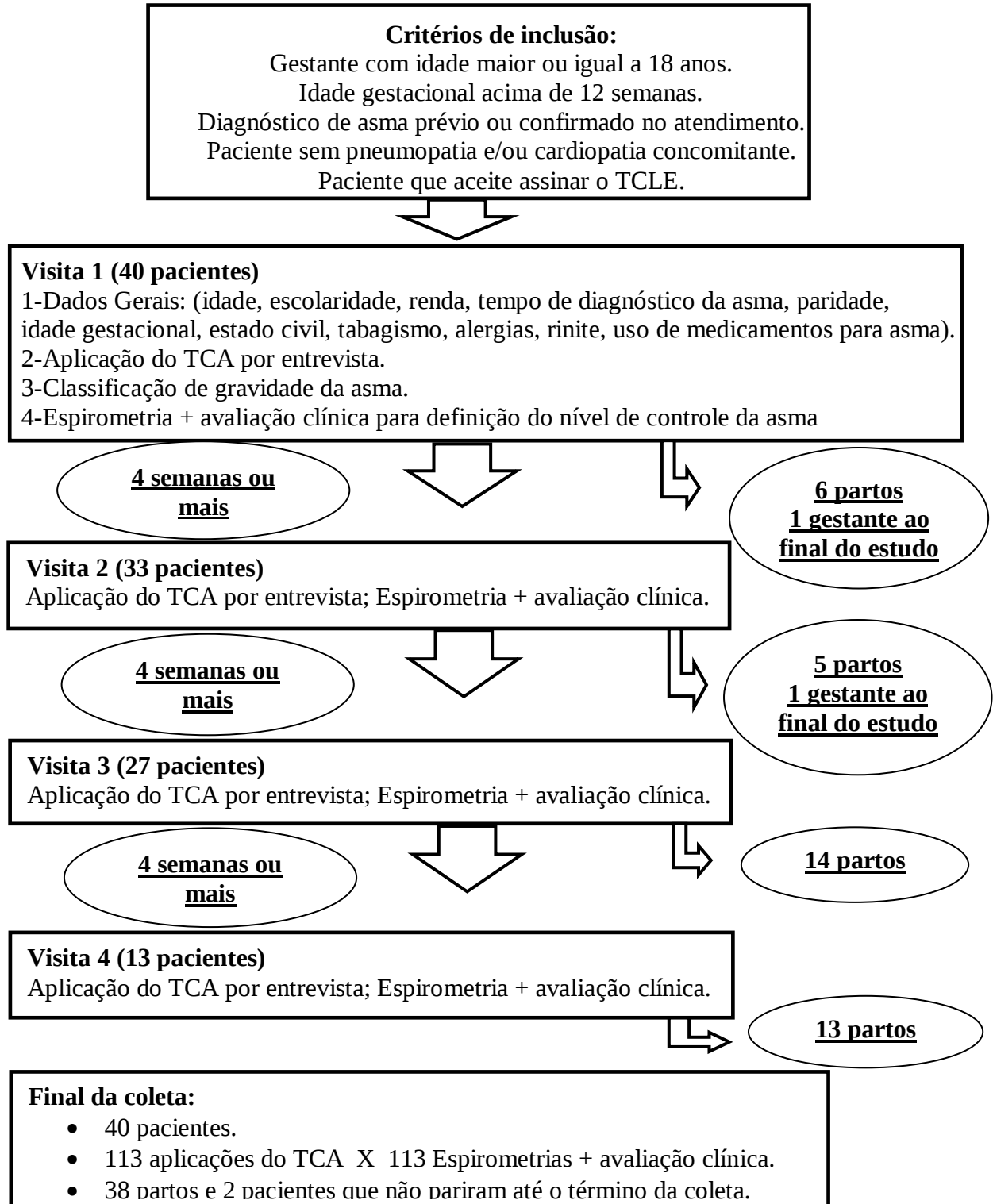
2.5 Hipótese

O Teste de Controle da Asma é valido para utilização em gestantes asmáticas.

3- MÉTODO

3.1 Delineamento do estudo: Trata-se de um estudo de validação de teste diagnóstico.

3.2 Fluxograma:



3.3 Local de realização do estudo:

O estudo foi realizado no ambulatório de asma e gravidez do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

3.4 População do estudo:

Todas as gestantes acompanhadas no ambulatório de asma na gravidez do HC-UFPE, no período de dezembro de 2011 a outubro de 2012.

3.4.1 Critérios de inclusão:

Foram incluídas no estudo grávidas com 18 anos ou mais, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2), com idade gestacional acima de 12 semanas, feto vivo sem malformações, diagnóstico de asma estabelecido previamente ou confirmado na primeira avaliação, com história clínica compatível e sem pneumopatia ou cardiopatia concomitante.

3.4.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídas do estudo pacientes com limitação cognitiva que as tornassem incapazes de responder ao questionário.

3.4.3 Tipo de amostragem:

Foi uma amostra de conveniência obtida no ambulatório de asma na gravidez do HC-UFPE, no período do estudo.

3.5 Definição do tamanho amostral:

Para o tamanho mínimo de amostra baseando-se no parâmetro sensibilidade, utilizou-se como base o trabalho de Roxo (ROXO et al., 2010), com sensibilidade estimada de 92,857% . O tamanho amostral mínimo para estimativa adequada da sensibilidade com erro de 5% é de 102 atendimentos clínicos com protocolos adequadamente preenchidos. Entretanto, para fins de análise, foi considerada a amostra disponível no período do estudo, que incluiu 113 atendimentos.

3.6 Definição e categorização das variáveis:

3.6.1 Variáveis independentes:

As variáveis independentes relevantes para o estudo foram: **(1) idade** – variável quantitativa obtida através da data de nascimento fornecida pela paciente; **(2) escolaridade** – variável contínua definida como o número total de anos de escola formal que a mulher tenha frequentado em sua vida; **(3) renda familiar** - variável contínua definida como a renda em dólares resultante da soma de rendimentos de todos os moradores da residência economicamente ativos; **(4) tabagismo** - variável categórica definida pelo hábito de fumar regularmente ou não; **(5) rinite** - variável categórica definida pela história positiva ou negativa para rinite; **(6) alergia** – variável categórica definida pela história positiva ou negativa para qualquer antecedente de alergia; **(7) classificação de gravidade da asma** – variável categórica definida com base nos critérios propostos pelo protocolo *Global Initiative for Asthma* - GINA (GINA, 2010), sendo classificada em intermitente, persistente leve, persistente moderada, persistente grave; **(8) Diagnóstico prévio da asma** – variável categórica definida pela presença ou ausência do diagnóstico prévio da asma na primeira consulta; **(9) Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1)** – variável contínua obtida através de espirometria realizada em cada avaliação clínica.

3.6.2 Variáveis dependentes:

3.6.2.1 Controle da asma e escore TCA: O controle da asma é um dado subjetivo que leva em consideração: parâmetros clínicos e medidas de função pulmonar. O questionário padronizado Teste de Controle da Asma (Anexo 3) é um instrumento simples, podendo ser autoaplicável, não necessitando de prova de função pulmonar e composto de cinco perguntas sobre o comportamento da doença nas últimas quatro semanas, com cinco respostas possíveis para cada questão resultando num escore que varia de 5 a 25 pontos (NATHAN et al., 2004). O valor do escore TCA encontrado foi comparado com o padrão ouro para definir sua capacidade de discriminar a asma controlada da não controlada. Foi considerado padrão ouro a avaliação clínica associada aos achados da espirometria, variando conforme critérios propostos no GINA (Anexo 4) em asma controlada, parcialmente controlada e não controlada. Para análise do escore TCA serão consideradas duas categorias, tornando a variável controle da asma em dicotômica: asma controlada (correspondendo à asma controlada - GINA 2010) e

asma não controlada (correspondendo à asma parcialmente controlada e não controlada - GINA 2010).

3.6.3 Operacionalização da pesquisa:

O estudo foi composto de quatro visitas, realizadas antes do parto e com um intervalo mínimo de quatro semanas entre elas. Em todas as visitas as pacientes responderam ao questionário TCA, realizaram espirometria e consulta com um único médico obstetra treinado para o manejo de gestantes asmáticas.

3.6.3.1 Espirometria:

As gestantes asmáticas inicialmente realizaram uma prova de função pulmonar através da espirometria. A espirometria foi realizada em espirômetro KitMicro (Cosmed, Rome-Italy), segundo o protocolo estabelecido em Miller et al. (2005) e os padrões de normalidade para a população brasileira (PEREIRA et al., 1992). A variável volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), expressa em percentual do previsto, foi utilizada como parâmetro de avaliação do grau de obstrução das vias aéreas.

3.6.3.2 Técnica de aplicação do questionário:

O questionário foi administrado de forma supervisionada por dois entrevistadores treinados (cada entrevistador avaliou um paciente), em local tranquilo e sem auxílio de terceiros. Os entrevistadores aplicaram o questionário sem induzir respostas. Foi explicado ao paciente que o questionário avaliaria o controle da asma. Os pacientes recordaram as suas experiências nas últimas quatro semanas e responderam às questões. Após o término do questionário os pacientes foram encaminhados para avaliação clínica por um médico obstetra treinado no manejo da asma, que não teve conhecimento das respostas ao TCA.

3.6.3.3 Avaliação clínica:

O objetivo da consulta médica foi confirmar o diagnóstico de asma, definir a gravidade e o controle da doença. O diagnóstico de asma foi baseado em episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite e ao amanhecer, em pacientes com espirometria compatível. A gravidade da asma foi classificada em intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave de acordo com os critérios do GINA 2010. A avaliação do controle da asma foi realizada por obstetra treinado no manejo da asma e com acesso ao resultado da espirometria, sendo esta avaliação considerada o padrão ouro do

estudo para avaliar o controle da doença. Inicialmente o paciente teve a asma classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada, esta classificação foi utilizada para avaliação de reprodutibilidade e responsividade do TCA. Para efeito de análise da capacidade do TCA de discriminar asma controlada de não controlada, a variável controle da asma foi reclassificada como dicotômica: asma controlada correspondendo à asma controlada na classificação anterior e asma não controlada correspondendo a parcialmente controlada e não controlada na classificação anterior.

3.7 Análise Estatística:

3.7.1 Coleta de dados:

Os dados foram coletados em instrumentos de coleta estruturados (Apêndice 3) para cada paciente e após o período de coleta foram armazenados através de dupla entrada em um banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2007, sendo posteriormente transferidos para análise e cálculos estatísticos nos programas Stata 12.1SE e EpiInfo (versão 3.04).

3.7.2 Capacidade de discriminar o controle da asma:

Para avaliar a capacidade do TCA em discriminar o controle da asma, as pacientes foram classificadas de acordo com o escore de 5 a 25 pontos, em controladas e não controladas. Para cada um dos escores obtidos nas 113 avaliações, foram utilizadas medidas de validade dos testes diagnósticos como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança. A acurácia do questionário foi demonstrada através do cálculo da área sob a Curva ROC (Receiver Operator Characteristic Curve), utilizada para calcular a proporção de pacientes corretamente classificados e definir o melhor ponto de corte para o escore TCA.

3.7.3 Reprodutibilidade

Para avaliar a reprodutibilidade, foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclass nas pacientes que mantiveram o mesmo nível de controle em mais de uma visita. Considerou-se como significância estatística um erro alfa igual ou menor que 5%.

3.7.4 Responsividade

Para avaliar a responsividade, foi utilizado o teste de Wilcoxon no sentido de identificar variações estatisticamente significativas nos escores do TCA das pacientes que

modificaram a classificação clínica entre duas avaliações. Considerou-se como significância estatística um erro alfa igual ou menor que 5%.

3.8 Aspectos éticos:

As informações foram obtidas de um serviço onde o atendimento não apresentava qualquer diferença entre as participantes e as não participantes do estudo, sendo coletado um banco de dados. Assim que a paciente foi admitida no estudo, o nome da paciente e as informações para contato foram mantidas em local seguro, num arquivo fechado na sala de estudos do Centro Obstétrico do Hospital das Clínicas, e separadas dos dados coletados para o estudo. Os dados eletronicamente armazenados e transmitidos foram identificados apenas pelo número de registro da paciente na pesquisa e os nomes das pacientes não foram conhecidos pelo responsável pela análise dos dados. Em todas as visitas foi enfatizado o caráter voluntário da participação da paciente nesse estudo e que não haveria para ela nenhuma forma de remuneração. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – CCS/UFPE (Protocolo número - 416/11; CAAE 0402.0.172.000-11) – (Anexo 5).

3.9 Limitações metodológicas do estudo:

A amostra foi recrutada num serviço de alta complexidade, em ambulatório especializado no atendimento de gestantes asmáticas. Desta forma, as características da amostra podem não corresponder com as da população geral de gestantes asmáticas que não tem acesso a serviço especializado.

4- O TESTE DE CONTROLE DA ASMA É VÁLIDO EM GESTANTES ASMÁTICAS?

Introdução

A asma é doença crônica caracterizada pelo aumento da responsividade e pela inflamação crônica das vias aéreas, levando a uma obstrução parcial ou completamente reversível das mesmas (1). Considerada a doença crônica mais comum a afetar mulheres em idade reprodutiva (2), envolvendo até 8% das gestantes nos Estados Unidos (3).

A gravidez por si só não altera o comportamento da asma, verificando-se uma melhora dos sintomas em um terço dos casos, piora do quadro em outro terço das pacientes e manutenção no restante (4). A gestante asmática apresenta um risco aumentado de desenvolver: pré-eclâmpsia, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino, parto cesariana (1,5). Além disso, exacerbações da asma durante a gestação associam-se a uma elevação no risco de malformações congênicas (6). A doença quando bem controlada, associa-se a um bom prognóstico fetal e materno (7). Assim, o objetivo do acompanhamento de gestantes asmáticas deve ser pautado no controle rigoroso da doença (8).

A avaliação subjetiva do controle da asma pode ser falha na distinção entre os pacientes controlados daqueles não controlados e levar a tratamentos insuficientes ou uso excessivo de medicações (9,10). Na gestante a causa mais comum de sintomas respiratórios é a dispneia fisiológica da gravidez, tendo como queixa mais frequente a falta de ar. No entanto, essa entidade não se associa a sintomas típicos da asma, como sibilância, tosse e aperto no peito (11,12). Profissionais pouco experientes podem ter dificuldades na avaliação de controle de gestantes asmáticas, devido às inúmeras peculiaridades e queixas próprias da gravidez.

O TCA foi desenvolvido em 2004, por Nathan, podendo ser autoaplicável e composto de cinco itens (13). Esse instrumento foi considerado uma ferramenta útil na identificação dos pacientes asmáticos mal controlados e no seguimento durante o tratamento (14). Tendo sido validado na Espanha (15), China (16), Coreia (17), norte da África (18), Brasil (19), Grécia (20), Vietnã (21) e Turquia (22). O uso do TCA para avaliação de gestantes asmáticas é estimulado por alguns autores (23). Porém, não foram encontrados na literatura trabalhos que verifiquem a utilização do TCA em gestantes asmáticas e não se sabe até que ponto as queixas de dispneia presentes na gestação podem alterar o valor do escore.

A asma é doença crônica caracterizada pelo aumento da responsividade e pela inflamação crônica das vias aéreas, levando a uma obstrução parcial ou completamente reversível das mesmas (1). Considerada a doença crônica mais comum a afetar mulheres em idade reprodutiva (2), envolvendo até 8% das gestantes nos Estados Unidos (3).

A gravidez por si só não altera o comportamento da asma, verificando-se uma melhora dos sintomas em um terço dos casos, piora do quadro em outro terço das pacientes e manutenção no restante (4). A gestante asmática apresenta um risco aumentado de desenvolver: pré-eclâmpsia, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino, parto cesariana (1,5). Além disso, exacerbações da asma durante a gestação associam-se a uma elevação no risco de malformações congênitas (6). A doença quando bem controlada, associa-se a um bom prognóstico fetal e materno (7). Assim, o objetivo do acompanhamento de gestantes asmáticas deve ser pautado no controle rigoroso da doença (8).

A avaliação subjetiva do controle da asma pode ser falha na distinção entre os pacientes controlados daqueles não controlados e levar a tratamentos insuficientes ou uso excessivo de medicações (9,10). Na gestante a causa mais comum de sintomas respiratórios é a dispneia fisiológica da gravidez, tendo como queixa mais frequente a falta de ar. No entanto, essa entidade não se associa a sintomas típicos da asma, como sibilância, tosse e aperto no peito (11,12). Profissionais pouco experientes podem ter dificuldades na avaliação de controle de gestantes asmáticas, devido às inúmeras peculiaridades e queixas próprias da gravidez.

O TCA foi desenvolvido em 2004, por Nathan, podendo ser autoaplicável e composto de cinco itens (13). Esse instrumento foi considerado uma ferramenta útil na identificação dos pacientes asmáticos mal controlados e no seguimento durante o tratamento (14). Tendo sido validado na Espanha (15), China (16), Coréia (17), norte da África (18), Brasil (19), Grécia (20), Vietnã (21) e Turquia (22). O uso do TCA para avaliação de gestantes asmáticas é estimulado por alguns autores (23). Porém, não foram encontrados na literatura trabalhos que verifiquem a utilização do TCA em gestantes asmáticas e não se sabe até que ponto as queixas de dispneia presentes na gestação podem alterar o valor do escore.

A avaliação subjetiva do controle da asma pode ser falha na distinção entre os pacientes controlados daqueles não controlados e levar a tratamentos insuficientes ou uso excessivo de medicações (9,10). Na gestante a causa mais comum de sintomas respiratórios é a dispneia fisiológica da gravidez, tendo como queixa mais frequente a falta de ar. No entanto, essa entidade não se associa a sintomas típicos da asma, como sibilância, tosse e aperto no peito (11,12). Profissionais pouco experientes podem ter dificuldades na avaliação de controle de gestantes asmáticas, devido às inúmeras peculiaridades e queixas próprias da gravidez.

A asma é doença crônica caracterizada pelo aumento da responsividade e pela inflamação crônica das vias aéreas, levando a uma obstrução parcial ou completamente reversível das mesmas (1). Considerada a doença crônica mais comum a afetar mulheres em idade reprodutiva (2), envolvendo até 8% das gestantes nos Estados Unidos (3).

A gravidez por si só não altera o comportamento da asma, verificando-se uma melhora dos sintomas em um terço dos casos, piora do quadro em outro terço das pacientes e manutenção no restante (4). A gestante asmática apresenta um risco aumentado de desenvolver: pré-eclâmpsia, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino, parto cesariana (1,5). Além disso, exacerbações da asma durante a gestação associam-se a uma elevação no risco de malformações congênitas (6). A doença quando bem controlada, associa-se a um bom prognóstico fetal e materno (7). Assim, o objetivo do acompanhamento de gestantes asmáticas deve ser pautado no controle rigoroso da doença (8).

A avaliação subjetiva do controle da asma pode ser falha na distinção entre os pacientes controlados daqueles não controlados e levar a tratamentos insuficientes ou uso excessivo de medicações (9,10). Na gestante a causa mais comum de sintomas respiratórios é a dispneia fisiológica da gravidez, tendo como queixa mais frequente a falta de ar. No entanto, essa entidade não se associa a sintomas típicos da asma, como sibilância, tosse e aperto no peito (11,12). Profissionais pouco experientes podem ter dificuldades na avaliação de controle de gestantes asmáticas, devido às inúmeras peculiaridades e queixas próprias da gravidez.

O TCA foi desenvolvido em 2004, por Nathan, podendo ser autoaplicável e composto de cinco itens (13). Esse instrumento foi considerado uma ferramenta útil na identificação dos pacientes asmáticos mal controlados e no seguimento durante o tratamento (14). Tendo sido validado na Espanha (15), China (16), Coréia (17), norte da África (18), Brasil (19), Grécia (20), Vietnã (21) e Turquia (22). O uso do TCA para avaliação de gestantes asmáticas é estimulado por alguns autores (23). Porém, não foram encontrados na literatura trabalhos que verifiquem a utilização do TCA em gestantes asmáticas e não se sabe até que ponto as queixas de dispneia presentes na gestação podem alterar o valor do escore.

A avaliação subjetiva do controle da asma pode ser falha na distinção entre os pacientes controlados daqueles não controlados e levar a tratamentos insuficientes ou uso excessivo de medicações (9,10). Na gestante a causa mais comum de sintomas respiratórios é a dispneia fisiológica da gravidez, tendo como queixa mais frequente a falta de ar. No entanto, essa entidade não se associa a sintomas típicos da asma, como sibilância, tosse e aperto no peito (11,12). Profissionais pouco experientes podem ter dificuldades na avaliação de controle de gestantes asmáticas, devido às inúmeras peculiaridades e queixas próprias da gravidez.

A asma é doença crônica caracterizada pelo aumento da responsividade e pela inflamação crônica das vias aéreas, levando a uma obstrução parcial ou completamente reversível das mesmas (1). Considerada a doença crônica mais comum a afetar mulheres em idade reprodutiva (2), envolvendo até 8% das gestantes nos Estados Unidos (3).

A gravidez por si só não altera o comportamento da asma, verificando-se uma melhora dos sintomas em um terço dos casos, piora do quadro em outro terço das pacientes e manutenção no restante (4). A gestante asmática apresenta um risco aumentado de desenvolver: pré-eclâmpsia, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino, parto cesariana (1,5). Além disso, exacerbações da asma durante a gestação associam-se a uma elevação no risco de malformações congênitas (6). A doença quando bem controlada, associa-se a um bom prognóstico fetal e materno (7). Assim, o objetivo do acompanhamento de gestantes asmáticas deve ser pautado no controle rigoroso da doença (8).

A avaliação subjetiva do controle da asma pode ser falha na distinção entre os pacientes controlados daqueles não controlados e levar a tratamentos insuficientes ou uso excessivo de medicações (9,10). Na gestante a causa mais comum de sintomas respiratórios é a dispneia fisiológica da gravidez, tendo como queixa mais frequente a falta de ar. No entanto, essa entidade não se associa a sintomas típicos da asma, como sibilância, tosse e aperto no peito (11,12). Profissionais pouco experientes podem ter dificuldades na avaliação de controle de gestantes asmáticas, devido às inúmeras peculiaridades e queixas próprias da gravidez.

O TCA foi desenvolvido em 2004, por Nathan, podendo ser autoaplicável e composto de cinco itens (13). Esse instrumento foi considerado uma ferramenta útil na identificação dos pacientes asmáticos mal controlados e no seguimento durante o tratamento (14). Tendo sido validado na Espanha (15), China (16), Coréia (17), norte da África (18), Brasil (19), Grécia (20), Vietnã (21) e Turquia (22). O uso do TCA para avaliação de gestantes asmáticas é estimulado por alguns autores (23). Porém, não foram encontrados na literatura trabalhos que verifiquem a utilização do TCA em gestantes asmáticas e não se sabe até que ponto as queixas de dispneia presentes na gestação podem alterar o valor do escore.

O objetivo deste estudo foi verificar a capacidade do questionário TCA de discriminar as gestantes com asma controlada daquelas com doença não controlada e avaliar a reprodutibilidade e responsividade do instrumento.

Material e Métodos

Foram avaliadas 40 pacientes gestantes com idade igual ou superior a 18 anos, idade gestacional acima de 12 semanas e com diagnóstico de asma, formando uma amostra de conveniência de pacientes consecutivos, atendidos no ambulatório de asma na gravidez do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Brasil, no período de dezembro de 2011 a outubro de 2012. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE.

O estudo de validação de teste diagnóstico foi considerado o mais apropriado para avaliar o escore TCA. Foram realizadas até quatro avaliações clínicas, antes do parto e com um intervalo mínimo de quatro semanas entre elas. Em todas as visitas as pacientes responderam a uma versão em português do questionário TCA(19), realizaram espirometria e consulta com um único médico obstetra treinado para o manejo de gestantes asmáticas.

As gestantes asmáticas inicialmente realizaram uma prova de função pulmonar através da espirometria. A variável volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), expressa em percentual do previsto, foi utilizada como parâmetro de avaliação do grau de obstrução das vias aéreas. Em seguida as gestantes eram encaminhadas para responder ao questionário TCA. A aplicação do questionário foi feita através de entrevista, pois não houve restrição à inclusão de indivíduos com baixo ou nenhum grau de escolaridade no desenho do estudo. Os entrevistadores foram orientados a não interpretar as perguntas ou influenciar as respostas das pacientes. As gestantes foram solicitadas a recordar as suas experiências com a asma nas últimas quatro semanas e a responder as perguntas do questionário.

A última etapa de cada visita era a avaliação clínica, utilizando critérios propostos pelo protocolo do Global Initiative for Asthma (GINA) (24), associada à prova de função pulmonar, o que foi considerado padrão ouro para o controle da asma. O médico obstetra avaliador tinha treinamento específico para o atendimento de asma na gravidez e não teve acesso ao resultado do TCA. Na primeira visita a paciente foi submetida a um exame clínico para confirmar o diagnóstico de asma, avaliar a gravidade e classificar o controle da doença segundo os critérios propostos no GINA (24). Nas visitas subsequentes verificou-se o controle da doença nas últimas quatro semanas.

Para efeito de análise, as pacientes foram divididas em dois grupos: controladas (aquelas que foram classificadas na avaliação clínica do GINA como controladas) e não controladas (aquelas que foram classificadas na avaliação clínica do GINA como parcialmente controladas e não controladas). Para avaliar a capacidade do TCA em

discriminar o controle da asma, as pacientes foram classificadas de acordo com o escore de 5 a 25 pontos, em controladas e não controladas. Para cada um dos escores obtidos, foram utilizadas medidas de validade dos testes diagnósticos como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de verossimilhança.

A acurácia do questionário foi demonstrada através do cálculo da área sob a curva ROC, utilizada para calcular a proporção de pacientes corretamente classificados. Para avaliar a reprodutibilidade, foi utilizado o coeficiente de correlação intraclasse nas pacientes que mantiveram o mesmo nível de controle em mais de uma visita. Para avaliar a responsividade, foi utilizado o teste de Wilcoxon no sentido de identificar variações estatisticamente significativas nos escores do TCA das pacientes que modificaram a classificação clínica entre duas avaliações. As análises estatísticas foram realizadas com o software Stata 12.1SE e EpiInfo (versão 3.04).

Resultados

A amostra consistiu de 40 gestantes, tendo uma perda continuada nas visitas subsequentes, totalizando 113 avaliações de controle da doença. A mediana de idade foi de 24 anos, mínimo de 18 e máximo de 44 anos. A renda familiar mediana das parturientes foi de 387 dólares, e um pouco mais da metade, 23 pacientes (57,5%), apresenta escolaridade entre 9 e 11 anos. O VEF1 foi acima de 80% do previsto em 67 avaliações (59,3%). O tabagismo foi referido por 3 das 40 mulheres participantes (7,5%), alergia foi referida por 30 gestantes (75%), enquanto que rinite foi citada por 19 (47,5%) entrevistadas e 37 das 40 (92,5%) pesquisadas referiram diagnóstico prévio de asma. Segundo classificação de gravidade, 27,5% das gestantes pesquisadas apresentou asma intermitente, enquanto que 15% apresentou asma persistente leve, 30% moderada e 27,5% grave (Tabela 1).

A Tabela 2 demonstra os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos e razões de verossimilhança para os diversos escores do TCA. A melhor acurácia do escore TCA foi alcançada no ponto de corte de 16 pontos (84%), os valores de sensibilidade (95.4%) foram elevados, assim como o valor preditivo negativo (91.7%) e o valor preditivo positivo (80.5%). A especificidade foi de 68.8%, a razão de verossimilhança positiva foi de 3.05 e a razão de verossimilhança negativa foi de 0.067. A área sob a curva ROC foi 0.846 (IC95%: 0.748-0.920) (Figura 1).

O coeficiente de correlação intraclasse demonstrou um valor de 0.86 (IC95%: 0.75 a 0.93), indicando uma boa reprodutibilidade do questionário. Na avaliação da responsividade, foram analisados os questionários de 10 pacientes com melhora da classificação clínica de

mal controlada para controlada entre duas avaliações clínicas distintas. A mediana do escore TCA foi de 11 pontos (variação:9-14) nas classificadas como mal controladas e 20,5 pontos (variação:18-24) nas avaliações com melhora da classificação clínica ($p < 0,005$), demonstrando a capacidade do questionário em identificar a mudança clínica da paciente (Figura 2).

Discussão

A busca por ferramentas que auxiliem a avaliação do controle da asma na gravidez e sirvam para nortear o tratamento medicamentoso é uma questão clinicamente relevante. Artigo publicado em 2011 utiliza em sua metodologia o uso de questionário para avaliação de controle da asma em gestantes (25) e revisão do mesmo ano traz o uso do TCA como recomendação na avaliação do controle da doença (23). Porém não existiam estudos avaliando o uso deste questionário em gestantes até o momento. Os resultados do estudo indicam que o TCA foi capaz de discriminar adequadamente a asma controlada da asma não controlada, demonstrando ser um instrumento útil para o manejo da asma na gravidez.

Neste estudo o ponto de corte do escore TCA foi definido em 16 pontos por ser o valor de maior acurácia. A área sob a curva ROC foi de 0.846 (IC95% 0.748-0.920), o que indica um bom desempenho deste questionário em discriminar asma controlada de não controlada e foi compatível com os valores encontrados nos estudos com pacientes asmáticos não gestantes (0.71–0.91) (13-22). O valor da sensibilidade do TCA foi elevado (95.4%), sendo comparável, e um pouco superior, ao valor encontrado em pacientes não gestantes (69.2-93%) (13-22), indicando uma excelente aplicabilidade deste instrumento para rastrear as pacientes com controle inadequado da doença. Analisando o TCA como ferramenta para programas de saúde pública, demonstrou-se ser muito interessante no contexto da assistência pré-natal de gestantes asmáticas, pois o atendimento destas pacientes em sua maioria é feito por profissionais com experiência limitada no manejo da asma. Desta forma, o TCA seria uma maneira simples de avaliação do controle da doença na gravidez e definiria os casos que necessitam da avaliação de especialistas. O valor da especificidade do TCA foi um pouco menor (68.8%) que o encontrado em pacientes não gestantes (70.8 – 78.5%) (13-22), diminuindo sua aplicabilidade como teste de confirmação diagnóstica do controle inadequado da doença. Os valores preditivos positivo e negativo foram elevados (80.5% e 91.7%) e compatíveis com os encontrados nos estudos de pacientes não gestantes (52.4 – 85.7% e 69.3 – 95.7%) (13-22). As razões de verossimilhança positiva e negativa também se mostraram

adequadas (3.05 e 0.07) às encontradas na literatura para pacientes não grávidas (3.58 e 0.09) (19).

A reprodutibilidade do questionário TCA foi elevada, com coeficiente de correlação intraclasse de 0.86, apresentando valor superior ao da versão original (13). Este achado pode estar relacionado ao método de aplicação do questionário, onde o TCA foi aplicado por entrevistadores neste estudo, enquanto eram autoaplicáveis na versão original. O uso de entrevistador elimina as dificuldades de leitura de indivíduos com baixa escolaridade e garante que o instrumento foi respondido pelo paciente. Havendo um treinamento específico para os entrevistadores, seguindo normas para aplicação dos questionários. A boa responsividade encontrada demonstra que o TCA foi capaz de identificar mudanças no controle da doença em pacientes com melhora clínica durante o acompanhamento. Um resultado semelhante ao encontrado nas versões em português, turco e espanhol (19, 22, 15).

Neste estudo em gestantes foi avaliado um número menor de pacientes quando comparados aos estudos de validação do TCA em asmáticos não gestantes, mas com um número razoável de avaliações clínicas. Uma revisão da literatura permitiu a utilização de todas as avaliações na análise da validade do questionário (26-28). No entanto, é preciso considerar que utilizamos uma amostra proveniente de um centro de referência em atendimento a gestantes asmáticas, o que limita a extrapolação deste resultado para população geral atendida em serviços de atenção primária.

Todavia, os resultados deste estudo são relevantes, pois favorecem o uso do questionário TCA para avaliação do controle da asma na gravidez em pesquisas clínicas, na prática diária e em programas de saúde pública. O TCA permite uma avaliação rápida e objetiva do controle da asma e não necessita de espirometria ou profissionais com experiência no manejo da asma. A simplicidade deste instrumento o torna uma ferramenta útil para aplicação em serviços de pré-natal de atenção primária.

REFERÊNCIAS

1. Dombrowski M, Schatz M. Asthma in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2010;53(2):301-10.
2. Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, Bracken M. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use. Obstet Gynecol. 2010; 115(3):559-67.

3. Kwon H, Belanger K, Bracken M. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol.* 2003; 13(5):317-24.
4. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(2):283-8.
5. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011; 118(11):1314-23.
6. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1379-84.
7. Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med.* United States. 2009;360(18):1862-9.
8. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008 Nov; 111(2 Pt 1): 457-64.
9. Bateman ED, Bousquet J, Braunstein GL. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur Respir J.* 2001;17(4):589-95.
10. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;141(2):189-98.
11. Bidad K, Heidarnazhad H, Pourpak Z, Ramazanzadeh F, Zendehdel N, Moin M. Frequency of asthma as the cause of dyspnea in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;111(2):140-3.
12. Hardy-Fairbanks AJ, Baker ER. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010;37(2):159-72.

13. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59-65.
14. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):549-56.
15. Vega JM, Badia X, Badiola C, Lopez-Vina A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *Journal of Asthma* 2007; 44(10): 867–872.
16. Zhou X, Ding FM, Lin JT, Yin KS, Chen P, He QY, et al. Validity of Asthma Control Test in Chinese patients. *Chin Med J (Engl).* 2007;120(12):1037-41.
17. Kwon HS, Lee SH, Yang MS, Lee SM, Kim SH, Kim DI, et al. Correlation between the Korean version of Asthma Control Test and health-related quality of life in adult asthmatics. *J Korean Med Sci* 2008; 23 (4): 621- 7.
18. Hasnaoui A, Martin J, Salhi H, Doble A. Validation of the asthma control test questionnaire in a North African population. *Respir Med* 2009; 103:530–537.
19. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: Validation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2010; 36(2): 159–166.
20. Grammatopoulou EP, Stavrou N, Myrianthefs P, Karteroliotis K, Baltopoulos G, Behrakis P, et al. Validity and reliability evidence of the Asthma Control Test: ACT in Greece. *Journal of Asthma* 2011; 48(1): 57–64.
21. Nguyen VN, Chavannes N, Le LT, Price D. The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Global Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients. *Primary Care Respiratory Journal* 2012; 21(1): 85–89.

22. Uysal MA, Mungan D, Yorgancioglu A, Yildiz F, Akgun M, Gemicioglu B, et al. The validation of the Turkish version of Asthma Control Test. **Qual Life Res**, 2012;
23. Vatti RR, Teuber SS. Asthma and Pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 43(1-2):45-56.
24. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2010. <http://www.ginaasthma.com> (accessed 25 November 2010).
25. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378: 983-90.
26. Pepe MS, Longton G, Janes H. Estimation and comparison of receiver operating characteristic curves. *The Stata Journal* 2009; 9(1): 1-16.2.
27. Jonhson NP. Advantages to transforming the receiver operating characteristic (ROC) curve into likelihood co-ordinates. *Statist. Med*. 2004; 23:2257-2266.
28. Yasemin G, Derya G, Ersoz T†CCAR, Yaúmurlu B. Estimation of Sensitivity and Specificity for Clustered Data. *Turk J Med Sci*, 2005; 35: 21-24.

Tabela 1. Caracterização das gestantes atendidas

Característica	Estatísticas
Número de pesquisadas	
1 ^a visita	40 gestantes
2 ^a visita	33 gestantes
3 ^a visita	27 gestantes
4 ^a visita	13 gestantes
Idade (mediana)	24(18-44)
Renda familiar – em dólares (mediana – P ₂₅ ; P ₇₅)	387 (264; 575)
Escolaridade	
1 a 8 anos	14 (35,0%)
9 a 11 anos	23 (57,5%)
12 ou mais	03 (7,5%)
Classificação de gravidade	
Intermitente	11(27,5%)
Persistente leve	06(15%)
Persistente moderada	12(30%)
Persistente grave	11(27,5%)
VEF1 (1 ^a visita/total)	
<60%	7(17.5%) / 12(10.6%)
60-79%	18(45%) / 34(30%)
>80%	15(37.5%) / 67(59.4%)
Co-morbidades	
Tabagismo	03 (7,5%)
Alergia	30 (75,0%)
Rinite	19 (47,5%)
Diagnóstico prévio de asma	37 (92,5%)

Tabela 2. Características do questionário TCA em gestantes asmáticas.

Ponto de corte (escore TCA)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)	lr+ Positiva	lr- Negativa	VPP (%)	VPN (%)
7	100	0	57.5	1	.	57.5	100
8	100	4.2	59.3	1.043	0	58.6	100
9	100	12.5	62.8	1.143	0	60.7	100
10	100	18.8	65.5	1.231	0	62.5	100
11	100	27.1	69.0	1.371	0	65.0	100
12	100	33.3	71.7	1.500	0	67.0	100
13	100	41.7	75.2	1.714	0	69.9	100
14	98.5	47.9	77.0	1.890	0.032	71.9	95.8
15	98.5	60.4	82.3	2.487	0.025	77.1	96.7
16	95.4	68.8	84.1	3.052	0.067	80.5	91.7
17	92.3	70.8	83.2	3.165	0.109	81.1	87.2
18	90.8	70.8	82.3	3.165	0.109	80.8	85
19	86.2	75.0	81.4	3.446	0.185	82.4	80
20	76.9	77.1	77.0	3.357	0.299	82.0	71.2
21	67.7	87.5	76.1	5.415	0.369	88.0	66.7
22	61.5	87.5	72.6	5.415	0.369	87.0	62.7
23	52.3	87.5	67.3	5.415	0.369	85.0	57.5
24	30.8	93.8	57.5	4.923	0.738	87.0	50
25	10.8	97.9	47.8	5.169	0.911	87.5	44.8

lr+ razão de verossimilhança positiva; lr- razão de verossimilhança negativa; VPP valor preditivo positivo; VPN valor preditivo negativo.

Figura 1 – Curva ROC do TCA para identificar pacientes com asma não controlada. Área sob a curva = 0.846 (IC 95%: 0.748-0.920).

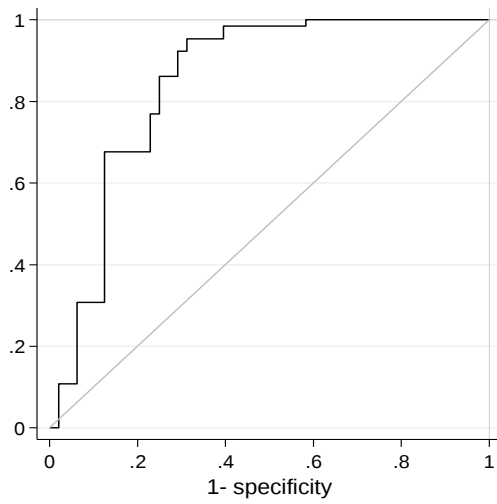
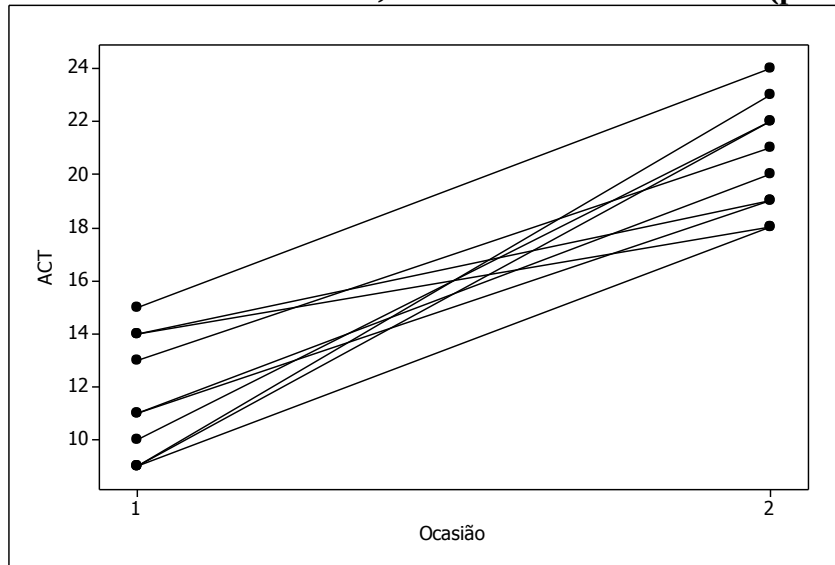


Figura 2 – Responsividade do TCA de pacientes que apresentaram melhora dos sintomas com o tratamento, avaliadas em duas ocasiões ($p < 0.005$).



5- CONCLUSÕES

De acordo com esta pesquisa, pode-se concluir que:

1. Os resultados indicam que a versão em português do questionário Teste de Controle da Asma tem boa reprodutibilidade teste-reteste, indicando que em gestantes asmáticas estáveis as medidas se mantêm semelhantes.
2. O questionário tem boa responsividade, sendo sensível às mudanças clínicas no controle da asma na gravidez.
3. O questionário tem boa capacidade de discriminar grávidas com asma controlada de asma não controlada, portanto, ele mede o que pretende medir.
4. O questionário Teste de Controle da Asma é instrumento válido para avaliação do controle da asma na língua portuguesa em pacientes gestantes ambulatoriais no Brasil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo indicam que a versão em português do TCA, em seu ponto de corte de 16, foi capaz de discriminar adequadamente asma controlada de não controlada em gestantes, sendo portanto um instrumento de potencial utilidade para clínicos e pesquisadores. O valor do ponto de corte encontrado é mais baixo que aquele utilizado em pacientes não gestantes. Esta diferença pode estar relacionada às diversas mudanças sofridas pelas pacientes durante o período gestacional. Novos estudos para avaliar possíveis influências do estado gravídico sobre a capacidade de cada questão do escore TCA, podem contribuir na identificação dos motivos relacionados com a diferença entre os valores de ponto de corte entre gestantes asmáticas.

O valor de sensibilidade do TCA foi elevado (95,4%), demonstrando que uma elevada proporção de grávidas com asma controlada tem o teste positivo. A sensibilidade de um teste expressa a probabilidade do teste ser positivo na presença de doença controlada. Testes de alta sensibilidade são úteis em programas de rastreamento do controle da asma na clínica, pois quando negativos praticamente excluem a presença de doença não controlada. No contexto da assistência pré-natal básica, realizada por profissionais de saúde pouco familiarizados com a asma na gravidez, o TCA se tornaria um excelente instrumento para rastreio de pacientes com controle inadequado da asma na gravidez. O valor de especificidade encontrado foi satisfatório (68,8%) e compatível com os valores encontrados em não gestantes. A especificidade de um teste expressa a probabilidade do teste ser negativo na ausência de doença controlada. Testes específicos são úteis na prática clínica para reforçar a suspeita

diagnóstica de uma determinada doença. Os valores preditivos positivo e negativo revelam valores favoráveis ao potencial de utilização do TCA (80,5 e 91,7%, respectivamente). O valor preditivo positivo expressa a probabilidade de um paciente com um teste positivo ter a doença controlada e o valor preditivo negativo expressa a probabilidade de um paciente com um teste negativo não ter a doença controlada. Desta forma, o valor preditivo positivo indica a chance de pessoas com resultados de teste positivo ter asma controlada e o valor preditivo negativo indica a chance de pessoas com teste negativo ter asma não controlada.

A Curva ROC do TCA apresentou uma grande área sob a curva, o que também indica o bom desempenho deste teste em discriminar asma controlada de não controlada. As razões de verossimilhança positiva e negativa tiveram um bom resultado (3,052 e 0,067; respectivamente), semelhante aos resultados do teste fora da gravidez. Quanto maior o valor da razão positiva, mais forte a associação entre ter um teste positivo e ter asma controlada. Quanto menor o valor da razão negativa, mais forte a associação entre ter um teste negativo e ter asma não controlada. Portanto, encontra-se bastante reduzida a chance de asma controlada em pacientes com um teste negativo, indicando ser este um teste com elevado valor para o diagnóstico do controle da asma. A vantagem da razão de verossimilhança em relação ao valor preditivo é que no primeiro a prevalência da doença na população estudada não influencia no resultado do teste, enquanto no segundo os cálculos envolvem necessariamente a prevalência da condição em investigação, não podendo, por conseguinte ser extrapolados para contextos diferentes sem uma análise adicional cuidadosa.

Para avaliar a consistência dos resultados do questionário nas pacientes que mantiveram o controle da sua asma estável (controlados e /ou não controlados), entre as visitas de avaliação, foi utilizado o coeficiente de correlação intraclasse que demonstrou boa reprodutibilidade teste-reteste. A responsividade do questionário também foi adequada, no grupo de pacientes que apresentaram melhora clínica na opinião do médico, indicando que mudanças no quadro clínico do paciente são adequadamente identificadas pelo questionário.

Este questionário é de potencial utilidade para avaliar o controle da asma, na prática clínica e em estudos clínicos, conforme verificamos no nosso estudo, estando essas observações em concordância com os resultados encontrados em pacientes não gestantes. O seu emprego teria especial benefício em atenção básica ou atenção primária à saúde, em locais onde seja difícil o acesso à espirometria. Neste estudo foi avaliado um grupo de pacientes com níveis variados de gravidade da asma para a análise da validade do questionário, o que reflete o cotidiano dos pacientes nos ambulatórios e clínicas particulares especializadas. Apesar da amostra limitada, acreditamos ter obtido evidências suficientes para validar o TCA,

para uso em gestantes. Por outro lado, é preciso considerar que o ambiente em que foi realizado o estudo é de um ambulatório especializado, onde predominam pacientes com asma persistente e o questionário foi aplicado por pesquisadores. Seria conveniente reproduzir o estudo em unidades de atenção básica, onde predominam portadores de asma intermitente, sendo o questionário aplicado por profissionais do próprio serviço.

Em conclusão, os resultados deste estudo indicam que a versão em português do Teste de Controle da Asma tem boa reprodutibilidade, boa responsividade e boa capacidade de discriminar grávidas com asma controlada de asma não controlada. Trata-se, portanto, de um instrumento válido para avaliação do controle da asma na língua portuguesa em pacientes gestantes ambulatoriais brasileiras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACCORDINI, S. et al. Poor Control Increases the Economic Cost of Asthma. A Multicenter Population-Based Study. **Int Arch Allergy Immunol**. 2006; 141: 189-98.

ATALLAH, N.A.; CASTRO, A.A. Revisão sistemática da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. **Centro Cochrane do Brasil**. 1997; 2:20-8.

BAKHIREVA, L.N. et al. Safety of Leukotriene receptor antagonists in pregnancy. **J Allergy Clin Immunol**. 2007; 19: 618-25.

BATEMAN, E.D.; BOUSQUET, J.; BRAUNSTEIN, G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. **Eur Respir J**. 2001; 17(4): 589-95.

BELANGER, K. et al. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use. **Obstet Gynecol**. 2010; 115: 559-67.

BIDAD, K. et al. Frequency of asthma as the cause of dyspnea in pregnancy. **Int J Gynecol Obstet**. 2010; 11: 140-3.

BLAIS, L.; FORGET, A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. **J Allergy Clin Immunol**. 2008; 121: 1379-84.

BLAIS, L. et al. Effect of maternal asthma on the risk of specific congenital malformations: A population-based cohort study. **Birth Defects Res A Clin Mod Teratol**. 2010; 88: 216-22.

BLAIS, L. et al. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. **J Allergy Clin Immunol**. 2009; 124(6): 1229-34.

BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K.; YAFFE, S.J. **Drugs in Pregnancy and Lactation**. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

DOMBROWSKI, M.P.; SCHATZ, M. ACOG practice bulletin: asthma in pregnancy. **Obstet Gynecol**. 2008; 111: 457-64.

DOMBROWSKI, M.P.; SCHATZ, M. Asthma in pregnancy. **Clin Obstet Gynecol**. 2010; 53: 301-10.

DOMBROWSKI, M.P. et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**. 2004; 190(3): 737-44.

FITZSIMONS, R.; GREENBERGER, P.A.; PATTERSON, R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. **J Allergy Clin Immunol**. 1986; 78(2): 349-53.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2010. Disponível em: <<http://www.ginaasthma.com>>. Acesso em 20 fev. 2011.

GRAMMATOPOULOU, E.P. et al. Validity and reliability evidence of the Asthma Control Test: ACT in Greece. **Journal of Asthma**. 2011; 48(1): 57-64.

GREENBERGER, P.A.; PATTERSON, R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. **Ann Intern Med**. 1983; 98(4): 478-80.

HANANIA, N.A.; BELFORT, M.A. Acute asthma in pregnancy. **Crit Care Med**. 2005; 33: 319-24.

HARDY-FAIRBANKS, A.J.; BAKER, E.R. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management. **Obstet Gynecol Clin North Am**. 2010; 37: 159-72.

HASNAOUI, A. et al. Validation of the asthma control test questionnaire in North African population. **Respir Med**. 2009; 103: 530-37.

JONHSON, N.P. et al. Advantages to transforming the receiver operating characteristic curve (ROC) into likelihood co-ordinates. **Statist Med**. 2004; 23: 2257-66.

KWON, H.; BELANGER, K.; BRACKEN, M. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. **Ann Epidemiol**. 2003; 13(5): 317-24.

KWON, H. et al. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. **Immunol Allergy Clin North Am**. 2006; 26:29-62.

- KWON, H.S. et al. Correlation between the Korean version of Asthma Control Test and health-related quality of life in adult asthmatics. **J Korean Med Sci.** 2008; 23(4): 621-7.
- LIM, A. et al. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. **Ann Pharm.** 2011; 45: 931-45.
- LOUIK, C. et al. Asthma in pregnancy and its pharmacologic treatment. **Ann Allergy Asthma Immunol.** 2010; 105(2): 110-7.
- MACCALLISTER, J.W. et al. Asthma in pregnancy: management strategies. **Curr Opin Pulm Med.** 2013; 19(1): 13-17.
- MILLER, M.R. et al. Standardisation of spirometry. **Eur Respir J.** 2005; 26: 319-38.
- MURPHY, V.E. et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. **BJOG.** 2011; 118(11): 1314-23.
- MURPHY, V.E. et al. Asthma self-management skills and the use of asthma education during pregnancy. **Eur Respir J.** 2005; 26: 435-41.
- NAMAZY, J. et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. **J Allergy Clin Immunol.** 2004; 113(3): 427-32.
- NATHAN, R.A. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. **J Allergy Clin Immunol.** 2004; 113(1): 59-65.
- NGUYEN, V.N. et al. The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Global Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients. **Primary Care Resp J.** 2012; 21(1): 85-9.
- NORJAVAARA, E.; DE VERDIER, M.G. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. **J Allergy Clin Immunol.** 2003; 111(4): 736-42.
- PEPE, M.S.; LONGTON, G.; JANES, H. Estimation and comparison of receiver operating characteristic curves. **The Stata Journal.** 2009; 9(1): 1-16.
- PEREIRA, C.A.C. et al. Valores de Referência para Espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. **J Pneumol.** 1992; 18: 10-12.

- POWELL, H. et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomized controlled trial. **Lancet**. 2011; 378(9795): 983-90.
- ROXO, J.P.F. et al. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: Validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2010; 36(2): 159–66.
- SCHATZ, M. et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. **J Allergy Clin Immunol**. 2006; 117(3): 549-56.
- SCHATZ, M.; DOMBROWSKI, M.P. Asthma in pregnancy. **N Eng J Med**. 2009; 360: 1862-9.
- SCHATZ, M. et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. **J Allergy Clin Immunol**. 2003; 112: 283-8.
- SCHATZ, M. et al. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. **Am J Obstet Gynecol**. 2006; 194: 120-6.
- SCHATZ, M. et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. **J Allergy Clin Immunol**. 1997; 100(3): 301-6.
- STENIUS-AARNIALA, B.S.; HEDMAN, J.; TERAMO, K.A. Acute asthma during pregnancy. **Thorax**. 1996; 51(4): 411-4.
- TEGETHOFF, M. et al. Inhaled Glucocorticoids during Pregnancy and Offspring Pediatric Diseases. **Am J Respir Crit Care Med**. 2012; 185:557-63.
- UYSAL, M.A. et al. The validation of the Turkish version of Asthma Control Test. **Qual Life Res**. 2013; 22: 1773-9.
- VATTI, R.R; TEUBER, S.S. Asthma and pregnancy. **Clin Ver Allergy Immunol**. 2011; 43: 45-56.
- VEGA, J.M. et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). **Journal of Asthma**. 2007; 44(10): 867-72.

WENDEL, P.J. et al. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. **Am J Obstet Gynecol.** 1996; 175(1): 150-4.

YASEMIN, G. et al. Estimation of Sensitivity and Specificity for Clustered Data. **Turk J Med Sci.** 2005; 35: 21-4.

ZHOU, X. et al. Validity of Asthma Control Test in Chinese patients. **Chin Med J.** 2007; 120(12): 1037-41.

APÊNDICES

APÊNDICE 1**Inhaled beclomethasone in pregnant asthmatic women-Systematic review**

Abstract: The aim of this study was to systematically review the safety and efficacy of inhaled beclomethasone for asthma treatment in pregnant women. We performed a systematic review in Medline, LILACS and SciELO electronic databases in December/2012. It was found 3433 articles by using the keywords asthma, pregnancy and beclomethasone. Among these, 1666 were from Medline, via Pubmed, and 1767 were from LILACS and SciELO. Nine of these articles were selected. Only one paper suggested an increased fetal risk for congenital malformations, and one other for offspring endocrine and metabolic disturbances. Data are mostly reassuring, supporting the use of glucocorticoid inhalants during pregnancy and we found no evidence of inferiority in relation to efficacy and safety of beclomethasone compared to other drugs used in pregnant asthmatic women.

Keywords: Asthma; Pregnancy; Beclomethasone.

Introduction:

Asthma is a chronic disease of lower airways, characterized by inflammation and increased responsiveness, which results in bronchial obstruction, partially or completely reversible and symptoms of dyspnea, wheezing, cough and expectoration, which vary in intensity and frequency from patient to patient and in the same patient at different times¹. Acute exacerbations can mainly occur with triggers exposure and viral infections of airways¹. It is the most common chronic disease among women in reproductive age² and it can affect up to 8% of pregnant women³. When inadequately controlled, it is associated with increased risk for prematurity, low birth weight, congenital malformations, preeclampsia and cesarean section⁴.

Adverse outcomes of asthma can be avoided with proper control through educational, behavioral and pharmacological actions^{1,5}, especially with the use of inhaled corticosteroids, whose efficacy and safety in pregnant asthmatic women have been extensively studied in recent years^{6,7}.

One of the largest studies was the swedish cohort published by Norjavaara & De Verdier (2003), which analyzed the safety of budesonide in 2968 pregnant women⁸. Since then, this inhaled corticosteroid was considered the most studied and safe for use in pregnant women and considered as class B by the american organ of food and drug administration (FDA). There are no comparative studies about asthma treatment during pregnancy between beclomethasone and budesonide⁷, so, beclomethasone is being considered class C because of limited available studies and not due to presence of known risk.

The knowledge of available evidences about safety and efficacy of inhaled beclomethasone is important for clinical practice and implementation of public health actions in the treatment of asthma because it is an accessible drug, with low cost and, in Brazil, it is distributed for free by public health service. The objective of this study is to present a systematic review about the efficacy and safety of beclomethasone used to treat pregnant asthmatic women.

Search Strategy:

The systematic literature review was performed through Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases and the search data occurred in December/2012. It was elaborated a specific strategy, for each of them, to the

intersection of the descriptors (DECS) - keywords for retrieving subjects from scientific literature.

For Medline/PubMed, search strategy was performed in two stages using the syntaxes ("Asthma"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh] and ("Beclomethasone"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh]. For LiLACS and SciELO, the keywords "asthma", "beclomethasone" and "pregnancy" were used.

Selection Criteria:

To be included in the analysis studies should be original articles (excluding editorials and review studies); have pregnant asthmatic women submitted to treatment with inhaled corticosteroids including beclomethasone, as research subjects; approach some of the following outcomes: congenital malformations risk, premature birth, cesarean delivery, intrauterine growth restriction, asthma exacerbations, pre-eclampsia, childhood diseases; be published in Portuguese, English or Spanish. Studies that did not define the number of patients using beclomethasone were excluded.

Data Analysis:

The articles selection was made in three steps. The first one was based on reading the title of the articles. Were excluded those that clearly did not fit in any of the criteria for inclusion in this study. In the second step, the abstract of each selected article was read and, likewise, it was rejected those that did not fit in any of the inclusion criteria. In the third step, the articles that were not excluded were fully read in the aim of selecting those which would be included in this review.

Crossing the keywords “asthma” and “pregnancy”, and “beclomethasone” and “pregnancy” in the Medline database, via PubMed, 1666 articles were found. Among these, 1347 articles were eliminated due to the title, 292 were excluded by reading the abstracts and 12 after reading the full-text version. Nine non-repeated studies were selected for review. In SciELO database, crossing the keywords “asthma” and “pregnancy”, 13 articles were found and all of them were eliminated by the title. In LiLACS database, crossing the same keywords as for PubMed, 1717 articles were retrieved, 1430 were excluded by the title, 273 after abstract and 08 after full text reading. As a result, 06 studies were selected, all of them already

selected, thus leaving the same 09 articles retrieved through PubMed search. (Flowchart shown in figure 1).

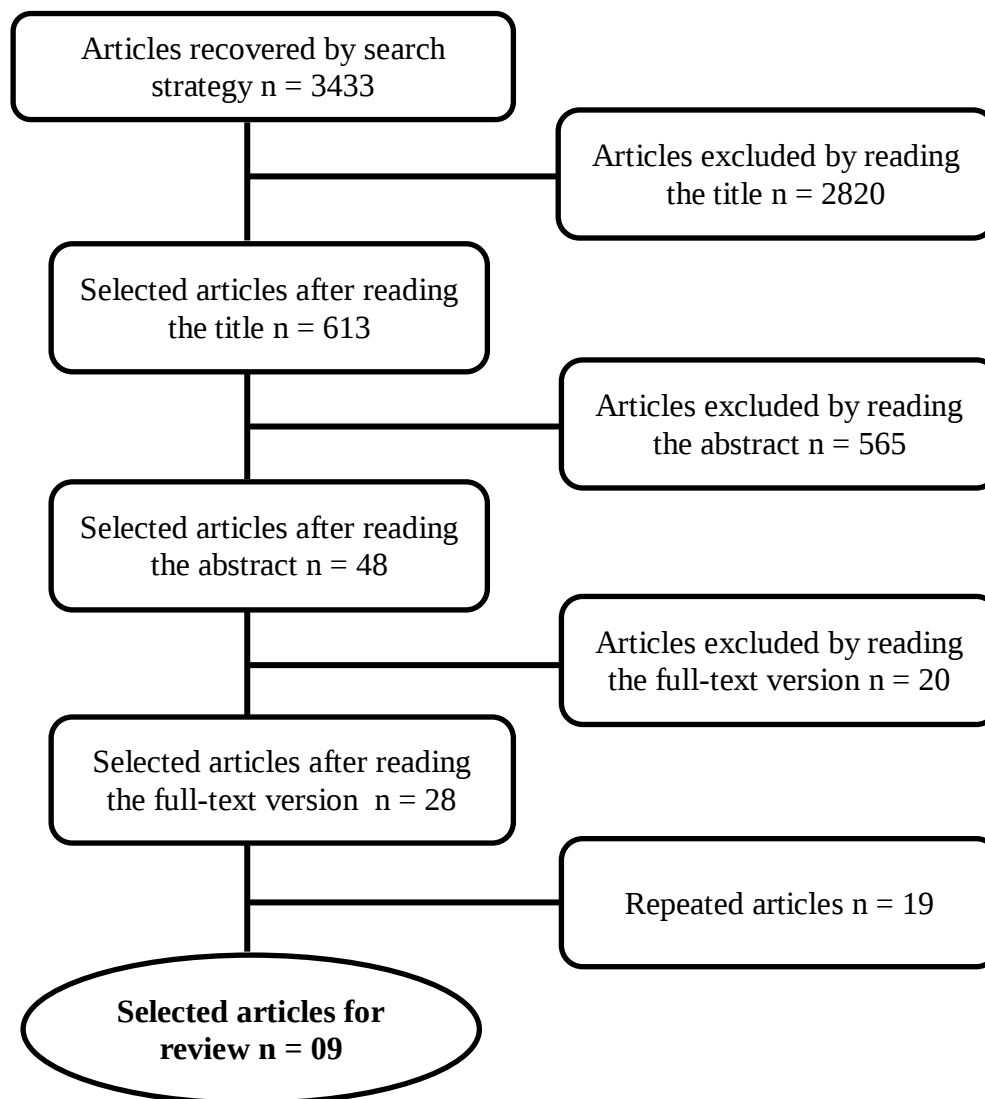


Figure 1 Flowchart of the number of articles found and selected after applying the criteria for inclusion and exclusion according to descriptors and databases.

Results

The heterogeneity of articles did not allowed to group them for a statistical analysis, so it was not found sufficient data to conduct a meta-analysis. Because of this, the results of this study will be presented as a systematic review. According to "Cochrane Library", if it is not possible to do a meta-analysis, the researcher should feel encouraged, by the line of research, on building a field for randomized clinical trials⁹.

It was decided to consider the following variables of the selected articles: author/ year, study design, country, sample (total, using inhaled corticosteroids and using beclomethasone) and results, in the aim to do a better presentation (Table 1).

Table 1 Selected studies about using beclomethasone in pregnancy

Author/Year	Study design	Country	Sample (total/IC/beclo)	Results
M Tegethoff et al / 2012 ¹⁰	Cohort	Denmark	4083 total 1231 (IC) 67 (beclo) 983 (budesonide) 217 (fluticasone) 11 (unspecified)	IC during pregnancy is not associated to increased risk of several diseases in infancy, but there is a possible association with endocrine and metabolic disorders.
L Blais / 2009 ¹¹	Cohort	Quebec/ Canada Crossing three community databases	13280 total 4392(IC) / beclo ? (equivalent to <1000mcg/day of beclo) 154(IC)/51 (beclo) (> 1000mcg/day)	Risk for malformations in high doses of inhaled corticosteroids cannot be dismissed. Risk for malformations in medium and low doses is not demonstrated.
M P Dombrowski, et al / 2004 ¹²	Clinical Trial	United States – Multicentric	385 total 194 (IC = beclo 504 mcg/day)	Treatment for mild asthma with similar results between beclomethasone and theophylline in relation to exacerbations, obstetric and perinatal outcomes. Beclomethasone was associated with fewer side effects.
J Namazy, et al / 2004 ¹³	Cohort	United States. Multicentric	396 total = IC 201 (beclo)	Using corticosteroids did not increase the risk of developing SGA, preterm birth or congenital malformations.
M Schatz et al / 1997 ¹⁴	Cohort	United States. Population assisted by health plan.	1502 total 149 (IC) 137 (beclo)	There was no association between using asthma medications and risk of low birth weight, pre-eclampsia, preterm birth, malformations.
P J Wendel et al / 1996 ¹⁵	Rando-mized Clinical Trial	United States Monocentric	84 patients 34 (IC = beclo)	Intravenous aminophylline does not provide any advantage to treat asthma exacerbations. Use continuous IC reduces the risk of new exacerbations.
B S M Stenius-Aarniala / 1996 ¹⁶	Cohort	Finland Monocentric	504 total 355 (IC) 214 (beclo)	Patients with inadequate inhaled anti-inflammatory treatment during pregnancy run a higher risk of suffering an acute attack of asthma than those treated with an anti-inflammatory agent.
Fitzsimons, R. / 1986 ¹⁷	Series of cases	United States	56 total 29 (IC = beclo)	There were not observed malformations, neonatal deaths or maternal deaths in pregnant women in use of beclomethasone.
Greenberger, P. / 1983 ¹⁸	Series of cases	United States	45 Total = IC = beclo	The use of inhaled beclomethasone decreased needs for oral prednisone.

IC: inhaled corticosteroids; beclo: beclomethasone; total: number of patients in the study; SGA: small for gestational age.

Discussion

The first aspect to emphasize, after analyzing the articles, is the lack of studies designed to evaluate specifically beclomethasone: only two out of nine articles^{12,18}. Because of ethical reasons, the difficulty of proposing studies to evaluate drugs in pregnant women is understood. However, the subject deserves more attention because it has been largely used in the past thirty years to treat pregnant asthmatic women. In fact, beclomethasone continues to be recommended as an alternative for budesonide during pregnancy by international protocols¹⁸. Most of articles discuss about efficacy and safety of inhaled corticosteroids in general, which is a recurrent subject of research in this area^{11,13,14,15,16,17}.

The first publications from 80s decade sought to evaluate the drug efficacy and safety in a period that it had never been used in pregnant women^{17,18}. As a result, it emerged a several case series studies, which were important to suggest safety of using corticosteroids and to stimulate the emergence of new studies in 90s decade, at this time, more capable to evaluate risks and efficacy^{14,15,16}. Cohort studies and clinical trials which were produced in the 90s came to consolidate the idea of safety and efficacy of inhaled corticosteroids used in pregnant asthmatic women. In these studies, beclomethasone was the most used inhaled corticosteroid.

Publications about asthma treated in pregnancy with others drugs have become rare after the publication of a cohort study that evaluated budesonide in pregnant women in 2003⁸. Four articles^{10,11,12,13} published after 2003 were found in this review. Among these, two prospective studies had its data collection started before 2003 and discussed about the use of beclomethasone or inhaled corticosteroids, which more than a half of the sample used beclomethasone^{12,13}. The only two articles actually designed after the publication of 2003 and selected for this review are cohort studies taken from a canadian and danish databases, with pregnant asthmatic women evaluated between 1990-2002¹¹ and 1996-2002¹⁰. In the canadian study, beclomethasone was, once again, one of the most used inhaled corticosteroids, however the study of Denmark used beclomethasone in a small number of patients (5,4%).

Although asthma is a disease present around the world, the articles analysis demonstrates a regionalization of publications, which all searches conducted in developed countries. Among the nine selected articles, six are from the United States, one is from Canada, one from Finland and one from Denmark. There is no article from

Central America, South America, Africa or Asia and only three of them were made outside of America. Exist a lack of scientific studies conducted in countries with less favorable socio-economic conditions, where is expected more interest in verifying the efficacy and safety of a low cost drug to use in pregnancy.

The sample size was also an important aspect in analysis of articles. It was noticed a lack of data about beclomethasone. We found 960 women using beclomethasone in all selected articles, while just a single cohort study that evaluated budesonide has got 2968 pregnant women⁸. In addition, several articles aimed to verify the effects of inhaled corticosteroids, but they might be questionable for extrapolating the results to beclomethasone.

First studies from United States suggested that beclomethasone, when used in pregnant women, is a viable alternative and it declines the necessity of oral corticosteroid^{17,18}. According to a study published in Finland, inhaled corticosteroids reduced the risk of asthma acute exacerbations during pregnancy¹⁶. Wendel et al published a clinical trial which showed no advantage in the use of aminophylline and also found a decreased risk of new asthma exacerbations among patients using inhaled corticosteroids¹⁵.

The author who was more frequently found in the selected articles was M. Schatz. He participated in all studies from United States since 1997. The first of them was a cohort study with 1542 pregnant asthmatic women, which 149 were using inhaled corticosteroids and, among these, 137 were using beclomethasone¹⁴. It was found no association between using corticosteroids and increased risk of poor outcomes like low birth weight, pre-eclampsia, prematurity and malformations. Seven years later, two more studies were published: a cohort study that found no association between using inhaled corticosteroid and risk of intrauterine growth restriction¹³, and a well-designed clinical trial, which aimed to study specifically beclomethasone. It was a randomized double blind study with a sample of 385 patients. In this study, theophylline was compared to beclomethasone¹² and results showed that beclomethasone has a similar efficacy and safety as theophylline, although with less side effects.

The only study that reported poor perinatal outcomes in women who used inhaled corticosteroids during pregnancy was a canadian study, which was taken from a cohort study found in a database from Quebec¹¹. Increased risk for congenital malformations among patients using high doses of the drug was reported by this study. However, patients who used high doses of corticosteroids also had more severe and

uncontrolled asthma, so it is not possible to infer causality or safety due to a selection bias.

The most recent article selected by this review is a danish cohort study, which evaluated 4083 asthmatic patients¹⁰. This is the only article which relates inhaled corticosteroids in pregnancy and development of diseases in childhood. In this study, beclomethasone corresponds only 5,4% of patients, while budesonide was used by 79,9%. There was no increased risk for several diseases in childhood, but it has a possible association with endocrine and metabolic disorders. The authors compared patients who used only budesonide in pregnancy with those who used others inhaled corticosteroids, but they did not find any differences.

Conclusion

In this review, most of the studies attest safety and efficacy of using inhaled corticosteroids in pregnant asthmatic women. Considering the articles selected by search strategy, beclomethasone was the most commonly used drug and it was separately evaluated in two articles. We did not find evidences of inferiority or lesser safety of using beclomethasone compared to other drugs indicated for asthma management during pregnancy, in the selected articles.

It is noticed a bigger concern about safety of using inhaled corticosteroids instead of a specific corticosteroid, such as beclomethasone. The application of beclomethasone in scientific articles, which evaluate asthma during pregnancy, is being avoided after Norjavaara publication and classification of budesonide as class B by FDA. The evidence of budesonide safety, reported by a population-based cohort study which no other drug was evaluated, made the production of new articles about other inhaled corticosteroids to be ethically difficult.

In conclusion, the knowledge about the use of beclomethasone does not show evidence of high risk for treatment of pregnant asthmatic women. However, budesonide is better studied in literature and because of that it is considered the first choice in the management of asthma during pregnancy. In this context, it is difficult to imagine new studies that explore the use of beclomethasone in pregnant women. It is interesting to conduct observational studies in countries where beclomethasone is used due to more affordable costs compared to budesonide.

References

1. Dombrowski M, Schatz M. Asthma in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):301-10
2. Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, Bracken M. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(3):559-67.
3. Kwon H, Belanger K, Bracken M. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol.* 2003; 13(5):317-24.
4. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011; 118(11):1314-23.
5. Vatti RR, Teuber SS. Asthma and Pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011; 43(1-2):45-56.
6. Louik C, Schatz M, Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Asthma in pregnancy and its pharmacologic treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105(2):110-7.
7. Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(7-8):931-45.
8. Norjavaara E, De Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(4):736-42.
9. Atallah NA, Castro AA. Revisão sistemática da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. *Centro Cochrane do Brasil.* 1997;2:20-8.
10. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Schaffner E, Meinschmidt G. Inhaled Glucocorticoids during Pregnancy and Offspring Pediatric Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:557-63.
11. Blais L, Beauchesne MF, Lemièrre C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1229-34.

12. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190(3):737-44.
13. Namazy J, Schatz M, Long L, Lipkowitz M, Lillie MA, Voss M, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):427-32.
14. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. In: (Ed.). *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(3):301-6.
15. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(1):150-4.
16. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax*. 1996;51(4):411-4.
17. Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;78(2):349-53.
18. Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med*. 1983; 98(4):478-80.
19. Dombrowski MP, Schatz M. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;111(2):457-64.

APÊNDICE 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezada Senhora:

Você está participando do estudo chamado “**Validação do Teste de Controle da Asma na gravidez**”. O objetivo é avaliar a aplicabilidade de questionário estruturado para avaliação do controle da asma em gestantes. Por isso gostaríamos de convidar você para participar deste estudo. Se você concordar em participar, você irá ser entrevistada em quatro oportunidades, com intervalo mínimo de quatro semanas entre as avaliações, durante seu acompanhamento pré-natal onde responderá o questionário padronizado ACT (Asthma Control Test) e realizará uma espirometria e um exame clínico. Durante a entrevista, que vai ser feita por uma entrevistadora especialmente treinada para isso, você estará em uma sala ou local isolado para poder responder às perguntas com tranquilidade e privacidade. Esta avaliação ocorrerá em uma sala de atendimento adequada para isso, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Caso algum problema sério seja identificado, você será encaminhada para especialistas para acompanhamento e possível tratamento.

Todas as informações coletadas neste estudo são confidenciais e em momento algum será possível identificar você como fonte dos dados. Você tem o direito de tirar dúvidas ou até mesmo de recusar-se a participar deste estudo, bem como tem o direito de desistir da participação em qualquer momento, sem que isso traga qualquer prejuízo para seu atendimento nesta instituição.

A sua participação neste estudo não trará riscos legais ou à sua saúde, mas poderá trazer benefícios para você, por facilitar o entendimento do que está acontecendo consigo mesma e por encaminhá-la a algum especialista se for necessário. Além disso, esperamos que os dados ajudem na melhoria da assistência à saúde de gestantes e seus filhos.

Você não terá nenhum gasto adicional com sua participação no estudo e, portanto, nada receberá por esta participação. As quatro avaliações serão realizadas em dias normais de consulta durante o pré-natal. Assim sendo, reforço que lhe serão dadas:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com o estudo.
2. A liberdade de retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem que isso lhe traga prejuízo.
3. A segurança de que você não será identificada e de que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada à privacidade, todos os dados serão armazenados num arquivo no Centro Obstétrico do HC sob responsabilidade do dr. Mauro Monteiro de Aguiar.
4. O compromisso de que lhe será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a sua vontade de continuar dele participando.

Assim, se a senhora concorda em participar deste estudo, convido-a a assinar este termo:

Eu _____, abaixo assinada, tendo sido convidada a participar deste estudo e devidamente esclarecida sobre todas as condições especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos, aos riscos e aos benefícios, ao sigilo das informações prestadas, declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados. Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Testemunhas: _____

Assinatura do Participante _____

Dr. Mauro Monteiro de Aguiar
Pesquisador Responsável/Mestrando
Tel.: 81-87429481(mauro.aguiar2@gmail.com)

Prof. Dr. Emanuel Sarinho
Pesquisador/Orientador
Tel.: 81-21263918(emanuel.sarinho@gmail.com)

End.: Rua Frei Jaboatão n-161, apt 302, Torre, Recife PE.

CEP CCS-UFPE. Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: 2126 8588

APÊNDICE 3

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PERNAMBUCO
Ambulatório de Asma na Gestação

Nome: _____

Prontuário: _____ Profissão: _____

Idade: ____ anos

Estado civil: () solteira () casada () união estável () divorciada

Renda familiar: _____. Cor/Raça: _____.

Escolaridade: _____ anos.

Procedência (Bairro/Município): _____

Telefone: _____

Forma de encaminhamento:

() posto de saúde () pré-natal alto-risco do HC-UFPE () pré-natal de alto-risco de outro serviço () serviço de emergência obstétrica

Gesta ____ PN ____ PC ____ Fórceps: ____ Abortos ____ Número de filhos vivos: ____

DADOS DA 1ª CONSULTA

Data: ____/____/____ Idade gestacional: _____

Queixa: _____

Antecedentes pessoais:

() HAS () DM () Asma () Tireoidopatias () Coronariopatias () Outros _____

Uso de medicações para asma: () Não () Sim. Qual(is)/doses? _____

Tabagismo: () Não () Sim Nº cigarros /dia _____

Alergias? () Não () Sim Qual(is)? _____

Portadora de rinite? () Não () Sim

Diagnóstico de asma prévio à consulta? () Não () Sim

Se sim: Tempo de diagnóstico da asma: _____

Nº de internamentos: _____

Na gravidez, a asma: () melhorou () piorou () inalterado

Número de crises de asma na gestação atual: _____

Exame físico: () normal () alterado IMC: _____

Geral:

Respiratório:	Ausculata alterada: () Não () Sim FR: ____ irpm Sat O2: ____
----------------------	--

Classificação do controle da asma da paciente : _____

Níveis de controle do paciente com asma (Adaptado do GINA 2010).

Parâmetro	Controlado	Parcialmente controlado (Pelo menos 1 em qualquer semana)	Não controlado
Sintomas diurnos	Nenhum ou mínimo	2 ou mais/semana	3 ou mais parâmetros presentes em qualquer semana
Despertares noturnos	Nenhum	pelo menos 1	
Necessidade de medicamentos de resgate	Nenhuma	2 ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente em qualquer momento	
PFE ou VEF1	Normal ou próximo do normal	< 80% predito ou do melhor individual, se conhecido	

Conduta: () Medidas comportamentais () Terapia medicamentosa. Qual? _____

CONSULTAS SUBSEQUENTES 2**Data:** ____/____/____ **Idade gestacional:** _____**Queixa:** _____**Exame físico:** () normal () alterado**Geral:**

Respiratório: **Ausculata alterada:** () Não () Sim
FR: ____ irpm **Sat O2:** ____

Paciente refere melhora dos sintomas? () Não () Sim**Crises de cansaço que necessitaram de atendimento nesse intervalo?** () Não () Sim**Nível de controle da asma:** _____

Níveis de controle do paciente com asma (Adaptado do GINA 2010).

Parâmetro	Controlado	Parcialmente controlado (Pelo menos 1 em qualquer semana)	Não controlado
Sintomas diurnos	Nenhum ou mínimo	2 ou mais/semana	3 ou mais parâmetros presentes em qualquer semana
Despertares noturnos	Nenhum	pelo menos 1	
Necessidade de medicamentos de resgate	Nenhuma	2 ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente em qualquer momento	
PFE ou VEF1	Normal ou próximo do normal	< 80% predito ou do melhor individual, se conhecido	

CONSULTAS SUBSEQUENTES 3**Data:** ____/____/____ **Idade gestacional:** _____**Queixa:** _____**Exame físico:** () normal () alterado**Geral:**

Respiratório: **Ausculata alterada:** () Não () Sim
FR: ____ irpm **Sat O2:** ____

Paciente refere melhora dos sintomas? () Não () Sim**Crises de cansaço que necessitaram de atendimento nesse intervalo?** () Não () Sim**Nível de controle da asma:** _____

Níveis de controle do paciente com asma (Adaptado do GINA 2010).

Parâmetro	Controlado	Parcialmente controlado (Pelo menos 1 em qualquer semana)	Não controlado
Sintomas diurnos	Nenhum ou mínimo	2 ou mais/semana	3 ou mais parâmetros presentes em qualquer semana
Despertares noturnos	Nenhum	pelo menos 1	
Necessidade de medicamentos de resgate	Nenhuma	2 ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente em qualquer momento	
PFE ou VEF1	Normal ou próximo do normal	< 80% predito ou do melhor individual, se conhecido	

CONSULTAS SUBSEQUENTES 4**Data:** ____/____/____ **Idade gestacional:** _____**Queixa:** _____**Exame físico:** () normal () alterado**Geral:**

Respiratório: **Ausculata alterada:** () Não () Sim
FR: ____ irpm **Sat O2:** ____

Paciente refere melhora dos sintomas? () Não () Sim**Crises de cansaço que necessitaram de atendimento nesse intervalo?** () Não () Sim**Nível de controle da asma:** _____

Níveis de controle do paciente com asma (Adaptado do GINA 2010).

Parâmetro	Controlado	Parcialmente controlado (Pelo menos 1 em qualquer semana)	Não controlado
Sintomas diurnos	Nenhum ou mínimo	2 ou mais/semana	3 ou mais parâmetros presentes em qualquer semana
Despertares noturnos	Nenhum	pelo menos 1	
Necessidade de medicamentos de resgate	Nenhuma	2 ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente em qualquer momento	
PFE ou VEF1	Normal ou próximo do normal	< 80% predito ou do melhor individual, se conhecido	

DADOS DO PARTO:**Data:** ____ / ____ / ____.**Via de parto:** _____**Sexo do RN:** _____. **Peso ao nascer:** _____.**Apgar:** 1 minuto = _____; 5 minutos = _____.

APÊNDICE 4

Title: Is the Asthma Control Test valid in pregnant asthmatic women?

Authors: Mauro Monteiro de Aguiar (Masters student and Obstetrician from Federal University of Pernambuco Brazil), **José Ângelo Rizzo** (Professor of Pneumology from Federal University of Pernambuco Brazil), **Elias Ferreira de Melo Junior** (Professor of Obstetrics from Federal University of Pernambuco Brazil), **Maria Eduarda Pires Lins e Silva Lima** (Medicine student from Federal University of Pernambuco Brazil), **Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho** (Professor of Pediatrics from Federal University of Pernambuco Brazil).

Principal author correspondence: Adress- St Frei Jaboatão 161/apt 302, Torre, Recife, Pernambuco, Brazil. CEP 50710030, Fone: (81)87429481/ (81)32273834

Email: mauro.aguiar2@gmail.com

This paper had no financial support.

Running title: Asthma Control Test Validity in Pregnancy

Is the Asthma Control Test valid in pregnant asthmatic women?

Abstract

Objective: To determine the validity of the standardized questionnaire *Asthma Control Test* (ACT) for assessing pregnant asthmatic women. **Methods:** A validation study was conducted with 40 pregnant asthmatic women over a total of 113 medical visits. At each visit, participants were submitted to a pulmonary function test and a clinical evaluation of asthma control. In addition, the ACT was applied, with the obstetrician being blinded to its results. **Results:** The most accurate cut-off point was 16, with sensitivity of 95.4%, specificity of 68.8%, negative predictive value of 91.7% and positive predictive value of 80.5%. The positive and negative likelihood ratios were 3.052 and 0.067, respectively. The questionnaire was highly effective for discriminating between controlled and uncontrolled asthma, with an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.846 (95%CI: 0.748-0.92). Reliability assessed in patients with the same clinical classification resulted in an intraclass correlation coefficient of 0.86 (95%CI: 0.75-0.93). Improved clinical conditions corresponded to a significant increase in the ACT score ($p < 0.005$), indicating good responsiveness to changes in clinical status. **Conclusions:** ACT showed good reliability and was able to discriminate between levels of asthma control in pregnant women, confirming its usefulness in the management of asthma during pregnancy.

Keywords: asthma, pregnancy, questionnaire.

Introduction

Asthma is characterized by an increase in airway responsiveness and chronic airway inflammation, leading to an obstruction that is partially or completely reversible (1). It is considered the most common chronic disease in women of reproductive age (2), affecting up to 8% of pregnant women in the United States (3).

Asthma course is unpredictable in pregnant woman, improvement is observed in one-third of cases, deterioration in another third and no change in the remainder (4). Pregnant asthmatic women are at an increased risk of experiencing preeclampsia, premature delivery and intrauterine growth restriction, and of being submitted to cesarean section (1,5). Furthermore, exacerbations in asthma during pregnancy are associated with an increased risk of congenital malformations (6). However, when well-controlled, asthma is associated with good fetal and maternal prognosis (7). Therefore, maintaining the disease under control is pivotal for an uneventful pregnancy and a healthy newborn (8).

A subjective evaluation of asthma control may be of no assistance in distinguishing between controlled and uncontrolled patients, leading either to insufficient treatment or to excessive medication (9,10). In pregnant women, the most common cause of respiratory symptoms is dyspnea of pregnancy, with shortness of breath being the main complaint. Nevertheless, this physiologic dyspnea is not associated with the typical symptoms of asthma such as wheezing, coughing and chest tightness (11, 12). Obstetricians unfamiliar with the disease, however, may find it difficult to evaluate the level of asthma control in pregnant women due to the numerous peculiarities and complaints produced by pregnancy itself.

The ACT questionnaire was developed in 2004 by Nathan et al. (13). It consists of five items and was designed to be self-administered. This instrument was considered a useful tool for identifying patients with poorly controlled asthma and for monitoring treatment (14). It has been validated in Spain (15), China (16), Korea (17), North Africa (18), Brazil (19), Greece (20), Vietnam (21) and Turkey (22). Some authors have recommended its use to evaluate pregnant women with asthma (23). However, to the best of our knowledge, no studies have assessed the performance of this instrument

in pregnant asthmatic women and it is not known to what extent the complaints of dyspnea produced by the pregnancy itself may alter the value of the ACT score.

The objective of the present study was to assess the ability of the ACT questionnaire to distinguish between controlled patients and those with poorly controlled asthma and to verify the reliability and responsiveness of the instrument.

Patients and Methods

Forty pregnant patients of 18 years of age or more, gestational age over 12 weeks and with a diagnosis of asthma were selected. This was a convenience sample recruited from consecutive patients seeking care at the sub-specialty outpatient department for asthma in pregnancy located at the Hospital das Clínicas, a teaching Hospital of the Federal University of Pernambuco (UFPE), Brazil between December 2011 and October 2012. The study was approved by the institutional ethics committee and all patients signed an informed consent form.

A validation study was chosen as the most appropriate study design with which to assess this diagnostic test. Evaluations were conducted prior to delivery over a maximum of four visits scheduled at least four weeks apart. At each visit, the patients answered the Portuguese version of the ACT questionnaire (19), while a single obstetrician trained in the management of pregnant women with asthma performed a clinical evaluation and spirometry. Asthma diagnosis was confirmed by the clinical history and the previous increase of more than 12% in the one-second forced expiratory volume (FEV₁) after bronchodilator (24).

The first procedure at each visit was the pulmonary function test conducted using spirometry. The variable FEV₁, expressed as a percentage of the predicted value, was the parameter used to evaluate the degree of airway obstruction. Next, the ACT questionnaire was completed. Since there was no restriction in the study protocol to the inclusion of individuals with little or no schooling, the questionnaire was applied by interviewers, who had been instructed not to interpret the questions or influence the

patients' answers. The pregnant women were asked to refer to their experiences with asthma during the previous four weeks and to answer the questions on the form.

The final step at each visit consisted of a clinical evaluation in accordance with the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines (24) and in association with the pulmonary function test results, considered the gold standard for asthma control. The obstetrician conducting these evaluations had specific training in asthma during pregnancy and was blinded to the results of the ACT. At the first visit, clinical examination confirmed the diagnosis of asthma, evaluated its severity and classified the control level of the disease in accordance with the criteria proposed in the GINA guidelines (24). At the following visits, the procedures consisted of evaluating asthma control in the preceding four weeks.

For the effects of analysis, and based on the GINA criteria, the patients were divided into two groups: controlled and uncontrolled asthma (the latter including partially controlled and uncontrolled cases). To evaluate the capacity of the ACT to distinguish between controlled and uncontrolled asthma, the patients were classified based on a score that ranged from 5 to 25. For each of the scores obtained in the diagnostic test, validation measures were applied, including sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and likelihood ratios.

Accuracy was demonstrated by the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve, used to calculate the proportion of patients who had been correctly classified by the questionnaire. The intraclass correlation coefficient assessed reliability in patients maintaining the same level of control over more than one visit. The Wilcoxon test was used to evaluate responsiveness according to variations in the ACT scores of the patients whose clinical status changed between two evaluations. The statistical analyses were conducted using the Stata software program, version 12.1SE and the EpiInfo program, version 3.04.

Results

The initial study sample consisted of 40 pregnant women. There was a cumulative loss-to-follow-up during the subsequent visits and evaluation of asthma control was based on 113 evaluations. The median age of the women was 24 years (range 18-44 years), median family income was 387 dollars, and slightly more than half the participants (57.5%; n=23) had between 9 and 11 years of schooling. FEV₁ was > 80% of the predicted value in 67 evaluations (59.3%). Three of the forty women (7.5%) reported smoking. Allergy was reported by 30 women (75%) and rhinitis by 19 (47.5%), while 37 of the 40 participants (92.5%) reported having a previous diagnosis of asthma. In accordance with the asthma severity classification, 27.5% of the women in the study had intermittent asthma, while 15% had mild persistent, 30% moderate persistent and 27.5% severe persistent asthma (Table 1).

Table 2 shows the values for sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and likelihood ratios for the various ACT scores. The highest accuracy of the ACT score was found with a cut-off value of 16 points (84%), with high sensitivity (95.4%) and high negative (91.7%) and positive predictive (80.5%) values. Specificity was 68.8%, positive likelihood ratio was 3.05 and negative likelihood ratio was 0.067. The area under the ROC curve was 0.846 (95%CI: 0.748 – 0.920) (Figure 1).

The intraclass correlation coefficient was 0.86 (95%CI: 0.75 – 0.93) for the control level of the patients who remained stable between two or more clinical evaluations, indicating good reliability of the questionnaire. In the evaluation of responsiveness, the questionnaires of 10 patients whose clinical condition improved from poorly controlled to controlled between one clinical evaluation and another were evaluated. The median ACT score was 11 points (range 9-14) in patients with poorly controlled asthma and 20.5 points (range 18-24) in those whose clinical classification improved ($p<0.005$), showing the capacity of the questionnaire to identify the clinical change in the patients (Figure 2).

Discussion

There is a need for simple tools to improve the evaluation of asthma control during pregnancy in primary care and to serve as a guide for the pharmacological treatment of the disease. A paper published in 2011 describes a study in which a questionnaire was used to evaluate asthma control in pregnant women (25) and a review published in the same year recommends the use of the ACT to evaluate control of the disease (23). However, up to the present moment no studies have been carried out to evaluate the use of this questionnaire in pregnant women. The results of the present study highlight the ability of the ACT to accurately distinguish between controlled and uncontrolled asthma, confirming that it is a useful instrument for asthma management in pregnancy.

In this study, an ACT score of 16 was defined as the cut-off point since it resulted in the highest accuracy for distinguishing controlled from uncontrolled asthma during pregnancy. The area under the ROC curve was 0.846 (95%CI: 0.748 – 0.920), highlighting the good performance of this questionnaire. These findings are in agreement with the values found in studies conducted with non-pregnant patients with asthma (0.71 – 0.91) (13-22). The sensitivity of the ACT was high (95.4%), comparable to or slightly higher than the value found for non-pregnant patients (69.2 – 93%) (13-22), emphasizing the excellent applicability of this instrument for screening patients with inadequate asthma control. Considering the ACT as a tool for use in public health programs, it appears highly interesting within the context of prenatal care for pregnant women with asthma, since the majority of these patients are cared for by professionals with limited experience in managing asthma. Therefore, the ACT would appear to constitute a simple tool for evaluating asthma control in pregnancy, with the ability to define those cases in need of specialist evaluation. The specificity of the ACT in this study was slightly lower (68.8%) than that found in non-pregnant patients (70.8 – 78.5%) (13-22), reducing its applicability as a diagnostic confirmation test of inadequate control of the disease. Positive and negative predictive values were high (80.5% and 91.7%, respectively) and compatible with those found in studies conducted with non-pregnant patients (52.4-85.7% and 69.3-95.7%, respectively) (13-22). Positive and negative likelihood ratios (3.05 and 0.07, respectively) were also comparable to those reported in the literature for non-pregnant patients (3.58 and 0.09, respectively) (19).

The reliability of the ACT questionnaire was high, with an intraclass correlation coefficient of 0.86, a value that is higher than that reported for the original version (13). The finding may be related to the way in which the questionnaire is applied, since in the present study it was applied by interviewers, whereas the original version was self-administered. The presence of an interviewer eliminated any difficulties that individuals with little schooling may have had in reading the document and ensured that the patient completed the instrument. The interviewers received specific training and instructions on how to apply the questionnaires. The good responsiveness found for this instrument shows that the ACT was able to identify changes in asthma control in patients who experienced a clinical improvement during follow-up. This result is similar to those found with the Portuguese, Turkish and Spanish versions (19, 22, 15).

In this present study conducted with pregnant women, sample size was smaller than those of the other studies carried out to validate the ACT in non-pregnant asthmatic patients; however, the number of clinical evaluations is reasonable. A literature review permitted the use of all the evaluations in the validity analysis of the questionnaire (26-28). Nevertheless, it has to be considered that this study population consisted of a convenience sample of patients attending a referral center for the care of pregnant women with asthma, which limits the possibility of extrapolating these results to the general population receiving care within the primary healthcare service.

Nevertheless, the results of the present study are relevant, since they favor the use of the ACT questionnaire for the evaluation of asthma control during pregnancy in clinical research, in daily practice and in public healthcare programs. The ACT enables asthma control to be evaluated quickly and objectively without the need for spirometry or for professionals with experience in managing asthma. The simplicity of this instrument renders it a useful tool for application in prenatal primary healthcare.

References

1. Dombrowski M, Schatz M. Asthma in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2010;53(2):301-10.
2. Belanger K, Hellenbrand ME, Holford TR, Bracken M. Effect of pregnancy on maternal asthma symptoms and medication use. Obstet Gynecol. 2010; 115(3):559-67.
3. Kwon H, Belanger K, Bracken M. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. Ann Epidemiol. 2003; 13(5):317-24.
4. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. J Allergy Clin Immunol. 2003;112(2):283-8.
5. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. BJOG 2011; 118(11):1314-23.
6. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(6):1379-84.
7. Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. N Engl J Med. United States. 2009;360(18):1862-9.
8. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: asthma in pregnancy. Obstet Gynecol. 2008 Nov; 111(2 Pt 1): 457-64.
9. Bateman ED, Bousquet J, Braunstein GL. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. Eur Respir J. 2001;17(4):589-95.

10. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(2):189-98.
11. Bidad K, Heidarnazhad H, Pourpak Z, Ramazanzadeh F, Zendehdel N, Moin M. Frequency of asthma as the cause of dyspnea in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;111(2):140-3.
12. Hardy-Fairbanks AJ, Baker ER. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010;37(2):159-72.
13. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65.
14. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):549-56.
15. Vega JM, Badia X, Badiola C, Lopez-Vina A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *Journal of Asthma* 2007; 44(10): 867–872.
16. Zhou X, Ding FM, Lin JT, Yin KS, Chen P, He QY, et al. Validity of Asthma Control Test in Chinese patients. *Chin Med J (Engl)*. 2007;120(12):1037-41.
17. Kwon HS, Lee SH, Yang MS, Lee SM, Kim SH, Kim DI, et al. Correlation between the Korean version of Asthma Control Test and health-related quality of life in adult asthmatics. *J Korean Med Sci* 2008; 23 (4): 621- 7.
18. Hasnaoui A, Martin J, Salhi H, Doble A. Validation of the asthma control test questionnaire in a North African population. *Respir Med* 2009; 103:530–537.

19. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: Validation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2010; 36(2): 159–166.
20. Grammatopoulou EP, Stavrou N, Myrianthefs P, Karteroliotis K, Baltopoulos G, Behrakis P, et al. Validity and reliability evidence of the Asthma Control Test: ACT in Greece. *Journal of Asthma* 2011; 48(1): 57–64.
21. Nguyen VN, Chavannes N, Le LT, Price D. The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Global Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients. *Primary Care Respiratory Journal* 2012; 21(1): 85–89.
22. Uysal MA, Mungan D, Yorgancioglu A, Yildiz F, Akgun M, Gemicioglu B, et al. The validation of the Turkish version of Asthma Control Test. **Qual Life Res, 2012;**
23. Vatti RR, Teuber SS. Asthma and Pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011; 43(1-2):45-56.
24. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2010. <http://www.ginaasthma.com> (accessed 25 November 2010).
25. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378: 983-90.
26. Pepe MS, Longton G, Janes H. Estimation and comparison of receiver operating characteristic curves. *The Stata Journal* 2009; 9(1): 1-16.2.
27. Jonhson NP. Advantages to transforming the receiver operating characteristic (ROC) curve into likelihood co-ordinates. *Statist. Med.* 2004; 23:2257-2266.

28. Yasemin G, Derya G, Ersoz T†CCAR, Yaúmurlu B. Estimation of Sensitivity and Specificity for Clustered Data. Turk J Med Sci, 2005; 35: 21-24.

Table 1: Characteristics of the pregnant women enrolled to the study

Characteristic	Number of women
<i>Number of participants at:</i>	
First visit	40
Second visit	33
Third visit	27
Fourth visit	13
Median age (range) in years	24 (18-44)
Family income in US dollar (median – P ₂₅ ; P ₇₅)	387 (264; 575)
<i>Years of schooling</i>	
1-8	14 (35.0%)
9-11	23 (57.5%)
≥ 12	03 (7.5%)
<i>Classification of severity</i>	
Intermittent	11 (27.5%)
Mild persistent	06 (15.0%)
Moderate persistent	12 (30.0%)
Severe persistent	11 (27.5%)
<i>FEV₁ (First visit/total)</i>	
<60%	7 (17.5%) / 12 (10.6%)
60-79%	18 (45%) / 34 (30%)
>80%	15 (37.5%) / 67 (59.3%)
<i>Comorbidities</i>	
Smoking	03 (7.5%)
Allergy	30 (75.0%)
Rhinitis	19 (47.5%)
Previous diagnosis of asthma	37 (92.5%)

Table 2: Characteristics of the ACT questionnaire applied to the pregnant women

Cut-off Point (ACT score)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Likelihood ratio		PPV (%)	NPV (%)
				Positive	Negative		
7	100	0	57.5	1	.	57.5	100
8	100	4.2	59.3	1.043	0	58.6	100
9	100	12.5	62.8	1.143	0	60.7	100
10	100	18.8	65.5	1.231	0	62.5	100
11	100	27.1	69.0	1.371	0	65.0	100
12	100	33.3	71.7	1.500	0	67.0	100
13	100	41.7	75.2	1.714	0	69.9	100
14	98.5	47.9	77.0	1.890	0.032	71.9	95.8
15	98.5	60.4	82.3	2.487	0.025	77.1	96.7
16	95.4	68.8	84.1	3.052	0.067	80.5	91.7
17	92.3	70.8	83.2	3.165	0.109	81.1	87.2
18	90.8	70.8	82.3	3.165	0.109	80.8	85
19	86.2	75.0	81.4	3.446	0.185	82.4	80
20	76.9	77.1	77.0	3.357	0.299	82.0	71.2
21	67.7	87.5	76.1	5.415	0.369	88.0	66.7
22	61.5	87.5	72.6	5.415	0.369	87.0	62.7
23	52.3	87.5	67.3	5.415	0.369	85.0	57.5
24	30.8	93.8	57.5	4.923	0.738	87.0	50
25	10.8	97.9	47.8	5.169	0.911	87.5	44.8

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

Figure 1: ROC curve for the ability of the ACT to identify patients with uncontrolled asthma. Area under the curve = 0.846 (95%CI: 0.748 – 0.920).

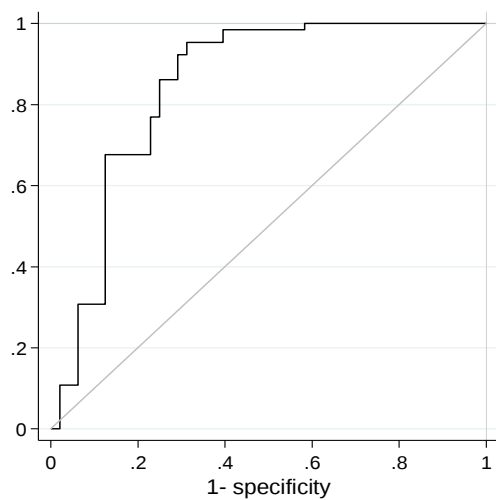
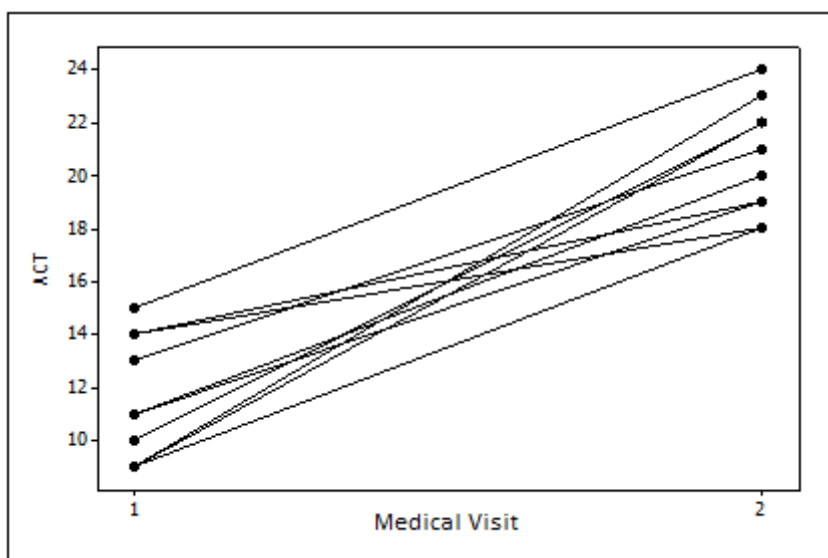


Figure 2: Responsiveness of the ACT questionnaire to improvement in symptoms in treated patients evaluated at two separate visits ($p < 0.005$).



ANEXOS

ANEXO 1:

Rev. bras. alerg. imunopatol.
Copyright © 2012 by ASBAI

NORMAS DE PUBLICAÇÃO**INFORMAÇÕES GERAIS**

A REVISTA BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA (RBAI) É A PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA (ASBAI), COM CIRCULAÇÃO REGULAR DESDE 1979. ATUALMENTE ATINGE MAIS DE 2 000 LEITORES E INSTITUIÇÕES NO BRASIL E EM TODA A AMÉRICA LATINA. A RBAI ACEITA A SUBMISSÃO DE ARTIGOS ORIGINAIS, RELATOS DE CASOS, ARTIGOS ESPECIAIS E CARTAS AO EDITOR EM PORTUGUÊS, ESPANHOL E INGLÊS. EDITORIAIS E COMENTÁRIOS, QUE GERALMENTE SE REFEREM A ARTIGOS SELECIONADOS, SÃO ENCOMENDADOS A AUTORIDADES EM ÁREAS ESPECÍFICAS. O CONSELHO EDITORIAL PODERÁ CONSIDERAR A PUBLICAÇÃO DE COMENTÁRIOS SUBMETIDOS ESPONTANEAMENTE. DA MESMA FORMA, PROFISSIONAIS DE RECONHECIDA EXPERIÊNCIA EM ASSUNTOS DE INTERESSE ESPECIAL PARA OS LEITORES SÃO EM GERAL CONVIDADOS A ESCREVER ARTIGOS DE REVISÃO, QUE SÃO AVALIAÇÕES CRÍTICAS E ORDENADAS DA LITERATURA EM RELAÇÃO A TEMAS DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA, COM ÊNFASE EM FATORES COMO CAUSAS E PREVENÇÃO DE DOENÇAS, SEU DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO. METANÁLISES SE INCLUEM NESTA CATEGORIA. AUTORES NÃO CONVIDADOS PODEM TAMBÉM SUBMETTER PREVIAMENTE AO CONSELHO EDITORIAL UMA PROPOSTA DE ARTIGO DE REVISÃO, COM UM ROTEIRO. SE APROVADO, O AUTOR PODE DESENVOLVER O ROTEIRO E SUBMETÊ-LO PARA PUBLICAÇÃO. ARTIGOS DE REVISÃO DEVEM LIMITAR-SE A 6.000 PALAVRAS, EXCLUINDO REFERÊNCIAS E TABELAS. AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DEVERÃO SER ATUAIS E EM NÚMERO MÁXIMO DE 30. ARTIGOS ORIGINAIS INCLUEM ESTUDOS CONTROLADOS E RANDOMIZADOS, ESTUDOS DE TESTES DIAGNÓSTICOS E DE TRIAGEM E OUTROS ESTUDOS DESCRITIVOS E DE INTERVENÇÃO, BEM COMO PESQUISA BÁSICA COM ANIMAIS DE LABORATÓRIO. O TEXTO DEVE TER ENTRE 2.000 E 3.000 PALAVRAS, EXCLUINDO TABELAS E REFERÊNCIAS; O NÚMERO DE REFERÊNCIAS NÃO DEVE EXCEDER A 30. RELATOS DE CASOS TRATAM DE PACIENTES OU SITUAÇÕES SINGULARES, DOENÇAS RARAS OU NUNCA DESCRITAS, ASSIM COMO FORMAS INOVADORAS DE DIAGNÓSTICO OU TRATAMENTO. O TEXTO É COMPOSTO POR UMA INTRODUÇÃO BREVE QUE SITUA O LEITOR QUANTO À IMPORTÂNCIA DO ASSUNTO E APRESENTA OS OBJETIVOS DA APRESENTAÇÃO DO(S) CASO(S); POR UM RELATO RESUMIDO DO CASO; E POR COMENTÁRIOS QUE DISCUTEM ASPECTOS RELEVANTES E COMPARAM O RELATO COM A LITERATURA. O NÚMERO DE PALAVRAS DEVE SER INFERIOR A 2.000, EXCLUINDO REFERÊNCIAS E TABELAS. O NÚMERO MÁXIMO DE REFERÊNCIAS É 15. RECOMENDA-SE NÃO INCLUIR MAIS DE DUAS FIGURAS. ARTIGOS ESPECIAIS SÃO TEXTOS NÃO CLASSIFICÁVEIS NAS CATEGORIAS ACIMA, QUE O CONSELHO EDITORIAL JULGUE DE ESPECIAL RELEVÂNCIA PARA A SAÚDE DOS PACIENTES ALÉRGICOS E/OU IMUNOCOMPROMETIDOS. SUA REVISÃO ADMITE CRITÉRIOS PRÓPRIOS, NÃO HAVENDO LIMITE DE TAMANHO OU EXIGÊNCIAS PRÉVIAS QUANTO À BIBLIOGRAFIA. CARTAS AO EDITOR SÃO ALTAMENTE ESTIMULADAS. EM PRINCÍPIO, DEVEM COMENTAR, DISCUTIR OU CRITICAR ARTIGOS PUBLICADOS NA RBAI, MAS TAMBÉM PODEM VERSAR SOBRE OUTROS TEMAS MÉDICOS DE INTERESSE GERAL. TAMBÉM SÃO BEM-VINDOS COMUNICADOS DE INVESTIGAÇÃO DE ASSUNTOS RELEVANTES, CUJO CONTEÚDO NÃO SEJA SUFICIENTEMENTE DESENVOLVIDO PARA TER SUA PUBLICAÇÃO COMO ARTIGO ORIGINAL. RECOMENDA-SE TAMANHO MÁXIMO DE 1.000 PALAVRAS, INCLUINDO REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS, QUE NÃO DEVEM EXCEDER A SEIS. SEMPRE QUE POSSÍVEL, UMA RESPOSTA DOS AUTORES SERÁ PUBLICADA JUNTO COM A CARTA.

INSTRUÇÕES PARA ENVIO DE MATERIAL PARA PUBLICAÇÃO

A RBAI DÁ PREFERÊNCIA AO ENVIO DE MATERIAL SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO POR CORREIO ELETRÔNICO (E-MAIL), DESDE QUE NÃO CONTENHA DESENHOS OU FOTOGRAFIAS DIGITALIZADOS. CASO O ARTIGO INCLUA FIGURAS QUE NECESSITEM SER DIGITALIZADAS, O MATERIAL PODE SER ENVIADO POR CORREIO COMUM. INSTRUÇÕES PARA ENVIO DE MATERIAL POR E-MAIL:

1. ENVIAR PARA: REVSBAI@SBAI.ORG.BR

2. ASSUNTO: ESCREVER O TÍTULO ABREVIADO DO ARTIGO

3. CORPO DA MENSAGEM: DEVE CONTER O TÍTULO DO ARTIGO E O NOME DO AUTOR RESPONSÁVEL PELOS CONTATOS PRÉ-PUBLICAÇÃO, SEGUIDOS DE UMA DECLARAÇÃO EM QUE OS AUTORES ASSEGURAM QUE:

A. O ARTIGO É ORIGINAL;

B. NUNCA FOI PUBLICADO E, CASO VENHA A SER ACEITO PELA RBAI, NÃO SERÁ PUBLICADO EM OUTRA REVISTA;

C. NÃO FOI ENVIADO A OUTRA REVISTA E NÃO O SERÁ ENQUANTO SUA PUBLICAÇÃO ESTIVER SENDO CONSIDERADA PELA RBAI;

D. TODOS OS AUTORES PARTICIPARAM DA CONCEPÇÃO DO TRABALHO, DA ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS, DE SUA REDAÇÃO OU REVISÃO CRÍTICA E QUE LERAM E APROVARAM A VERSÃO FINAL;

E. NÃO FORAM OMITIDAS INFORMAÇÕES SOBRE QUAISQUER LIGAÇÕES OU ACORDOS DE FINANCIAMENTO ENTRE OS AUTORES E COMPANHIAS OU PESSOAS QUE POSSAM TER INTERESSE NO MATERIAL ABORDADO NO ARTIGO; F. TODAS AS PESSOAS QUE FIZERAM CONTRIBUIÇÕES SUBSTANCIAIS PARA O ARTIGO, MAS NÃO PREENCHERAM OS CRITÉRIOS DE AUTORIA, SÃO CITADOS NOS AGRADECIMENTOS, PARA O QUE FORNECERAM AUTORIZAÇÃO POR ESCRITO; E RECONHECEM QUE A ASBAI PASSA A TER OS DIREITOS AUTORAIS, CASO O ARTIGO VENHA A SER PUBLICADO. (OBS.: CASO O ARTIGO SEJA ACEITO PARA PUBLICAÇÃO, SERÁ SOLICITADO O ENVIO DESTA DECLARAÇÃO ASSINADA POR TODOS OS AUTORES.)

4. ARQUIVOS ANEXADOS: ANEXAR DOIS ARQUIVOS SEPARADOS, CONTENDO RESPECTIVAMENTE: (A) RESUMO, PALAVRAS-CHAVE, ABSTRACT, KEYWORDS, TEXTO E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS, (B) TABELAS E GRÁFICOS. ESSES ARQUIVOS DEVEM PERMITIR A LEITURA PELOS PROGRAMAS DO MICROSOFT OFFICE® (WORD, EXCEL E ACCESS). INSTRUÇÕES PARA ENVIO DE MATERIAL POR CORREIO COMUM:

1. ENVIAR PARA:

REVISTA BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA AV ASCENDINO REIS 455
SÃO PAULO, SP CEP - 04027-000 TEL: 0XX-11-5575.6888 / 5575.1204, FAX: 011 5572.4069

2. INCLUIR UMA CARTA DE SUBMISSÃO, ASSINADA POR TODOS OS AUTORES, ASSEGURANDO QUE:

A. O ARTIGO É ORIGINAL;

B. O ARTIGO NUNCA FOI PUBLICADO E, CASO VENHA A SER ACEITO PELA RBAI, NÃO SERÁ PUBLICADO EM OUTRA REVISTA;

C. NÃO FOI ENVIADO A OUTRA REVISTA E NÃO O SERÁ ENQUANTO SUA PUBLICAÇÃO ESTIVER SENDO CONSIDERADA PELA RBAI;

D. TODOS OS AUTORES PARTICIPARAM DA CONCEPÇÃO DO TRABALHO, DA ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS DADOS, DE SUA REDAÇÃO OU REVISÃO CRÍTICA E QUE LERAM E APROVARAM A VERSÃO FINAL;

E. NÃO FORAM OMITIDAS INFORMAÇÕES SOBRE QUAISQUER LIGAÇÕES OU ACORDOS DE FINANCIAMENTO ENTRE OS AUTORES E COMPANHIAS OU PESSOAS QUE POSSAM TER INTERESSE NO MATERIAL ABORDADO NO ARTIGO;

F. TODAS AS PESSOAS QUE FIZERAM CONTRIBUIÇÕES SUBSTANCIAIS PARA O ARTIGO, MAS NÃO PREENCHERAM OS CRITÉRIOS DE AUTORIA, SÃO CITADOS NOS AGRADECIMENTOS, PARA O QUE FORNECERAM AUTORIZAÇÃO POR ESCRITO; E RECONHECEM QUE A ASBAI PASSA A TER OS DIREITOS AUTORAIS, CASO O ARTIGO VENHA A SER PUBLICADO.

3. A RBAI NÃO SE RESPONSABILIZA PELO EVENTUAL EXTRAVIO DE ORIGINAIS; OS AUTORES DEVEM GUARDAR CÓPIA DE SEUS TRABALHOS ENQUANTO SUA PUBLICAÇÃO ESTIVER SENDO CONSIDERADA PELA RBAI.

4. O ORIGINAL DEVE SER ENVIADO EM TRÊS CÓPIAS IMPRESSAS EM FOLHA DE PAPEL BRANCO, TAMANHO A4 (210X297MM), COM MARGENS DE 25MM EM AMBOS OS LADOS, ESPAÇO DUPLO EM TODAS AS SEÇÕES; FONTE TIMES NEW ROMAN, TAMANHO 11; PÁGINAS NUMERADAS NO CANTO SUPERIOR DIREITO, A COMEÇAR PELA PÁGINA DE ROSTO. NÃO USAR RECURSOS DE FORMATAÇÃO, TAIS COMO CABEÇALHOS E RODAPÉS. UTILIZAR PREFERENCIALMENTE MICROSOFT WORD®; CASO SEJA USADO UM PROGRAMA DIFERENTE, EMPREGAR O FORMATO ASCII.

5. ENVIAR UMA CÓPIA DO ORIGINAL EM DISQUETE OU CD (NÃO USAR DISCOS "ZIP"), QUE CONTENHA APENAS ARQUIVOS RELACIONADOS AO ARTIGO. DIRETRIZES PARA A PREPARAÇÃO DO ORIGINAL

ORIENTAÇÕES GERAIS:

O ORIGINAL - INCLUINDO TABELAS, ILUSTRAÇÕES E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS - DEVE ESTAR EM CONFORMIDADE COM OS "REQUISITOS UNIFORMES PARA ORIGINAIS SUBMETIDOS A REVISTAS BIOMÉDICAS", PUBLICADO PELO COMITÊ INTERNACIONAL DE EDITORES DE REVISTAS MÉDICAS¹⁻⁴ ([HTTP://WWW.ICMJE.ORG](http://www.icmje.org)). CADA SEÇÃO DEVE SER INICIADA EM NOVA PÁGINA, NA SEGUINTE ORDEM: PÁGINA DE ROSTO, RESUMO EM PORTUGUÊS, RESUMO EM INGLÊS, TEXTO, AGRADECIMENTOS, REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS, TABELAS (CADA TABELA COMPLETA, COM TÍTULO E NOTAS DE RODAPÉ, EM PÁGINA SEPARADA), GRÁFICOS REV. BRAS. ALERG. IMUNOPATOL. CCOOPPYRRRIIGGHHTT ©© 22001120 B BYY A ASSBBAAI I (CADA GRÁFICO COMPLETO, COM TÍTULO E NOTAS DE RODAPÉ EM PÁGINA SEPARADA) E LEGENDAS DAS FIGURAS.

A SEGUIR, AS PRINCIPAIS ORIENTAÇÕES SOBRE CADA SEÇÃO:

PÁGINA DE ROSTO:

A. TÍTULO DO ARTIGO, CONCISO E INFORMATIVO, EVITANDO TERMOS SUPÉRFLUOS E ABREVIATURAS; EVITAR TAMBÉM A INDICAÇÃO DO LOCAL E DA CIDADE ONDE O ESTUDO FOI REALIZADO, EXCETO QUANDO ISSO FOR ESSENCIAL PARA A COMPREENSÃO DAS CONCLUSÕES;

B. VERSÃO EXATA DO TÍTULO PARA O IDIOMA INGLÊS;

C. TÍTULO ABREVIADO (PARA CONSTAR NA CAPA E TOPO DAS PÁGINAS), COM MÁXIMO DE 50 CARACTERES, CONTANDO OS ESPAÇOS;

D. PRIMEIRO E ÚLTIMO NOME DE CADA UM DOS AUTORES E INICIAIS DOS NOMES INTERMEDIÁRIOS;

E. TITULAÇÃO MAIS IMPORTANTE DE CADA AUTOR;

F. ENDEREÇO ELETRÔNICO DE CADA AUTOR;

G. INFORMAR SE CADA UM DOS AUTORES POSSUI CURRÍCULO CADASTRADO NA PLATAFORMA LATTES DO CNPQ;

H. A CONTRIBUIÇÃO ESPECÍFICA DE CADA AUTOR PARA O ESTUDO;

I. INSTITUIÇÃO OU SERVIÇO AO QUAL O TRABALHO ESTÁ VINCULADO;

J. NOME, ENDEREÇO, TELEFONE, FAX E ENDEREÇO ELETRÔNICO DO AUTOR RESPONSÁVEL PELA CORRESPONDÊNCIA;

K. NOME, ENDEREÇO, TELEFONE, FAX E ENDEREÇO ELETRÔNICO DO AUTOR RESPONSÁVEL PELOS CONTATOS PRÉ-PUBLICAÇÃO;

L. FONTE FINANCIADORA OU FORNECEDORA DE EQUIPAMENTO E MATERIAIS, QUANDO FOR O CASO; M. CONTAGEM TOTAL DAS PALAVRAS DO TEXTO, EXCLUINDO REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS, TABELAS E LEGENDAS DAS FIGURAS.

RESUMO EM PORTUGUÊS:

O RESUMO DEVE TER NO MÁXIMO 250 PALAVRAS OU 1.400 CARACTERES, EVITANDO O USO DE ABREVIATURAS. O RESUMO DEVE SER APRESENTADO TAMBÉM EM INGLÊS. TODAS AS INFORMAÇÕES QUE APARECEM NO RESUMO DEVEM APARECER TAMBÉM NO ARTIGO. O RESUMO DEVE SER ESTRUTURADO5, CONFORME DESCRITO A SEGUIR:

ARTIGO ORIGINAL:

OBJETIVO: INFORMAR POR QUE O ESTUDO FOI INICIADO E QUAIS FORAM AS HIPÓTESES INICIAIS, SE HOUVE ALGUMA. DEFINIR PRECISAMENTE QUAL FOI O OBJETIVO PRINCIPAL E INFORMAR SOMENTE OS OBJETIVOS SECUNDÁRIOS MAIS RELEVANTES. MÉTODOS: INFORMAR SOBRE O DELINEAMENTO DO ESTUDO (DEFINIR, SE PERTINENTE, SE O ESTUDO É RANDOMIZADO, CEGO, PROSPECTIVO, ETC.), O CONTEXTO OU LOCAL (DEFINIR, SE PERTINENTE, O NÍVEL DE ATENDIMENTO, SE PRIMÁRIO, SECUNDÁRIO OU TERCIÁRIO, CLÍNICA PRIVADA, INSTITUCIONAL, ETC.), OS PACIENTES OU PARTICIPANTES (DEFINIR CRITÉRIOS DE SELEÇÃO, NÚMERO DE CASOS NO INÍCIO E FIM DO ESTUDO, ETC.), AS INTERVENÇÕES (DESCREVER AS CARACTERÍSTICAS ESSENCIAIS, INCLUINDO MÉTODOS E DURAÇÃO) E OS CRITÉRIOS DE MENSURAÇÃO DO DESFECHO. RESULTADOS: INFORMAR OS PRINCIPAIS DADOS, INTERVALOS DE CONFIANÇA E SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA. CONCLUSÕES: APRESENTAR APENAS AQUELAS APOIADAS PELOS DADOS DO ESTUDO E QUE CONTEMPLAM OS OBJETIVOS, BEM COMO SUA APLICAÇÃO PRÁTICA, DANDO ÊNFASE IGUAL A ACHADOS POSITIVOS E NEGATIVOS QUE TENHAM MÉRITOS CIENTÍFICOS SIMILARES.

ARTIGO DE REVISÃO:

OBJETIVO: INFORMAR POR QUE A REVISÃO DA LITERATURA FOI FEITA, INDICANDO SE ELA ENFATIZA ALGUM FATOR EM ESPECIAL, COMO CAUSA, PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO OU PROGNÓSTICO. **FONTES DOS DADOS:** DESCREVER AS FONTES DA PESQUISA, DEFININDO AS BASES DE DADOS E OS ANOS PESQUISADOS. **INFORMAR SUCINTAMENTE OS CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ARTIGOS E OS MÉTODOS DE EXTRAÇÃO E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS INFORMAÇÕES.** **SÍNTESE DOS DADOS:** INFORMAR OS PRINCIPAIS RESULTADOS DA PESQUISA, SEJAM QUANTITATIVOS OU QUALITATIVOS. **CONCLUSÕES:** APRESENTAR AS CONCLUSÕES E SUAS APLICAÇÕES CLÍNICAS, LIMITANDO GENERALIZAÇÕES AOS DOMÍNIOS DA REVISÃO.

RELATO DE CASO:

OBJETIVO: INFORMAR POR QUE O CASO MERECE SER PUBLICADO, COM ÊNFASE NAS QUESTÕES DE RARIDADE, INEDITISMO OU NOVAS FORMAS DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. **DESCRIÇÃO:** APRESENTAR SINTETICAMENTE AS INFORMAÇÕES BÁSICAS DO CASO, COM ÊNFASE NAS MESMAS QUESTÕES DE INEDITISMO E INOVAÇÃO. **COMENTÁRIOS:** CONCLUSÕES SOBRE A IMPORTÂNCIA DO RELATO PARA A COMUNIDADE MÉDICA E AS PERSPECTIVAS DE APLICAÇÃO PRÁTICA DAS ABORDAGENS INOVADORAS. ABAIXO DO RESUMO, FORNECER DE TRÊS A SEIS DESCRITORES, QUE SÃO PALAVRAS-CHAVE OU EXPRESSÕES-CHAVE QUE AUXILIARÃO A INCLUSÃO ADEQUADA DO RESUMO NOS BANCOS DE DADOS BIBLIOGRÁFICOS. EMPREGAR DESCRITORES INTEGRANTES DA LISTA DE "DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE" 6,7, ELABORADA PELA BIREME E DISPONÍVEL NAS BIBLIOTECAS MÉDICAS OU NA INTERNET ([HTTP://DECS.BVS.BR](http://decs.bvs.br)). SE NÃO HOUVER DESCRITORES ADEQUADOS NA REFERIDA LISTA, USAR TERMOS NOVOS. PARA TRADUZIR OS DESCRITORES, UTILIZAR A LISTA DE "MEDICAL SUBJECT HEADINGS", PUBLICADA PELA U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, DO NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, E DISPONÍVEL EM [HTTP://WWW.NLM.NIH.GOV/MESH/MESHHOME.HTML](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html) ABREVIATURAS DEVEM SER EVITADAS, POIS PREJUDICAM A LEITURA CONFORTÁVEL DO TEXTO. QUANDO USADAS, DEVEM SER DEFINIDAS AO SEREM MENCIONADAS PELA PRIMEIRA VEZ. JAMAIS DEVEM APARECER NO TÍTULO E NOS RESUMOS.

1. TEXTO

O TEXTO DOS ARTIGOS ORIGINAIS DEVE CONTER AS SEGUINTE SEÇÕES, CADA UMA COM SEU RESPECTIVO SUBTÍTULO:

A. INTRODUÇÃO: DEVERÁ SER CURTA, CITANDO APENAS REFERÊNCIAS ESTRITAMENTE PERTINENTES PARA MOSTRAR A IMPORTÂNCIA DO TEMA E JUSTIFICAR O TRABALHO. AO FINAL DA INTRODUÇÃO, OS OBJETIVOS DO ESTUDO DEVEM SER CLARAMENTE DESCRITOS.

B. MÉTODOS: DEVE DESCREVER A POPULAÇÃO ESTUDADA, A AMOSTRA, CRITÉRIOS DE SELEÇÃO, COM DEFINIÇÃO CLARA DAS VARIÁVEIS E ANÁLISE ESTATÍSTICA DETALHADA, INCLUINDO REFERÊNCIAS PADRONIZADAS SOBRE OS MÉTODOS ESTATÍSTICOS E INFORMAÇÃO DE EVENTUAIS PROGRAMAS DE COMPUTAÇÃO. PROCEDIMENTOS, PRODUTOS E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS DEVEM SER DESCRITOS COM DETALHES SUFICIENTES QUE PERMITAM A REPRODUÇÃO DO ESTUDO. É OBRIGATÓRIA A INCLUSÃO DE DECLARAÇÃO DE QUE TODOS OS PROCEDIMENTOS TENHAM SIDO APROVADOS PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA INSTITUIÇÃO A QUE SE VINCULAM OS AUTORES OU, NA FALTA DESTA, POR UM OUTRO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA INDICADO PELA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE⁸.

C. RESULTADOS: DEVEM SER APRESENTADOS DE MANEIRA CLARA, OBJETIVA E EM SEQUÊNCIA LÓGICA. AS INFORMAÇÕES CONTIDAS EM TABELAS OU FIGURAS NÃO

DEVEM SER REPETIDAS NO TEXTO. USAR GRÁFICOS EM VEZ DE TABELAS COM UM NÚMERO MUITO GRANDE DE DADOS.

D. DISCUSSÃO: DEVE INTERPRETAR OS RESULTADOS E COMPARÁ-LOS COM OS DADOS JÁ EXISTENTES NA LITERATURA, ENFATIZANDO OS ASPECTOS NOVOS E IMPORTANTES DO ESTUDO. DISCUTIR AS IMPLICAÇÕES DOS ACHADOS E SUAS LIMITAÇÕES, BEM COMO A NECESSIDADE DE PESQUISAS ADICIONAIS. AS CONCLUSÕES DEVEM SER APRESENTADAS NO FINAL DA DISCUSSÃO, LEVANDO EM CONSIDERAÇÃO OS OBJETIVOS DO TRABALHO. RELACIONAR AS CONCLUSÕES AOS OBJETIVOS INICIAIS DO ESTUDO, EVITANDO ASSERTIVAS NÃO APOIADAS PELOS ACHADOS E DANDO ÊNFASE IGUAL A ACHADOS POSITIVOS E NEGATIVOS QUE TENHAM MÉRITOS CIENTÍFICOS SIMILARES. INCLUIR RECOMENDAÇÕES, QUANDO PERTINENTES. O TEXTO DE ARTIGOS DE REVISÃO NÃO OBEDECE A UM ESQUEMA RÍGIDO DE SEÇÕES. SUGERE-SE UMA INTRODUÇÃO BREVE, EM QUE OS AUTORES EXPLICAM QUAL A IMPORTÂNCIA DA REVISÃO PARA A PRÁTICA PEDIÁTRICA, À LUZ DA LITERATURA MÉDICA. NÃO É NECESSÁRIO DESCREVER OS MÉTODOS DE SELEÇÃO E EXTRAÇÃO DOS DADOS, PASSANDO LOGO PARA A SUA SÍNTESE, QUE, ENTRETANTO, DEVE APRESENTAR TODAS AS INFORMAÇÕES PERTINENTES EM DETALHE. A SEÇÃO DE CONCLUSÕES DEVE CORRELACIONAR AS IDÉIAS PRINCIPAIS DA REVISÃO COM AS POSSÍVEIS APLICAÇÕES CLÍNICAS, LIMITANDO GENERALIZAÇÕES AOS DOMÍNIOS DA REVISÃO. O TEXTO DE RELATOS DE CASO DEVE CONTER AS SEGUINTE SEÇÕES, CADA UMA COM SEU RESPECTIVO SUBTÍTULO:

A. INTRODUÇÃO: APRESENTA DE MODO SUCINTO O QUE SE SABE A RESPEITO DA DOENÇA EM QUESTÃO E QUAIS SÃO AS PRÁTICAS DE ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA, POR MEIO DE UMA BREVE, PORÉM ATUAL, REVISÃO DA LITERATURA.

B. DESCRIÇÃO DO(S) CASO(S): O CASO É APRESENTADO COM DETALHES SUFICIENTES PARA O LEITOR COMPREENDER TODA A EVOLUÇÃO E SEUS FATORES CONDICIONANTES. QUANDO O ARTIGO TRATAR DO RELATO DE MAIS DE UM CASO, SUGERE-SE AGRUPAR AS INFORMAÇÕES EM UMA TABELA, POR UMA QUESTÃO DE CLAREZA E APROVEITAMENTO DO ESPAÇO. EVITAR INCLUIR MAIS DE DUAS FIGURAS.

C. DISCUSSÃO: APRESENTA CORRELAÇÕES DO(S) CASO(S) COM OUTROS DESCRITOS E A IMPORTÂNCIA DO RELATO PARA A COMUNIDADE MÉDICA, BEM COMO AS PERSPECTIVAS DE APLICAÇÃO PRÁTICA DAS ABORDAGENS INOVADORAS.

AGRADECIMENTOS

DEVEM SER BREVES E OBJETIVOS, SOMENTE A PESSOAS OU INSTITUIÇÕES QUE CONTRIBUÍRAM SIGNIFICATIVAMENTE PARA O ESTUDO, MAS QUE NÃO TENHAM PREENCHIDO OS CRITÉRIOS DE AUTORIA. INTEGRANTES DA LISTA DE AGRADECIMENTO DEVEM DAR SUA AUTORIZAÇÃO POR ESCRITO PARA A DIVULGAÇÃO DE SEUS NOMES, UMA VEZ QUE OS LEITORES PODEM SUPOR SEU ENDOSSO ÀS CONCLUSÕES DO ESTUDO.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DEVEM SER NUMERADAS E ORDENADAS SEGUNDO A ORDEM DE APARECIMENTO NO TEXTO, NO QUAL DEVEM SER IDENTIFICADAS PELOS ALGARISMOS ARÁBICOS RESPECTIVOS ENTRE PARÊNTESES. DEVEM SER FORMATADAS NO ESTILO VANCOUVER, DE ACORDO COM OS EXEMPLOS LISTADOS A SEGUIR:

1. ARTIGO EM PERIÓDICO

APTER AJ, REISINE ST, WILLARD A, CLIVE J, WELLS M, MATERSKY M ET AL. THE EFFECT OF INHALED ALBUTEROL IN MODERATE TO SEVERE ASTHMA. J ALLERGY CLIN IMMUNOL 1996; 98: 295-301.

2. LIVRO OU MONOGRAFIA

ARMITAGE P, BERRY G. STATISTICAL METHODS IN MEDICAL RESEARCH, 3A ED, OXFORD: BLACKWELL SCIENTÍFIC PUBLICATIONS, 1994.

3. CAPÍTULO DE LIVRO

MOORE BB, SULLIVAN SD, KEVIN B WEISS. EPIDEMIOLOGY AND SOCIOECONOMIC IMPACT OF SEVERE ASTHMA. IN SZEFLER SJ, LEUNG DYM, ED SEVERE ASTHMA – PATHOGENESIS AND CLINICAL MANAGEMENT. 1A ED. NEW YORK: MARCEL DEKKER; 1996. P.1-34.

4. TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO OU SIMILAR (PUBLICADO)

GARSDAL P, RASMUSSEN K, PETERSON B. PREVALENCE OF ASTHMA IN DANISH HIGH SCHOOL STUDENTS. ABSTRACTS OF THE SECOND INTERNATIONAL CONGRESS OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY; 1990 SEP-TEMBER 13- 17; LONDON (ENGLAND); 1990: P. 145. OS TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS NACIONAIS OU INTERNACIONAIS E QUE FOREM PUBLICADOS EM PERIÓDICOS DEVERÃO SER CITADOS COMO ARTIGOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS.

5. DISSERTAÇÕES DE TESE

FERRARI FP. PREVALÊNCIA DE ASMA, RINITE ALÉRGICA E ECZEMA ATÓPICO EM ESCOLARES DE CURITIBA. PARANÁ (TESE DE MESTRADO). CURITIBA (PARANÁ): UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ; 1997.

6. ARTIGO DE REVISTA ELETRÔNICA

MORSE SS. FACTORS IN THE EMERGENCE OF INFECTIOUS DISEASES. EMERG INFECT DIS [PERIÓDICO ELETRÔNICO] 1995 JAN-MAR [CITADO 1996 JUN 5];1(1). DISPONÍVEL: WWW.CDC.GOV/NCIDOD/EID/EID.HTM. ACESSADO: 14 DE DEZEMBRO DE 2001.

7. MATERIAL DA INTERNET

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. PREPARATION AND USE OF FOOD BASED DIETARY GUIDELINES [SITE NA INTERNET]. DISPONÍVEL: WWW.FAO.ORG/DOCREP/X0243E/X0243E09.HTM#P1489_136013. ACESSADO: 14 DE DEZEMBRO DE 2001. OBS.: UMA LISTA COMPLETA DE EXEMPLOS DE CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS PODE SER ENCONTRADA NA INTERNET, EM [HTTP://WWW.ICMJE.ORG](http://WWW.ICMJE.ORG). ARTIGOS ACEITOS PARA PUBLICAÇÃO, MAS AINDA NÃO PUBLICADOS, PODEM SER CITADOS DESDE QUE INDICANDO A REVISTA E QUE ESTÃO "NO PRELO". OBSERVAÇÕES NÃO PUBLICADAS E COMUNICAÇÕES PESSOAIS NÃO PODEM SER CITADAS COMO REFERÊNCIAS; SE FOR IMPRESCINDÍVEL A INCLUSÃO DE INFORMAÇÕES DESSA NATUREZA NO ARTIGO, ELAS DEVEM SER SEGUIDAS PELA OBSERVAÇÃO "OBSERVAÇÃO NÃO PUBLICADA" OU "COMUNICAÇÃO PESSOAL" ENTRE PARÊNTESIS NO CORPO DO ARTIGO. OS TÍTULOS DOS PERIÓDICOS DEVEM SER ABREVIADOS CONFORME AS ABREVIATURAS DO INDEX MEDICUS; UMA LISTA EXTENSA DE PERIÓDICOS, COM SUAS RESPECTIVAS ABREVIATURAS, PODE SER OBTIDA ATRAVÉS DA PUBLICAÇÃO DA NLM "LIST OF SERIALS INDEXED FOR ONLINE USERS", DISPONÍVEL NO ENDEREÇO [HTTP://WWW.NLM.NIH.GOV/TSD/SERIALS/LSIOU.HTML](http://WWW.NLM.NIH.GOV/TSD/SERIALS/LSIOU.HTML) PARA INFORMAÇÕES MAIS DETALHADAS, CONSULTE OS "REQUISITOS UNIFORMES PARA ORIGINAIS

SUBMETIDOS A REVISTAS BIOMÉDICAS". ESTE DOCUMENTO ESTÁ DISPONÍVEL EM [HTTP://WWW.ICMJE.ORG](http://www.icmje.org) TABELAS CADA TABELA DEVE SER APRESENTADA EM FOLHA SEPARADA, NUMERADA NA ORDEM DE APARECIMENTO NO TEXTO, E COM UM TÍTULO SUCINTO, PORÉM EXPLICATIVO. TODAS AS EXPLICAÇÕES DEVEM SER APRESENTADAS EM NOTAS DE RODAPÉ E NÃO NO TÍTULO, IDENTIFICADAS PELOS SEGUINTE SÍMBOLOS, NESTA SEQUÊNCIA: *, †, ‡, §, ||, . A FORMATAÇÃO DAS TABELAS DEVE UTILIZAR APENAS COMANDOS DE TABULAÇÃO ("TAB") E NOVA LINHA ("ENTER"). NÃO USAR FUNÇÕES DE CRIAÇÃO DE TABELAS, NÃO SUBLINHAR OU DESENHAR LINHAS DENTRO DAS TABELAS, NÃO USAR ESPAÇOS PARA SEPARAR COLUNAS (USAR COMANDO DE TABULAÇÃO/"TAB"), NÃO USAR COMANDOS DE JUSTIFICAÇÃO, NÃO USAR TABULAÇÕES DECIMAIS OU CENTRALIZADAS. NÃO USAR ESPAÇO EM QUALQUER LADO DO SÍMBOLO±. FIGURAS (FOTOGRAFIAS, DESENHOS, GRÁFICOS) TODAS AS FIGURAS DEVEM SER NUMERADAS NA ORDEM DE APARECIMENTO NO TEXTO. TODAS AS EXPLICAÇÕES DEVEM SER APRESENTADAS NAS LEGENDAS. FIGURAS REPRODUZIDAS DE OUTRAS FONTES JÁ PUBLICADAS DEVEM INDICAR ESTA CONDIÇÃO NA LEGENDA, ASSIM COMO DEVEM SER ACOMPANHADAS POR UMA CARTA DE PERMISSÃO DO DETENTOR DOS DIREITOS. FOTOS NÃO DEVEM PERMITIR A IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE; TARJAS COBRINDO OS OLHOS PODEM NÃO CONSTITUIR PROTEÇÃO ADEQUADA. CASO EXISTA A POSSIBILIDADE DE IDENTIFICAÇÃO, É OBRIGATÓRIA A INCLUSÃO DE DOCUMENTO ESCRITO FORNECENDO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA A PUBLICAÇÃO. MICROFOTOGRAFIAS DEVEM APRESENTAR ESCALAS INTERNAS E SETAS QUE CONTRASTEM COM O FUNDO. AS ILUSTRAÇÕES SÃO ACEITAS PELA RBAI EM CORES PARA PUBLICAÇÃO NO SITE. CONTUDO, TODAS AS FIGURAS SERÃO VERTIDAS PARA O PRETO-E-BRANCO NA VERSÃO IMPRESSA. CASO OS AUTORES JULGUEM ESSENCIAL QUE UMA DETERMINADA IMAGEM SEJA COLORIDA MESMO NA VERSÃO IMPRESSA, SOLICITA-SE UM CONTATO ESPECIAL COM OS EDITORES. IMAGENS GERADAS EM COMPUTADOR, COMO GRÁFICOS, DEVEM SER ANEXADAS SOB A FORMA DE ARQUIVOS NOS FORMATOS .JPG, .GIF OU .TIF, COM RESOLUÇÃO MÍNIMA DE 300 DPI, PARA POSSIBILITAR UMA IMPRESSÃO NÍTIDA; NA VERSÃO ELETRÔNICA, A RESOLUÇÃO SERÁ AJUSTADA PARA 72 DPI. GRÁFICOS DEVEM SER APRESENTADOS SOMENTE EM DUAS DIMENSÕES, EM QUALQUER CIRCUNSTÂNCIA. DESENHOS, FOTOGRAFIAS OU QUAISQUER ILUSTRAÇÕES QUE TENHAM SIDO DIGITALIZADAS POR ESCANEAMENTO NÃO COSTUMAM APRESENTAR GRAU DE RESOLUÇÃO ADEQUADO PARA A VERSÃO IMPRESSA DA REVISTA; ASSIM, DEVEM SER ENVIADAS EM VERSÃO IMPRESSA ORIGINAL (QUALIDADE PROFISSIONAL, A NANQUIM OU IMPRESSORA COM RESOLUÇÃO GRÁFICA SUPERIOR A 300 DPI), COM DUAS CÓPIAS. NESSES CASOS, NO VERSO DE CADA FIGURA DEVE SER COLADA UMA ETIQUETA COM O SEU NÚMERO, O NOME DO PRIMEIRO AUTOR E UMA SETA INDICANDO O LADO PARA CIMA. LEGENDAS DAS FIGURAS DEVEM SER APRESENTADAS EM PÁGINA PRÓPRIA, DEVIDAMENTE IDENTIFICADAS COM OS RESPECTIVOS NÚMEROS (NAS VERSÕES IMPRESSAS, EM ESPAÇO DUPLO).

REFERÊNCIAS:

1. INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS. JAMA 1997;277:927-34.
2. INTERNATIONAL COMMITTEE OF MEDICAL JOURNAL EDITORS. UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS. UPDATED OCTOBER 2001. AVAILABLE FROM: [HTTP://WWW.ICMJE.ORG](http://www.icmje.org). ACESSADO 28 DE JANEIRO DE 2003.
3. COMITÊ INTERNACIONAL DE EDITORES DE REVISTAS MÉDICAS. REQUISITOS UNIFORMES PARA ORIGINAIS SUBMETIDOS A REVISTAS BIOMÉDICAS. J PEDIATR (RIO J) 1997;73:213-24.

4. COMITÊ INTERNACIONAL DE EDITORES DE REVISTAS MÉDICAS. REQUISITOS UNIFORMES PARA ORIGINAIS SUBMETIDOS A REVISTAS BIOMÉDICAS. ATUALIZAÇÃO DE OUTUBRO DE 2001. DISPONÍVEL EM: [HTTP://WWW.JPED.COM.BR](http://www.jpmed.com.br). ACESSADO 28 DE JANEIRO DE 2003.

5. HAYNES RB, MULROW CD, HUTH EJ, ALTMAN DJ, GARDNER MJ. MORE INFORMATIVE ABSTRACTS REVISITED. ANN INTERN MED 1990;113:69-76.

6. BIREME - CENTRO LATINO-AMERICANO E DO CARIBE DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. DECS - DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: LISTA ALFABÉTICA 2ª ED. REV. AMP. SÃO PAULO: BIREME, 1992. 111P.

7. BIREME - CENTRO LATINO-AMERICANO E DO CARIBE DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. DECS - DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. DISPONÍVEL EM: [HTTP://DECS.BVS.BR](http://decs.bvs.br)

8. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. RESOLUÇÃO NO. 196 DE 10/10/96 SOBRE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS. DOU 1996 OUT 16; NO. 201, SEÇÃO 1:21082-21085.

LISTA DE CONTROLE: RECOMENDA-SE QUE OS AUTORES UTILIZEM A LISTA DE CHECAGEM ABAIXO PARA CERTIFICAREM-SE DE QUE TODO O MATERIAL REQUERIDO ESTÁ SENDO ENVIADO. NÃO É NECESSÁRIO ANEXAR A LISTA.

☐ CARTA DE SUBMISSÃO ASSINADA POR TODOS OS AUTORES (OU DECLARAÇÃO NO CORPO DA MENSAGEM DO E-MAIL)

☐ ORIGINAL EM TRÊS CÓPIAS IMPRESSAS (DISPENSADO, EM CASO DE ENVIO POR E-MAIL)

☐ CÓPIA DO ORIGINAL EM DISQUETE (DISPENSADA, EM CASO DE ENVIO POR EMAIL)

☐ PÁGINA DE ROSTO COM TODAS AS INFORMAÇÕES SOLICITADAS (NO CORPO DA MENSAGEM, EM CASO DE E-MAIL)

☐ RESUMO EM PORTUGUÊS E INGLÊS, COM DESCRITORES (INTEGRANTE DO PRIMEIRO ARQUIVO ANEXADO, EM CASO DE E-MAIL)

☐ TEXTO CONTENDO INTRODUÇÃO, MÉTODOS, RESULTADOS E DISCUSSÃO (INTEGRANTE DO PRIMEIRO ARQUIVO ANEXADO, EM CASO DE E-MAIL)

☐ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS NO ESTILO VANCOUVER, NUMERADAS POR ORDEM DE APARECIMENTO (INTEGRANTE DO PRIMEIRO ARQUIVO ANEXADO, EM CASO DE E-MAIL)

☐ TABELAS NUMERADAS POR ORDEM DE APARECIMENTO (INTEGRANTE DO SEGUNDO ARQUIVO ANEXADO, EM CASO DE E-MAIL)

☐ GRÁFICOS NUMERADOS POR ORDEM DE APARECIMENTO (INTEGRANTE DO SEGUNDO ARQUIVO ANEXADO, EM CASO DE E-MAIL)

☐ FIGURAS (ORIGINAL E DUAS CÓPIAS) IDENTIFICADAS (NO CASO DE ENVIO POR CORREIO)

☐ LEGENDAS DAS FIGURAS (INTEGRANTE DO PRIMEIRO ARQUIVO ANEXADO, EM CASO DE E-MAIL)

☐ **INCLUSÃO DA INFORMAÇÃO SOBRE APROVAÇÃO DO TRABALHO POR COMITÊ DE ÉTICA (NO CORPO DO TEXTO, NA SEÇÃO DE MÉTODOS)**

ANEXO 2:



Allergologia et immunopathologia

Updated April 2012

ISSN: 0301-0546

GUIDE FOR AUTHORS

ALLERGOLOGIA ET IMMUNOPATHOLOGIA is a forum for those working in the field of asthma, allergy and immunology. Manuscripts related to clinical, epidemiological and experimental allergology and immunopathology will be considered for publication.

Allergologia et Immunopathologia is the official journal of the Spanish Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology.

Manuscripts should be submitted in correct British English at the website <http://ees.elsevier.com/ai/>. Tutorial for the Elsevier Editorial System is available at <http://epsupport.elsevier.com>.

Author Warranty

Manuscripts should be original, unpublished studies not under consideration for publication in any other journal. Manuscripts published in or submitted to another journal will not be considered. The email should include a statement by the authors(s) confirming that the manuscript has not been published elsewhere and is not under consideration for publication elsewhere.

Submission of a manuscript by its authors means that they automatically agree to assign exclusive copyright to Elsevier España, S.L. if and when the manuscript is accepted for publication. The authors transfer to Elsevier España, S.L. the distribution, translation and public communication of the accepted manuscript in any current or future audiovisual or electronic format and in any language. Accepted manuscripts become the property of the journal and articles may not be reprinted without prior written authorization from Elsevier España, S.L. On acceptance, the corresponding author will receive a Copyright Assignment Form from the editorial office, which should be signed on behalf of all and returned.

Authorship and ethics

The Journal follows the guidelines of International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org>), for this reason manuscripts must be prepared following their recommendations.

Authorship

Only those persons who meet with all of the following requirements should appear in the list of authors: 1) to have participated in the conception and carrying out of the work that has given rise to the article in question; 2) to have participated in the writing of the text and in its possible revisions; 3) to have approved the version that is finally to be published.

Conflicts of interest

Authors must disclose any financial or personal relationship which could result in a conflict of interest with regard to the published article. Even if the authors consider that there is none, they must declare it.

Ethical responsibilities

When experiments that have been carried out on humans are described, it must be indicated whether the procedures followed conformed to the ethical guidelines of the appropriate human experiments committee (institutional or regional), and in accordance with the World Medical Association and the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>). Names, initials or hospital numbers must not be used, especially in the figures. When experiments on animals are described it must be indicated whether they have followed the guidelines of an institution or international research council, or a national regulatory law on the care and use of laboratory animals.

Informed consents

The authors must mention in the methods section that the procedures used on patients and controls have been done after obtaining informed

consent. If photographs or patient data are reproduced, the authors are responsible for obtaining written consent authorising their publication, reproduction and circulation on paper support and the Internet. Likewise, authors must declare that they followed the protocols of their health centres to access details of clinical records, in order to publish their manuscript for research/divulgaration purposes for the scientific community.

Preparation of Manuscripts

Articles must be written in correct scientific British English suitable for publication. The first page, the body of the manuscript (including references and tables) and each figure should be in individual files. Submissions should be double-spaced and without any reference formatting such as Refman™, EndNote™, or Word references tool, etc. Manuscripts should be organised as follows:

ORIGINAL ARTICLES

Title Page

The title page should contain the following information: title; a brief running title; first and last names of the authors(s) and their affiliations. The name, mailing address, city and country, and fax and e-mail of the author to whom all correspondence should be sent should also be included in this page. Funding and acknowledgements should also be placed here. This title page will be uploaded as a separate page. The authors will also include in this title page, under the heading "Ethical disclosures" their statement on the Protection of human and animal subjects, the Confidentiality of Data, and the Right to privacy and informed consent. The authors will mandatorily include one of the texts shown below for each one of the sections, depending on the characteristics of their article/research:

PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS AND ANIMALS IN RESEARCH:

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this investigation.

or

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the responsible Clinical Research Ethics Committee and in accordance with those of the World Medical Association and the Helsinki Declaration.

PATIENTS' DATA PROTECTION:

Confidentiality of Data. The authors declare that they have followed the protocols of their work centre on the publication of patient data and that all the patients included in the study have received sufficient information and have given their informed consent in writing to participate in that study.

or

Confidentiality of Data. The authors declare that no patient data appears in this article.

RIGHT TO PRIVACY AND INFORMED CONSENT:

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the informed consent of the patients and/or subjects mentioned in the article. The author for correspondence is in possession of this document.

or

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appears in this article.

Manuscript

Abstract

A separate abstract page should give a summary of the complete manuscript in a maximum of 250 words. The abstract must have the following headings: Background (describe the rationale for the study);

GUIDE FOR AUTHORS (continued)

Methods (brief description); Results (brief presentation of significant results); and Conclusions (succinct statement of data interpretation). After the abstract, list five to nine key words in alphabetical order to facilitate indexing.

Main text

The article must have the following headings: Introduction; Materials and Methods; Results; and Discussion. The text is limited to a maximum of 3,500 words, not including the abstract and figure legends. There should be no more than 40 references.

References

References should be numbered in order of appearance in the text and should conform to Vancouver style. References to journal articles: 1st. Include the surname and initials of the six first authors and, if more, add "et al." 2nd. Title of article in the original language. 3rd. Journal title abbreviated according to the abbreviations listed in Current Contents. 4th. Year of publication, volume and first and last page. In-text reference numbers should be put into brackets. Any formatting of references either by specific reference manager or text processor software cannot be accepted. Use ranges separated by hyphens when necessary: (1, 3-6, 9)

EXAMPLE:

Harvey RP, Comer C, Sanders B, Westley R, Marsh W, Shapiro H et al. Model of outcomes assessment of antihistamine use for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:1233-41
References to books and monographs should include surnames and initials of author(s), title in the original language, edition, place, publisher, year of publication and page(s) cited.

EXAMPLE:

Lukacs NW: The role of chemokines in allergic airway inflammation. In: Hébert CA ed.: *Chemokines in Disease. Biology and Clinical Research*. Totowa, N.Y. Human Press, 1999: p. 111-21.

Tables

Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals, each typed on a separate page in the main document, and should be accompanied by self-explanatory legends. The total combined number of tables and figures should not exceed 6.

Figures and Illustrations

All graphs, drawings and photographs are considered figures and should be numbered in sequence with Arabic numerals. All legends should be typed on a separate page in the main document. Figures should be sent in separate files in electronic format (TIF, GIF or JPG, high quality). Both photographs and graphs must have a minimum resolution of 300 dpi with a maximum file size of 2MB. Colour pictures might be accepted should the editor consider them useful. Patient's identity must remain secret or permission should be obtained. Every picture or graphic should have a foot-legend. The total combined number of tables and figures should not exceed 6.

Abbreviations and symbols

Only generally accepted abbreviations and symbols should be used. Unfamiliar ones must be defined when first used.

REVIEW ARTICLES

Reviews of current work reflecting progress in various fields of asthma, allergy and immunology are requested from recognised specialists. Voluntary contributions will be subject to consideration by the Editorial Board. The text is limited to 7,000 words not including the abstract, which does not need to be structured, figure legends, and references. Up to 10 figures or tables will be accepted. References are limited to a maximum of 150. Figures, tables and title page should be displayed as in the Original Articles section, including ethical disclosures.

POINT OF VIEW

Original opinions and interpretation of current data or hypothesis on different topics related to asthma, allergy or clinical immunology are included in this section, which does not have any fixed structure and need not include tables or figures. The maximum number of words is 2,000 and of references, 15. Points of view are usually requested by the Editorial Board, but voluntary contributions will be welcomed and considered. Point of view should contain an abstract of up to 150 words.

SERIES

Allergologia et Immunopathologia will publish articles on specific topics that could be of help for the clinicians either for their practice or for their research. Articles which are related to the same topic will be grouped under a specific series. Those articles will not necessarily be published consecutively. Articles in this section should not have more than 3,000 words, 4 tables and/or figures and 15 references. These articles do not have any specific structure. Although the Editorial Board will usually request those series from specific authors, ideas and contributions to this section are welcomed.

RESEARCH LETTERS

Short research reports or cases showing exceptional interest will be considered for this section. The manuscript should begin with the salutation "To the Editor" and should not be divided into sections, but written in a letter format using different paragraphs whenever considered convenient to separate different pieces of information. The text is limited to a maximum of 1,500 words, not including legends and references (letters exceeding this limit will be returned to the authors for shortening, prior to review). The main text should end with the author name(s), institution(s) and location(s). Up to 3 figures or tables will be accepted. References, formatted as in the Original Articles section, are limited to a maximum of 10. Figures and tables should be displayed as indicated in the aforementioned section.

Research letters should not have an abstract, but should have a title page to be uploaded separately from the main text. However, a non-structured short summary of 150-200 words would be required for the submission system for reviewing purposes. This summary should only be included in the appropriate abstract box in the online submission system, but not as part of the publishable text. In order to index the letter in the bibliographic databases, a list of five to nine keywords should be included in the title page, which additionally should contain the same information as the title page in the Original Articles section, including ethical disclosures.

LETTERS TO THE EDITOR

Only letters related to articles published in the journal will be considered. The letter will be sent to the author of the article, who will have 4 weeks in which to answer. Letters should contain fewer than 700 words and must contain no more than 5 references. After publication of the reply, no further correspondence will be accepted. The editorial office will inform authors of manuscript acceptance by the Editorial Board and the estimated publication date. In accordance with the referees' reports, papers may be rejected or modifications suggested, if necessary. Authors are entirely responsible for the views, conclusions and methods presented in their manuscripts.

Proofs

Page proofs will be sent to authors for correction and should be returned within 3 days. Proofs not returned in time to meet the publication date will either be rescheduled or published without the authors' corrections, in which case the Editors do not accept responsibility for any errors that might have been made during typesetting.

News and Announcements

Items of interest to allergists and immunologists, such as announcements of scientific congresses, may be sent to the editorial office for inclusion in the appropriate section.

ANEXO 3

TESTE DE CONTROLE DA ASMA – ACT – ADAPTADO (22/06/2011)

Nome _____ No Prontuário _____

Data _____

Leia as perguntas abaixo e marque a pontuação ao lado, de acordo com cada resposta

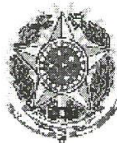
Pergunta 1: Nas últimas 4 semanas (no último mês) , quantas vezes sua asma impediu ou atrapalhou você de fazer serviços no trabalho, em casa ou na escola ? (1) o tempo todo (2) a maior parte do tempo (3) algumas vezes (4) de vez em quando (5) nunca	Pontos
Pergunta 2 : Durante as últimas 4 semanas (no último mês) , quantas vezes você lembra que teve falta de ar (cansaço) por causa da asma ? (1) mais de uma vez por dia (2) uma vez por dia (3) de três a seis vezes por semana (4) uma a duas vezes por semana (5) nunca	Pontos
Pergunta 3 : Durante as últimas 4 semanas (no último mês) , quantas vezes os sintomas de asma (chiado no peito, tosse, falta de ar, aperto no peito ou dor) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que o normal (mais cedo do que você acorda todo dia) ? (1) quatro ou mais noites por semana (2) Duas ou mais noites por semana (3) Uma vez por semana (4) Uma ou duas vezes no último mes (5) nunca	Pontos
Pergunta 4: Durante as últimas 4 semanas (no último mês) , quantas vezes você usou remédio para aliviar a crise de asma, como a bombinha ou o nebulizador ? (1) Três ou mais vezes por dia (2) Uma ou duas vezes por dia (3) Duas ou três vezes na semana (4) Uma vez por semana ou menos (5) Nunca	Pontos
Pergunta 5: Como você acha que está o controle da sua asma durante as últimas quatro semanas (no último mês) ? (1) Não controlada (2) Mal controlada (3) Um pouco controlada (4) Bem controlada (5) Completamente controlada	Pontos

Soma _____

ANEXO 4**Níveis de controle do paciente com asma (Adaptado do GINA 2010).**

Parâmetro	Controlado	Parcialmente controlado (Pelo menos 1 em qualquer semana)	Não controlado
Sintomas diurnos	Nenhum ou mínimo	2 ou mais/semana	3 ou mais parâmetros presentes em qualquer semana
Despertares noturnos	Nenhum	pelo menos 1	
Necessidade de medicamentos de resgate	Nenhuma	2 ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente em qualquer momento	
PFE ou VEF1	Normal ou próximo do normal	< 80% predito ou do melhor individual, se conhecido	

ANEXO 5



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Comitê de Ética em Pesquisa

Av. da Engenharia, s/n – 1º andar – Sala 4 – Cidade Universitária
50.740-600 Recife – PE, Tel/fax: 81. 2126.8588 – cepccs@ufpe.br

Ofício nº 127/2013 - CEP/CCS/UFPE

Recife, 18 de junho de 2013.

Ao

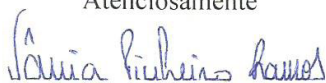
Pesquisador Mauro Monteiro de Aguiar
Hospital das Clínicas/UFPE

Registro do SISNEP FR – 458225 CAAE – 0402.0.172.000-11 Registro CEP/CCS/UFPE Nº 416/11 Título: Validação do Teste de Controle da asma na gravidez.
--

Senhor (a) Pesquisador (a):

O Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) recebeu em 17/06/2013 o relatório final do protocolo em epígrafe e considera que o mesmo foi devidamente aprovado por este Comitê.

Atenciosamente


Profª. Vânia Pinheiro Ramos

Vice-Coordenadora do CEP/ CCS / UFPE

ANEXO 6

Instructions for Authors

Following are guidelines for the preparation and submission of manuscripts to *Obstetrics & Gynecology*. Submit all manuscripts through the Internet at <http://ong.editorialmanager.com> (Editorial Manager). Include the following items with the submitted manuscript:

- Author Agreement form(s)
- Completed checklist(s)
- Disclosure of potential conflicts of interest (see I.F)
- Cover letter to the editors addressing the following points:
 - The authors' intent to submit to *Obstetrics & Gynecology*
 - The role of each author if the total number exceeds the journal's limit (see I.B)
 - Institutional review board (IRB) approval or exemption (see I.H)
 - Informed consent (see I.J)
 - Suggested reviewers and their contact information (optional; note that suggested reviewers should not have a potential conflict of interest with the author, and that use of suggested reviewers is at the editor's discretion)
- Microsoft Word or Open Document file of the manuscript, with pages and lines numbered consecutively and containing the following:
 - Title Page
 - Précis
 - Abstract
 - Manuscript body
 - References
 - Table(s)
 - Figure Legend(s)
- Any figure(s)
- Any supplemental digital content (see V.A–C)

Further information about each of these components can be found in Sections II through V.

Authors may also send the submission checklist and author agreement forms by e-mail to obgyn@greenjournal.org. Both forms are available online (<http://ong.editorialmanager.com>) or in the back of each month's journal. Authors must use the most recent version of the author agreement form. The most current version is always the one found online.

Once a manuscript is submitted through Editorial Manager, the corresponding author will be notified by e-mail.

During consideration of a manuscript, it may become necessary to examine original source documents such as signed consent forms, IRB minutes, research data books or logs, and statistical calculations. If the Editor requests any such material, and the author is unable or unwilling to produce it, the manuscript will be withdrawn.

A Guide to Writing for Obstetrics & Gynecology, a complementary resource to the Instructions for Authors, is available at <http://ong.editorialmanager.com> (or contact the Editorial Office to obtain a hard copy). First and second authors of articles published in *Obstetrics & Gynecology* are eligible to receive 10 Category 1 continuing medical education credits per article for one article per year.*

Contact information for the editorial office is:

The Editor
Obstetrics & Gynecology
 409 12th Street, SW
 Washington, DC 20024-2188

* The American College of Obstetricians and Gynecologists is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) to provide continuing medical education for physicians.

Phone: 202-314-2317

Fax: 202-479-0830

E-mail: obgyn@greenjournal.org

I. POLICIES

The following policies apply to all manuscripts submitted to *Obstetrics & Gynecology*.

A. Abbreviations and Acronyms

Only standard abbreviations and acronyms listed in *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 32nd edition, in the *American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*, 10th edition, and online at <http://ong.editorialmanager.com> are allowed. Abbreviations and acronyms cannot be used in the title or précis. Abbreviations and acronyms must be spelled out the first time they are used in the abstract and again in the body of the manuscript.

B. Authorship

To qualify as an author of an article published in *Obstetrics & Gynecology*, an individual must have participated sufficiently in the work to take public responsibility for it. Such participation ordinarily includes:

- Involvement in conception or design of the project
- Important contribution(s) to critical aspects of the conduct of the research
- Drafting the article submitted and revising it for important intellectual content
- Approval of the final, submitted version

Participation that does not qualify for authorship includes:

- Data gathering
 - Provision of financial or other support
 - Review of a preliminary draft
- The Editor may request a description of each listed author's specific

contribution. This information may be published with the article.

Number of Authors. The appropriate number of authors depends on the nature of the study. The maximum number of authors usually permitted is four, with the exception of original research articles. If more authors are credited, include specific information explaining the role of each author in a cover letter. Noting that more than one author contributed equally to the work is not permitted.

Ghost Authorship. A ghost author is someone who participates in the research, data analysis, and/or writing of a manuscript but is not named or disclosed in the author by-line or acknowledgments.¹ Authors must disclose whether any manuscript preparation assistance was received and, if so, who provided and who paid for the assistance (see III.A).

Group Authorship. If authorship is attributed to a group or collective, there must be at least one individual name included. List the names of the individuals in the group or collective in an appendix, which will be published online. A reference to the online appendix will appear in the print journal.

C. Clinical Trial Registration

All clinical trials must be enrolled in a central registry in order to be considered for publication.^{2,3} Registries approved by the International Committee of Medical Journal Editors are:⁴

- <http://www.clinicaltrials.gov>
- <http://isrctn.org>
- <http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm>
- <http://www.anzctr.org.au>
- <http://www.trialregister.nl/>
- <https://eudract.ema.europa.eu/>

Registration in any of the primary registries that participate in the WHO International Clinical Trials Portal (see <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>) is also acceptable.⁴

Provide the trial registry name and URL and the registration number at the end of the abstract.

D. Commercial Names

Commercial names cannot be used in the title, précis, or abstract. The commercial name (with the generic name in parentheses) may be used once in the body of the paper; use the generic name at each mention thereafter.

E. Compliance with NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements

A number of research funding agencies now require or request authors to submit the postprint (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. As a service to our authors, the journal's publisher, Lippincott Williams & Wilkins, will identify to the National Library of Medicine articles that require deposit and will transmit the postprint of an article based on research funded in whole or in part by the National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, or other funding agencies to PubMed Central. The author agreement form provides the mechanism.

F. Disclosure of Potential Conflicts of Interests

On submission, the author(s) must identify potential conflicts of interest of a financial or other nature. Authors should err on the side of full disclosure and provide as much information as possible, regardless of dollar amount.

- Identify all sources of financial support of the study, including provision of supplies or services from a commercial organization on the title page.
- Disclose any financial involvement that could represent potential conflicts of interest by

checking the appropriate box on the author agreement form and listing the potential conflicts in an attachment to the author agreement form.

G. Evidence-Based Medicine

Obstetrics & Gynecology has incorporated specific guidelines for reporting randomized controlled trials (ie, CONSORT),² meta-analyses and systematic reviews of randomized-controlled trials (ie, PRISMA),⁵ meta-analyses and systematic reviews of observational studies (ie, MOOSE),⁶ studies of diagnostic accuracy (ie, STARD),⁷ and observational studies (ie, STROBE).^{8,9}

1) CONSORT: Include a completed CONSORT checklist (available at <http://consort-statement.org/>) and a flowchart of participants with the submitted manuscript. Authors of randomized controlled trials should report outcome data as both absolute and relative effects. In addition to the relative risk (RR), we encourage presentation of the number needed to treat for benefit (NNTb) or harm (NNTh).^{10,11}

2) PRISMA and MOOSE: Review articles must follow the PRISMA or MOOSE guidelines. Further information is available at <http://ong.editorialmanager.com>.

3) STARD: A completed STARD checklist (available at <http://ong.editorialmanager.com>) should accompany studies of diagnostic accuracy.

4) STROBE: Observational studies should follow the STROBE guidelines. Further information is available on the journal's web site (<http://ong.editorialmanager.com>).

In your cover letter, be sure to indicate that you have followed the CONSORT, MOOSE, PRISMA, STARD, or STROBE guidelines, as appropriate.

H. Institutional Review Board

All original research studies should be reviewed by an institutional review board (IRB).¹² This review should be documented in your cover letter, with an explanation if the study was considered exempt. In addition, insert a sentence in the Materials and Methods section stating that the study was approved or exempt from approval, and include the name of the IRB.

I. Language-Editing Services for Authors

Articles submitted to the journal must be written with a basic level of English competency. If you need assistance in this area, listed below are a few companies who provide language and copyediting services.

- American Journal Experts: <http://www.JournalExperts.com?rcode=LWW1>
- BioScience Writers: <http://www.biosciencewriters.com>
- Boston BioEdit: <http://www.bostonbioedit.com>
- Editage: <http://www.editage.com>
- Editorial Rx: <http://www.editorialrx.com/>
- ScienceDocs: <http://www.science-docs.com>
- SPI Publisher Services: <http://www.prof-editing.com>
- The Medical Editor: <http://www.themedicaleditor.com>
- Text Check: <http://www.textcheck.com>

Note that appearance in the list of vendors does not represent endorsement by the publisher or journal. Authors are encouraged to investigate each service on their own, as well as seek out additional vendors offering similar services.

J. Permissions and Releases

Tables and figures should be original. The use of borrowed material (eg, lengthy direct quotations, tables, or figures) is discouraged, but should it be considered essential, written permission of the copyright holder must be obtained and credit to the

original source indicated. Permission is also required for material that has been adapted or modified from another source. Both print and electronic rights must be obtained. A template for use in obtaining permission can be found at <http://ong.editorialmanager.com>. Authors must include this documentation with the submitted manuscript (eg, by uploading scanned copies of forms or by e-mailing the forms to the editorial office). In addition, you must list any material included in your submission that is not original or that you are not able to transfer copyright for in the space provided under I.B on the first page of the author agreement form.

A signed consent form must be obtained from each patient described in a case report and each patient who is identifiable in a photograph or video. A sample form is available online at <http://edmgr.ovid.com/ong/accounts/release.pdf>. It is preferable to give the patient the opportunity to read the manuscript. Please state in the cover letter with your submitted manuscript that you have obtained a signed consent form and that this form will be filed with your records. The editorial office may request that the corresponding author submit the signed form to the journal. If you are not able to obtain a signature on this form from the patient, guardian, or next-of-kin, please explain why this is not possible.

K. Pilot Studies

Original research submitted to *Obstetrics & Gynecology* should be based on sample sizes large enough to confidently answer the question posed in the Objective. Pilot studies are usually not accepted.

L. Plagiarism

Plagiarism is the act of presenting "as new or original an idea or product derived from an existing source."¹³ The editorial staff now checks all potentially acceptable manuscripts for plagiarism by using the CrossCheck/iThenticate software, which compares

the manuscript to material uploaded to CrossCheck's own database, articles published on PubMed, and text appearing on the Internet. Manuscripts that are to be rejected usually are not checked for plagiarism unless a reviewer has raised concerns about the manuscript.

M. Presentation at Meetings

The journal will consider a complete report that follows presentation at a scientific meeting (eg, abstract or poster). Researchers who present their work at such a meeting may discuss their presentations with the media. However, offering more detail about the study than was presented in the abstract or poster (eg, providing additional data or copies of tables and figures) is prohibited.¹⁴ Indicate such presentations on the title page by providing the full name of the meeting, as well as the city, state, and dates.

N. Previous Submission

Original submissions will be considered for publication with the understanding that they are contributed solely to *Obstetrics & Gynecology*. If a version of the manuscript has previously been submitted for publication to *Obstetrics & Gynecology*, include comments from the peer reviewers and an indication of how the authors have responded to these comments. If any of the material in the manuscript (other than an abstract of not more than 300 words) is submitted or planned for publication elsewhere in any form (including electronic media), or if the information appeared in a previous publication, identify the other submission in the cover letter and include a copy of that publication. This does not apply to documented materials from other sources such as quotations, figures, and tables. Failure to comply with this stipulation may lead to a judgment of redundant publication. Authors found responsible for

redundant publication may be barred from submitting manuscripts for up to 3 years; furthermore, a statement identifying the nature and source of the redundant publication may be printed in the journal.

II. ARTICLE FORMATS

Several types of articles can be submitted for publication in *Obstetrics & Gynecology*: Original Research, Case Reports, Systematic Reviews, Current Commentaries, Personal Perspectives, and Letters to the Editor. Select article types, such as Editorials and Clinical Expert Series articles, are solicited by the editors. Stated page limits in II.A–E include all numbered pages in a manuscript (ie, title page, précis, abstract, text, references, tables, boxes, and figure legends). Author agreement forms, checklists, the cover letter, and figures do not contribute to the page limits. See also Table 1.

A. Original Research

An original research article is a full-length report of original basic or clinical investigation. Length should not exceed 22 manuscript pages (Table 1).

1) Abstract: Original research reports should have a structured abstract of no more than 250 words, using the following headings:

- **Objective:** Main question, objective, or hypothesis
- **Methods:** Study design, participants, outcome measures, power
- **Results:** Measurements, including odds ratios with confidence intervals and level of statistical significance when appropriate; note that the editors prefer absolute numbers and percentages (see I.G)
- **Conclusion:** Directly supported by data, along with clinical implications

2) Headings: Organize original research reports in a manner similar to their structured abstract.

- **Introduction:** Orients the reader to the problem(s) addressed by the report, preferably in one page or less, and clearly states the purpose or objective of the research. Avoid a detailed literature review in this section.
- **Materials and Methods:** Describes the research methodology in sufficient detail so that others could duplicate the work. This section should state that an appropriate IRB approved the research (or that the research was exempt from approval) and that the participants gave informed consent. Identify methods of statistical analysis and, when appropriate, state the basis (including alpha and beta error estimates) for their selection. Cite any statistical software programs used in the text. Express *P* values to no more than three decimal places. Reports in which statistical difference is lacking must provide some indication of the study's power to detect such differences, and this information must be included in the abstract.
- **Results:** Presents the findings in appropriate detail. Tables and figures may be used, but take care to avoid duplication between text and tables or figures.
- **Discussion:** Raises implications of the findings reported and compares them with those of earlier reports. It may be helpful in developing arguments to recapitulate some of the findings, but avoid repetition of results given earlier. Complete review of the literature is not necessary. Although some degree of speculation (eg, as to the importance of the observations) is permissible, avoid unfounded conclusions. A final summary is usually unnecessary, as this information should be provided in the abstract. Avoid statements such as "Further research is needed." The focus of this section should be the importance of these findings to clinicians and actual patient care. The Discussion should not exceed three pages in length.

B. Case Reports

Case reports are published twice yearly as a supplement to the February and August issues. A case

Table 1. Manuscript Length At A Glance

Article Type	Abstract Length	Manuscript Word Count*	Maximum Number of Authors	Maximum Number of References
Original Research	250 words	5,500 words [†]	NA	30 [‡]
Case Report	125 words	2,000 words	4	8
Systematic Review	300 words	6,250 words	4	40 [‡]
Current Commentary	250 words	3,000 words	4	12
Personal Perspectives	NA	3,000 words	4	NA [§]
Letters to the Editor	NA	350 words	4	5

NA, not applicable.

* Manuscript length includes all numbered pages in a manuscript (ie, title page, précis, abstract, text, references, tables, boxes, figure legends, and appendixes). Manuscript pages should be double-spaced.

[†] The Introduction should not exceed 250 words; the Discussion should not exceed 750 words.

[‡] Suggested limit.

[§] References are generally not needed in Personal Perspectives articles.

report is a brief description of up to three cases of a particular condition that is unusual, instructive, and not previously reported. Length should not exceed 8 manuscript pages (Table 1). Write the case in a way that preserves the confidentiality of the participants. The report should have a clear purpose and teaching point; simply being the first case reported does not usually justify publication.

1) Abstract: Case reports should have a structured abstract of no more than 125 words, using the following headings:

- **Background:** Importance of the subject matter and specific purpose of the report
- **Case(s):** Summary of pertinent features of the clinical findings, important laboratory abnormalities, treatment, and outcome
- **Conclusion:** Summary of the principal finding and why it is unique or worthy of mention, indicating relevance to clinical practice

2) Headings: Case report articles have three basic components.

- **Introduction:** Gives a brief background about why the case is important.
- **Case(s):** Describes the case(s) in a narrative format and includes the essential findings and patient management.
- **Comment:** Includes a brief review of the literature but focuses primarily on the clinical implications of the case(s) presented.

C. Systematic Reviews

A systematic review article is a comprehensive review of publications relating to a specific clinical subject accompanied by critical analysis and conclusions. Authors should include the following databases in their search for publications: MEDLINE and ClinicalTrials.

gov (www.clinicaltrials.gov). The manuscript should not exceed 25 pages (Table 1). Review articles must follow the PRISMA⁵ or MOOSE⁶ guidelines (<http://ong.editorialmanager.com>).

1) Abstract: Systematic review articles should have a structured abstract of no more than 300 words, using the following headings:

- **Objective:** Statement of purpose of the review
- **Data Sources:** Sources searched, including dates, terms, and constraints
- **Methods of Study Selection:** Number of studies reviewed and selection criteria
- **Tabulation, Integration, and Results:** Guidelines for extracting data, methods of correlating, and results of review
- **Conclusion:** Primary conclusions and their clinical applications

2) Headings: Review articles should be organized in a manner similar to their structured abstract.

- **Introduction:** Indicates why the topic is important and states the specific objective(s) of the review.
- **Sources:** Identifies what was searched and how; if a computerized system was used, specify the dates searched, the language(s) covered, and the search terms used.
- **Study Selection:** Identifies the number and nature of reports reviewed, the basis of any selection (ie, exclusion and inclusion criteria), and the reports in the final tabulation.
- **Results:** Describes how observations across studies were tabulated and integrated into a cohesive whole.
- **Conclusion:** Includes what can be concluded from the exercise, along with clinical implications and need for additional research.

D. Current Commentary

Current Commentary essays address issues, opinions, experiences, or perspectives of clinical relevance to obstetrics and gynecology. Length should not exceed 12 manuscript pages (Table 1). The abstract should be a single paragraph that states what was done, what was found, and what the findings mean. Headings are not necessary in the body of the article.

E. Personal Perspectives

Personal Perspectives essays offer insights into the practice of medicine, with an emphasis on the unique physician-patient relationship. Essays from various viewpoints—physician, nurse, patient—are welcome. A short essay for light reading addressing a topic pertinent to the discipline, including humor or satire, is also appropriate for this section. Length should not exceed 12 manuscript pages (Table 1). Abstracts are not included in this feature, and headings are not needed in the body of the article.

F. Letters to the Editor

Letters posing a question or challenge to an article appearing in *Obstetrics & Gynecology* within 6 weeks of the article's publication online will be considered for publication. Letters received after 6 weeks will rarely be considered.

Submit letters through the Internet at <http://ong.editorialmanager.com> (Editorial Manager). Letters are limited to a maximum of 350 words, including signatures and 5 references. A word count should be provided. The maximum number of authors permitted is four, and a corresponding author should be designated. All authors' full names and the corresponding author's address, telephone and fax numbers, and e-mail address should appear at the end of the letter. A signed author agreement form is required from all authors before publication.

Letters will be published at the discretion of the Editor. The Editor may send the letter to the authors of the original paper so their comments may be published simultaneously. The Editor reserves the right to edit and shorten letters.

III. MANUSCRIPT STRUCTURE

All manuscripts must be submitted as Microsoft Word (.doc or .docx) or OpenDocument word processing (.odt) files. All manuscript pages (including references, tables, and figure legends) must be double-spaced. Use a standard, 12 point typeface such as Times New Roman or Arial. Top, bottom, and side margins should be set at 1 inch. The first author's name should appear in the header on each page, and each page and line must be numbered consecutively, beginning with the title page. The use of subheadings is discouraged in all but the most complex of papers. Avoid using footnotes. For direct quotations, acknowledge the author and source. Authors must include the following in the manuscript file:

A. Title Page

The title page should list:

- The manuscript title, which should contain no more than a total of 100 characters (counting letters and spaces) and should not be declarative; do not use abbreviations or commercial names in the title
- All author name(s), institutional, corporate, or commercial affiliations, and major degree(s)
- Corresponding author's name, address, telephone and fax numbers, and e-mail address (the corresponding author will be responsible for all correspondence and other matters relating to the manuscript)
- Source(s) of the work or study
- Disclosure of any source of financial support of the study, including

provision of supplies or services from a commercial organization.

- Disclosure of funding received for this work from any of the following organizations: National Institutes of Health, Wellcome Trust, Howard Hughes Medical Institute, and other(s).
- A short title of no more than 45 characters (40 characters for case reports), including spaces, for use as a running foot.
- Acknowledgments
 - All financial support of the study must be acknowledged (refer to section I.F for more information).
 - Any and all manuscript preparation assistance, including but not limited to topic development, data collection, analysis, writing, or editorial assistance, must be disclosed in the acknowledgments. Such acknowledgments must identify the entities that provided and paid for this assistance, whether directly or indirectly.
 - All persons who contributed to the work reported in the manuscript, but not sufficiently to be authors, must be acknowledged. Obtain written permission from all individuals named in the acknowledgments. Acknowledgment permissions need not be submitted to the journal; rather, the corresponding author should keep them on file. By signing the journal's author agreement form, the corresponding author verifies that permission has been obtained from all named persons. Other acknowledgments, such as advice or patient referral, are not permitted. Authors should note if the paper was part of a presentation at a meeting and include the dates and location of the meeting in the acknowledgments.

B. Précis

On the second page, authors should provide a précis. The précis is a single sentence of no more than 25 words, written in the present tense and stating the conclusion(s) of the report (ie, the bottom line).

C. Abstract

Abstracts should appear on the third page of the manuscript. All information in the abstract should be consistent with the information in the text, tables, or figures. See Section II for more information on how to format the abstract based on article type.

D. Text

The main body of the article appears after the abstract. See Section II for more information on how to format the body based on article type.

E. References

Use references found published in peer-reviewed publications that are generally accessible. Unpublished data, personal communications, statistical programs, papers presented at meetings and symposia, abstracts, letters, and manuscripts submitted for publication cannot be listed in the references. Information from such sources may be cited, if necessary, in the text with the sources given in parentheses. Papers accepted by peer-reviewed publications but not yet published ("in press") are not acceptable as references.

References are numbered consecutively in the order in which they appear in the text (note that references should not appear in the abstract) and listed double-spaced at the end of the manuscript. Identify citations on the line within parentheses.

Avoid using endnotes or footnotes to create the reference list. However, it is acceptable to use commercially available reference management software.

Authors are responsible for the accuracy of all references. Examples of specific types of references are

available online (<http://ong.editorialmanager.com>).

F. Figure Legends

Each piece of art should have an accompanying legend. Group all legends on a single, separate page of the manuscript, not on the figure itself. A sentence or two is usually sufficient. Identify any abbreviations or symbols in the legend. In the case of photomicrographs, provide magnification and stain data.

G. Tables

Create tables using the table function in word processing software. Do not use tabs and spaces to create columns.

Each table should be double-spaced on a separate page, numbered by the Arabic system, and identified by a clear and concise title at the top. Group tables at the end of the manuscript; do not intersperse within the text. Cite each table, in order by number, in the manuscript. Information should be sufficiently detailed to allow the table to be understood by itself. Report demographic information in tabular form. Do not use a table for data that can be described adequately in two or three sentences in the text. Standard rules of capitalization should be observed in the tables. Column totals should be verified and percentages should add up to 100% (if they do not, specify a reason). If one column or row of a table has the same entry for each cell, it should probably be deleted and the information be conveyed in a footnote. Account for any blank cells in a footnote. For borrowed selections, the original source should appear as a footnote. Further instructions on formatting tables are given in the *American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*, 10th edition.

IV. FIGURES

If the submission includes figures, art saved in digital format should be submitted. Figures must be submitted

as individual files separate from the document file in Editorial Manager. Refer to the digital art guidelines and artwork checklist on the journal's web site for more direction on digital art preparation and examples of acceptable art (<http://ong.editorialmanager.com>). Source files, EPS or PDF files, or higher-resolution TIFFs may be requested. Art that is low resolution, digitized, adapted from slides, or downloaded from the Internet will not reproduce well. Graphs created in Microsoft Word, PowerPoint, or Excel should be submitted as .doc or .docx, .xls or .xlsx, or .ppt or .pptx files, but no graphs or images should be pasted into PowerPoint or Word. Original, high-resolution or editable files are needed. Unacceptable art may be redrawn or removed from the article.

V. SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT

Authors may submit supplemental digital content to enhance their article's text and to be considered for online-only posting.

Supplemental Digital Content (SDC) File Types

Documents: .doc, .docx, or .odt

Tables: .doc, .docx, or .odt

Figures, graphics, and illustrations: .tif, .eps, .ppt, .jpg, .pdf, or .gif

Audio files: mp3 or .wav

Video files: .wmv, .swf, .flv, .mov, .qt, .avi, .mpg, .mpeg, or .mp4

Supplemental digital content may include the following types of content: text documents, graphs, tables, figures, graphics, illustrations, audio, and video.

A. Guidelines for Supplemental Digital Content

Cite all supplemental digital content consecutively in the text. Citations should include the type of material submitted, should be clearly labeled as "Supplemental

Digital Content," should include a sequential number, and should provide a brief description of the supplemental content. Provide a legend for supplemental digital content at the end of the text. List each legend in the order in which the material is cited in the text. The legends must be numbered to match the citations from the text.

Include a title and a brief summary of the content. For audio and video files, also include the author name, title, summary, videographer, participants, length (minutes), and size (MB).

Authors should ensure that patients are not identifiable in the supplemental digital content unless they obtain written consent from the patients and document that they have obtained consent in the cover letter submitted with the manuscript.

B. Submission of Supplemental Digital Content

When submitting supplemental digital content online to Editorial Manager, the digital files should be uploaded along with your other submission items.

C. File Size and Types

To ensure a quality experience for those viewing supplemental digital content, the journal's publisher suggests that authors submit supplemental digital files no larger than 10 MB each.

See the box for a list of acceptable file types for supplemental digital content.

For more information, please review LWJ's requirements for submitting supplemental digital content (<http://links.lww.com/A142>).

VI. Stand-Alone Video Gallery

The editors encourage the submission of videos for inclusion in the journal's stand-alone video player. These videos will undergo review before being posted online, and

authors must sign the journal's author agreement form.

If you are interested in submitting a video for consideration, please submit your written proposal to the editorial office at obgyn@greenjournal.org, or call 202-314-2317.

REFERENCES

1. Scott-Lichter D and the Editorial Policy Committee, Council of Science Editors. CSE's white paper on promoting integrity in scientific journal publications, 2009 update. Reston (VA); 2009.
2. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Obstet Gynecol* 2010;115:1063-70.
3. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004;292:1363-4.
4. International Committee of Medical Journal Editors. Frequently asked questions: questions about clinical trials registration. Available at <http://www.icmje.org/faq-clinical.html>. Retrieved November 14, 2012.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, and the PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.
6. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
7. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. *Ann Intern Med* 2003;138:40-44.
8. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, for the STROBE initiative. The strengthening the reporting of observational studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453-57.
9. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med* 2007;4:e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0040297
10. Nuovo J, Melnikow J, Chang D. Reporting number needed to treat and absolute risk reduction in randomized controlled trials. *JAMA* 2002;287:2813-4.
11. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence based medicine: how to practice and teach EBM. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Code of federal regulations. Title 45 Public welfare. Department of Health and Human Services. Part 46: Protection of human subjects. Available at: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html>. Retrieved November 14, 2012.
13. Merriam-Webster's collegiate dictionary. 11th ed. Springfield (MA): Merriam-Webster, Incorporated; 2003.
14. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. Available at: http://www.icmje.org/urm_main.html. Retrieved November 14, 2012.