



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Flávia dos Santos Dias

**Aplicação da Teoria dos Conjuntos para o diagnóstico
de asma não controlada em crianças**

Rio de Janeiro

2017

Flávia dos Santos Dias

**Aplicação da Teoria dos Conjuntos para o diagnóstico
de asma não controlada em crianças**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Lopes Rufino Alves

Rio de Janeiro

2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

D541 Dias, Flávia dos Santos.

Aplicação da Teoria dos Conjuntos para o diagnóstico de asma não controlada em crianças / Flávia dos Santos Dias. – 2017.

74 f.

Orientador: Rogério Lopes Rufino Alves

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Asma - Teses. 2. Asma em crianças - Teses. 3. Volume Expiratório Forçado. 4. Asma – Diagnóstico – Teses. I. Alves, Rogério Lopes Rufino. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.248

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Flávia dos Santos Dias

**Aplicação da Teoria dos Conjuntos para o diagnóstico
de asma não controlada em crianças**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 14 de dezembro de 2017.

Orientador: Rogério Lopes Rufino Alves

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Fabio Chigres Kuschnir

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Monica de Cássia Firmida

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Prof.^a Dra. Adriana Burla Klajman

Hospital Central do Exército

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

Estar realizando isso tudo não seria possível se o Exército Brasileiro não me concedesse essa oportunidade juntamente com a Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Em meio a toda essa crise em que o País se encontra, ainda existem pessoas e instituições remando contra uma tremenda maré e não deixando de cuidar e ensinar em meio ao verdadeiro caos.

Aos meus pais, que sempre foram e sempre serão fonte de inspiração de tudo que eu faço.

Ao meu amor, Anderson, por aguentar firme e forte todas as reclamações, inseguranças e as minhas ausências. Você é peça fundamental para o meu crescimento como profissional e como ser humano sempre me levantando e me aplaudindo. Nesta e nas próximas existências quero sempre caminhar ao seu lado. O meu amor é seu.

Aos meus amigos, que não preciso enumerar, pois todos se identificarão ao ler esse agradecimento, o meu muito, muito, muito obrigada por acreditarem em mim sempre!

Ao serviço de Pneumologia e Tisiologia da UERJ e aos professores Dr. Rogerio Rufino e Dra. Monica Firmida agradeço pela paciência, pelos ensinamentos valorosos e pela ajuda durante os três anos em que estivemos juntos.

Ao professor Dr. Agnaldo José Lopes pelo treinamento em Função Pulmonar e a Dra. Solange Gonçalves David Macedo pela participação do estudo desde o início do mestrado.

Aos Serviços de Pneumologia Pediátrica do Hospital Central do Exército e Hospital Municipal Jesus.

O valor das metas futuras não reside na imagem do futuro que se cria na mente, mas sim na mudança que elas provocam no presente.

David Alen

RESUMO

DIAS, Flávia dos Santos. *Aplicação da Teoria dos Conjuntos para o diagnóstico de asma não controlada em crianças*. 2017. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

A avaliação do controle da asma pode ser realizada por meio de questionário como *childhood Asthma Control Test* (c- ACT). A espirometria também é instrumento útil para avaliar a gravidade da asma. Índices como volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1) e a razão VEF_1 pela capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) são considerados mais relevantes para dimensionar a gravidade do que para acompanhar os pacientes asmáticos. A hipótese que levantamos é que eles são importantes também para avaliar o controle da asma, como o questionário c-ACT. Como objetivo, identificar pacientes asmáticos controlados e não controlados na faixa etária pediátrica entre 7 a 11 anos pelo questionário c-ACT, VEF_1 e VEF_1/CVF . Como método, trabalho transversal e multicêntrico em crianças asmáticas controladas. No mesmo dia do atendimento ambulatorial foi aplicado o c-ACT e realizado a espirometria. Foram considerados três parâmetros para indicar o não controle da asma: c-ACT ≤ 19 , $VEF_1 < 80\%$ e $VEF_1/CVF < 90\%$. O c-ACT foi a referência de não-controle no estudo. Foram realizadas análises utilizando o teorema dos conjuntos e identificando a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo (VPN), valor preditivo positivo (VPP), curva ROC, teste de Altman-Bland e correlação linear e índice de concordância de Kappa. Após, avaliou-se a associação de dois parâmetros e comparados com outras associações. A seguir, foi desenvolvido um valor de ponto de diagnóstico da melhor associação dos dois parâmetros e comparou-se com o c-ACT. Como resultado, 105 crianças participaram, sendo que 100 concluíram todas as etapas. Foram 48 mulheres e 52 homens. Não houve variação significativa de nenhuma variável entre o grupo masculino e feminino ($p > 0,05$). Os respectivos resultados do c-ACT, VEF_1 e VEF_1/CVF foram para: sensibilidade 55%, 89%, 90%; especificidade 76%, 90% e 86,5%; Kappa c-ACT com VEF_1 0,014 e Kappa c-ACT com VEF_1/CVF -0,010. Após essa etapa, foi identificada que a melhor associação de duas variáveis foi a do c-ACT com o VEF_1 com sensibilidade de 86,21%, especificidade, VPP 100% e VPN 84%. Foi feita a análise exploratória e a curva ROC que identificou o melhor ponto de diagnóstico para o valor da soma do c-ACT e $VEF_1\%$, que foi ≤ 86 . Esse valor foi comparado com o c-ACT e obteve sensibilidade de 100%, especificidade 97,50% e VPN 100%. O c-ACT é um instrumento prático que auxilia no diagnóstico de asma não-controlada, porém na população estudada apresentou baixa sensibilidade e especificidade. Quase a metade das crianças não são identificadas com asma não-controlada pelo c-ACT. Para que o diagnóstico melhore, o $VEF_1\%$ deve ser associada ao c-ACT para identificar o não-controle da asma.

Palavras-chaves: Asma. *Childhood Asthma Control Test*. Volume Expiratório Forçado no 1º segundo.

ABSTRACT

DIAS, Flávia dos Santos. *Application of Set Theory for diagnosis of uncontrolled asthma in children*. 2017. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

The evaluation of asthma control can be performed through a questionnaire such as childhood Asthma Control Test (c-ACT). Spirometry is also a useful tool for assessing the severity of asthma. Indices such as forced expiratory volume in the 1st second (FEV₁) and FEV₁ ratio by forced vital capacity (FEV₁ / FVC) are considered to be more relevant for dimensioning severity than for following asthmatic patients. The hypothesis we developed is that they are also important for assessing asthma control, such as the c-ACT questionnaire. Objective: To identify uncontrolled and controlled asthmatic patients in the pediatric age range from 7 to 11 year-old using the c-ACT, FEV₁ and FEV₁ / FVC questionnaire. Method: transversal and multicentric work in children with asthma. On the same day of outpatient care, c-ACT was applied, and spirometry was performed. Three parameters were considered to indicate non-asthma control: c-ACT <19, FEV₁ <80% and FEV₁ / FVC <90%. The c-ACT was the non-control reference in the study. Specificity, negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV), ROC curve, Altman-Bland test and linear correlation and Kappa concordance index were performed using the set theorem. Afterwards, it evaluated the association of two parameters and compared with other associations. Next, a diagnostic point value of the best association of the two parameters was developed and compared with c-ACT. Results: 105 children participated, of which 100 completed all the steps. There were 48 women and 52 men. There was no significant variation of any variable between the male and female groups ($p > 0.05$). The respective results of c-ACT, FEV₁ and FEV₁ / FVC were for: sensitivity 55%, 89%, 90%; specificity 76%, 90% and 86.5%; Kappa c-ACT with FEV₁ 0.014 and Kappa c-ACT with FEV₁ / FVC -0.010. After that it was identified that the best association of two variables was c-ACT with FEV₁ with sensitivity of 86.21%, specificity, PPV 100% and NPV 84%. We performed the exploratory analysis and the ROC curve that identified the best diagnostic point for the sum of c-ACT and FEV₁%, which was ≤ 86 . This value was compared with c-ACT and obtained a sensitivity of 100% specificity 97.50% and 100% NPV. Conclusion: The c-ACT is a practical instrument that assists in the diagnosis of uncontrolled asthma, but in this population studied it presented low sensitivity and specificity. Almost half of the children are not identified with asthma not controlled by c-ACT. For diagnosis to improve, FEV₁% should be associated with c-ACT to identify non-asthma control.

Keywords: Asthma childhood. Asthma Control Test. Forced expiratory volume in 1 second.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Prevalência de asma no mundo.....	17
Figura 2 –	Fases e células envolvidas na resposta mediada por IgE.....	19
Figura 3 –	Ilustração característica das diferentes vias de diferenciação dos linfócitos T Helper.....	22
Figura 4 –	Círculo virtuoso de acompanhamento na asma.....	33
Figura 5 –	Questionário c- ACT.....	35
Figura 6 –	Volumes e capacidades pulmonares.....	37
Figura 7 –	Curva Fluxo-Volume e Volume-Tempo.....	38
Figura 8 –	Diagrama de Venn com a análise de interpretação do conjunto A.....	49
Figura 9 –	Fluxograma do estudo.....	50
Figura 10 –	Diagrama de Venn com uma variável representando o conjunto.....	52
Figura 11 –	Diagrama de Venn com associação de duas variáveis representando um conjunto.....	53
Figura 12 –	Valor de corte de diagnóstico dos pacientes asmáticos.....	56
Figura 13 –	Curva ROC da análise c-ACT e VEF ₁ com c-ACT.....	57
Figura 14 –	Método de Bland-Altman da análise c-ACT e VEF ₁ com c-ACT.....	57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fenótipos da asma.....	23
Quadro 2 – Causas de sibilância na infância.....	28
Quadro 3 – Diagnóstico diferencial de sibilância na infância.....	30
Quadro 4 – Condições que propiciam ou sugerem asma não controlada.....	32
Quadro 5 – Controle da asma.....	32
Quadro 6 – Definições dos parâmetros analisados em espirometria.....	39
Quadro 7 – Dados demográficos, espirométricos e do c-ACT.....	51
Quadro 8 – Análise dos conjuntos utilizando os dados do Diagrama de Venn.....	54
Quadro 9 – Análise estatística do c-ACT e VEF ₁ versus c-ACT.....	55
Quadro 10 – Correlação entre os dados demográficos, espirométricos e o c-ACT.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACQ -	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACSS -	<i>Asthma Control Scoring System</i>
ACT -	<i>Asthma Control Test</i>
ATS -	<i>American Thoracic Society</i>
BD-	Broncodilatação
c- ACT -	childhood Asthma Control Test
CI -	Corticoide Inalatório
CO-	Corticoide Oral
CPT-	Capacidade Pulmonar Total
CV -	Capacidade Vital
CVF -	Capacidade Vital Forçada
ECP -	Proteína Catiônico Eosinofílica
EPO -	Peroxidase Eosinofílica
FEF _{25-75%} -	Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da Capacidade Vital Forçada
GINA -	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GM-CSF -	Fator Estimulador de Crescimento de Granulócitos e Monócitos
HCE -	Hospital Central do Exército
HMJ -	Hospital Municipal Jesus
HUPE -	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICAM-1 -	Molécula de adesão intercelular - 1
IgE -	Imunoglobulina E
IL -	Interleucina
IMC -	Índice de Massa Corporal
INF γ -	Interferon gama
ISAAC -	<i>International Study of Asthma in Childhood</i>
IT -	Índice de Tiffeneau
Linfócito TH -	Linfócito T Helper
LT -	Leucotrienos
MBP -	Proteína Básica Principal
MS -	Ministério da Saúde

NAEPP - *National Asthma Education and Prevention Program*
PAF - Fator Ativador de Plaquetas
PFE - Pico de Fluxo Expiratório
PFR - Prova de Função Respiratória
PG - Prostaglandinas
PNS - Pesquisa Nacional de Saúde
SIH - Sistema de Informações Hospitalares
T_{REGS} - Células T reguladores
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF - Fator Transformador de Crescimento beta
TNF α - Fator de Necrose Tumoral alfa
UERJ - Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UTI - Unidade de Terapia Intensiva
VCAM-1 - Molécula de adesão celular vascular - 1
VEF1 - Volume Expiratório Forçado no 1º segundo
VR- Volume Residual
VSR - Vírus Sincicial Respiratório

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	13
1	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
1.1	Definição de Asma e sua prevalência no mundo.....	14
1.2	Patogenia da Asma.....	18
1.2.1	<u>Mecanismos inflamatórios da Asma.....</u>	18
1.2.2	<u>Achados histopatológicos da Asma.....</u>	22
1.3	Padrões fenotípicos da Asma.....	23
1.4	Diagnóstico da Asma.....	24
1.5	Asma na infância.....	26
1.6	Monitoramento da Asma.....	31
1.7	<i>childhood Asthma Control Test (c-ACT).....</i>	33
1.8	Espirometria.....	36
1.9	Equações.....	41
2	OBJETIVOS.....	43
2.1	Objetivo geral.....	43
2.2	Objetivos específicos.....	43
3	PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
3.1	CrITÉrios de inclusão.....	44
3.2	CrITÉrios de exclusão.....	44
3.3	CrITÉrios de Asma.....	45
3.4	Aplico do c-ACT.....	45
3.5	Espirometria.....	45
3.6	Índice de Massa Corpórea (IMC).....	46
3.7	Variáveis de Desfecho.....	46
3.8	Estatística.....	46
3.8.1	<u>Cálculo amostral.....</u>	46
3.8.2	<u>Análise de homogeneidade.....</u>	47
3.8.3	<u>Teoria do Conjunto.....</u>	47
3.8.3.1	Primeira Etapa.....	47
3.8.3.2	Segunda Etapa.....	48
3.8.3.3	Terceira Etapa.....	48

4	RESULTADOS	50
5	DISCUSSÃO	60
	CONCLUSÕES	66
	REFERÊNCIAS	67
	ANEXO - Comitê de ética em pesquisa	72

INTRODUÇÃO

A asma, seja na população pediátrica ou no adulto, encontra-se associada a altas taxas de morbimortalidade, sendo traduzidas por uma sobrecarga substancial para os doentes e suas famílias levando `a faltas escolares e absenteísmo dos pais no trabalho, além de gastos elevados nos serviços de urgência e de internações hospitalares.

Por definição trata-se de uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiper-responsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, e que se manifesta clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite ou ao despertar matutino. Resulta de uma interação entre carga genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas.^{1,2}

Há décadas a asma é reconhecida como uma doença inflamatória das vias aéreas. No entanto, nos últimos anos, houve uma abrangência de conceitos no qual a asma é entendida como parte de um processo sistêmico. Na maioria dos casos, esta resposta inflamatória sistêmica tem natureza alérgica, e caracteriza a atopia. O indivíduo atópico, ao ser exposto aos agentes alergênicos, inicia uma resposta sistêmica que leva ao aumento da produção de células inflamatórias na medula óssea. A célula progenitora da medula se diferencia e se prolifera aumentando de forma persistente a população de basófilos, mastócitos e eosinófilos na circulação e nos tecidos-alvo - pele, conjuntiva, brônquios e mucosas respiratórias.² Ocorre ainda aumento no nível sérico de imunoglobulina E (IgE) com moléculas específicas para diversos tipos de antígenos. A visão sistêmica do processo conduziu à conclusão de que a asma apresenta uma resposta inflamatória mediada por linfócitos TH₂ ou melhor tipo 2, e à estratégia de controle terapêutico tem como objetivo obter a melhora clínica da asma.³

A profilaxia ambiental adequada, com base na sensibilização e na exposição do paciente, associada ao tratamento farmacológico apropriado, pode aliviar os sintomas da asma e, conseqüentemente, melhorar de forma marcante a qualidade de vida dos pacientes.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1. Definição de asma e sua prevalência no mundo e no Brasil

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns da infância e considerada um problema de saúde pública mundial¹, causando elevados gastos no sistema de saúde e na sociedade e gerando impacto na qualidade de vida dos pacientes e de seus respectivos familiares. É uma doença que ocorre independentemente do nível de desenvolvimento em que se encontre um país, porém a maior parte das mortes por asma ocorre nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, sendo que nos últimos anos tem-se observado uma queda dos índices de mortalidade por asma relacionados à uma melhora no conhecimento do manejo da asma por parte de profissionais de saúde e do reconhecimento de sintomas por parte dos pacientes.^{1,2}

De acordo com o GINA (*Global Initiative for Asthma*), trata-se de uma condição inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo, reversível espontaneamente ou com tratamento, e que se manifesta clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite ou ao despertar matutino.³ Resulta de uma interação entre carga genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção dos sintomas.⁴

Sintomas como sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse são os mais comuns na asma e facilitam seu diagnóstico quando presentes. Diagnosticar asma na infância pode ser difícil já que a sibilância é mais frequente nesta faixa etária (do que em adultos)⁵ devido às características anatômicas particulares de seu trato respiratório como diafragma mais horizontalizado, caixa torácica mais complacente, pobreza de poros de Kohn e canais de Lambert, sustentação das vias aéreas menos rígidas, resistência maior nas vias aéreas periféricas e nas vias aéreas de menor calibre e a maior predisposição `a infecções virais em lactentes e pré-escolares.⁶ Outros fatores que vêm sendo associados `a prevalência de asma na faixa etária pediátrica são pertencer ao sexo masculino, apresentar baixo peso ao nascer, tabagismo materno ou domiciliar e exposição secundária `a poluição nas grandes cidades.⁷

A grande maioria dos estudos que relaciona asma e amamentação de forma exclusiva destaca o seu efeito protetor sobre a doença. Alguns fatores podem ser citados como adicionais a este processo, tais como o alto peso ao nascer, a maior escolaridade materna e a maior renda familiar. O aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de vida também é capaz de reduzir os riscos de sibilância recorrente, eczemas e doenças alérgicas.⁸

Há décadas, a asma é reconhecida como uma doença inflamatória das vias aéreas. No entanto, nos últimos anos, houve uma abrangência de conceitos no qual a asma é entendida como parte de um processo sistêmico. Na maioria dos casos, esta resposta inflamatória sistêmica tem natureza alérgica e caracteriza a atopia.³ A resposta inflamatória é iniciada pelo contato de alérgenos ambientais com células apresentadoras de antígenos (células dendríticas) que têm como ação expô-las ao sistema imunológico, mais especificamente aos linfócitos T Helper (TH0), que se diferenciarão em linfócitos T Helper do tipo 1 (TH1) ou linfócitos T Helper do tipo 2 (TH2). Estes por sua vez produzem citocinas, cuja função é iniciar e manter o processo inflamatório onde o principal destaque se dá a Interleucina (IL) 4, que tem um papel importante no aumento da produção de anticorpos IgE específicos ao alérgeno. Diversos mediadores inflamatórios são liberados por mastócitos, macrófagos, linfócitos T, eosinófilos, neutrófilos e células epiteliais causando alteração na integridade epitelial e permeabilidade vascular com hipersecreção de muco, anormalidades no tônus da via aérea, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea. Caso não haja intervenção medicamentosa do processo inflamatório, a longo prazo, podem surgir alterações mais graves e irreparáveis como hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, aumento do número de células caliciformes e de glândulas submucosas e alteração no depósito e degradação dos componentes da matriz celular que fazem parte do processo de remodelamento da arquitetura das vias aéreas com irreversibilidade de obstrução observada em alguns pacientes.⁹

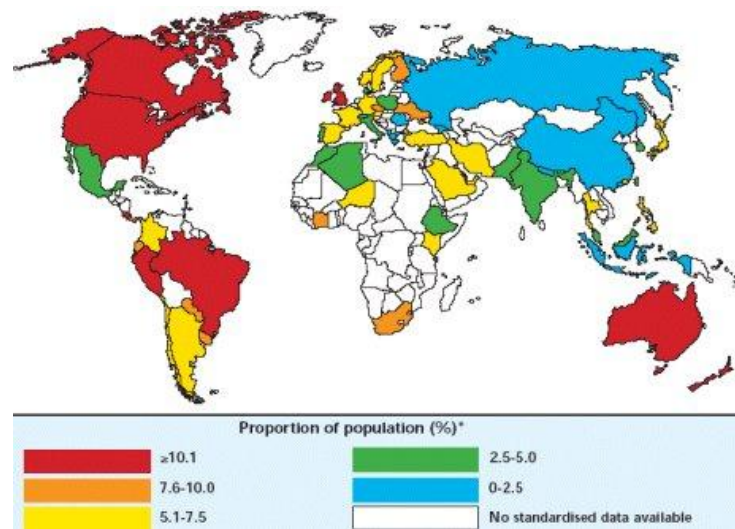
Cerca de 20% dos pacientes asmáticos na faixa etária pediátrica têm a chamada asma não alérgica, ou seja, que não está associada à presença de IgE para alérgenos ambientais comuns. Os gatilhos responsáveis pelo desencadeamento desta condição não encontram-se bem definidos, podendo estar relacionados aos componentes microbianos ou vírus. Nestes pacientes os níveis de IgE plasmáticos são normais e os testes de sensibilidade cutânea aos agentes inalatórios mais comuns não demonstram atopia porém, os achados histopatológicos dos tecidos brônquicos são idênticos aos da asma atópica.¹⁰

Estima-se que cerca de 300 milhões de pessoas no mundo, incluindo crianças, tenham asma e que sua prevalência varie de 1 a 18% nos diversos países, apresentando-se em ascendência devido ao aumento da sensibilização atópica (Figura 1).^{1,11} As projeções

mundiais para 2025 esperam um aumento de mais de 100 milhões de asmáticos.¹² Calcula-se que ocorram 250.000 mortes em decorrência da asma a cada ano. A asma é uma das principais causas de absenteísmo no trabalho e na escola. Nos países desenvolvidos, 1 a 2% do orçamento total da saúde são gastos com asma³. Óbitos por asma são considerados eventos pouco frequentes e inaceitáveis, considerando-se o caráter prevenível da maioria dos casos. Estudos sugerem que é possível reduzir significativamente o ônus decorrente da doença, através de estratégias simples como intervenções educativas para o auto manejo da doença, a capacitação das equipes de saúde, a criação de programas voltados para o controle da asma e o acesso aos medicamentos intercrise de forma gratuita.¹²

No Brasil existe uma quantidade pequena de estudos relacionados ao impacto socioeconômico da asma. De acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) do Ministério da Saúde (MS) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) cerca de 6,4 milhões de brasileiros acima de 18 anos são atingidos pela doença. Destes, 3,9 milhões de mulheres apresentam o diagnóstico contra 2,4 milhões de homens, mostrando uma prevalência de 39% a mais entre o sexo feminino. Com relação a internações, somente no período de janeiro a novembro de 2014, foram 105,5 mil, originando um custo de R\$ 57,2 milhões para a rede pública de saúde segundo dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH).¹³

Figura 1 - Prevalência de asma no mundo



Fonte: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3545?ver=sindiseno>

Diante deste quadro, tem-se como principal objetivo atingir o controle da doença através do uso de medicações inalatórias que servirão para reduzir a frequência e a gravidade das crises. A avaliação do controle é realizada por meio de questionários como *childhood Asthma Control Test* (c- ACT) e *Asthma Control Test* (ACT) e através de Testes de Função Respiratória (TFR) ou espirometria com avaliação de parâmetros como Índice de Tiffeneau (IT), mensurado através do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) dividido pela capacidade vital forçada (CVF) e pelo VEF_1 que, isoladamente, avalia a gravidade da doença.

Com a doença sob controle pode-se evitar o aparecimento de sintomas matutinos e vespertinos que atrapalham a qualidade do sono, reduzir as doses da medicação de resgate ou até mesmo deixar de usá-las, diminuir as faltas escolares e o absenteísmo ao trabalho, atingir índices espirométricos normais ou próximos do normal e evitar crises graves de dispneia que possam levar o paciente para as Unidades de Emergência trazendo como consequência internações hospitalares e até mesmo o óbito.³

1.2 Patogenia da asma

1.2.1 Mecanismos inflamatórios da asma

O perfil inflamatório da asma é complexo e envolve uma série de mediadores celulares e humorais. O início de todo processo ocorre quando o indivíduo asmático entra em contato com a molécula antigênica, sendo esta levada pelos macrófagos e demais células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T CD4+. Dentre as células originadas deste processo podemos citar neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos e mastócitos e em relação às moléculas destacam-se citocinas, quimiocinas, histamina, leucotrienos (LT), espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio.

A principal característica que leva aos sintomas clínicos da asma é a inflamação e contração do músculo liso da via aérea, resultando no seu estreitamento com obstrução variável ao fluxo de ar.¹⁴

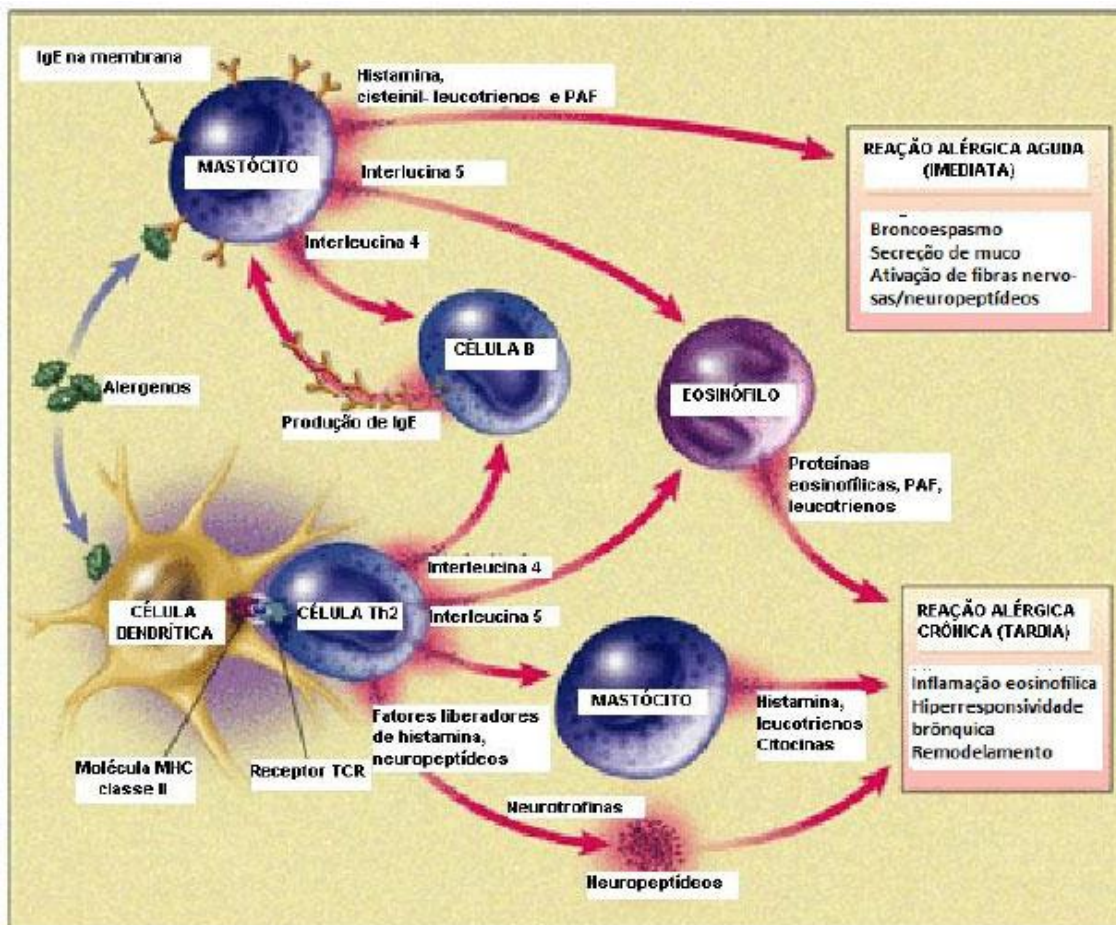
Os mais variados “gatilhos” podem atuar como causadores ou facilitadores da sensibilização aos alérgenos e da hiperresponsividade brônquica em indivíduos predispostos, dentre eles os alérgenos inaláveis (antígenos fúngicos, pólenes, componentes de insetos como asas de barata, ácaros domésticos e pêlos de animais domésticos), as infecções respiratórias virais, principalmente a causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) nos primeiros anos de vida, os poluentes ambientais como fumaça de cigarro, os gases e os poluentes em suspensão no ar.⁹

A grande quantidade de anticorpos IgE específicos para alérgenos ambientais produzidos a partir da inalação dessas substâncias por indivíduos com predisposição genética levam, após sensibilização, a uma resposta de hipersensibilidade imediata (mediada por IgE) na mucosa da via aérea. Quando o antígeno se liga a IgE presente na membrana dos mastócitos brônquicos promove a ativação e a degranulação destas células, ocasionando a liberação de mediadores inflamatórios acumulados em seus grânulos como histamina e fator ativador de plaquetas (PAF), além de mediadores produzidos a partir do ácido aracônico das membranas celulares como prostaglandinas (PG) e LT. Estes mediadores inflamatórios são responsáveis pelo efeito imediato de vasodilatação e extravasamento vascular, produzindo edema de parede brônquica, hipersecreção de muco e broncoconstrição que levam aos

sintomas característicos da crise aguda de asma como dispneia, tosse com secreção mucóide, sibilos e sensação de aperto no peito.⁹

O microambiente molecular dos pulmões irá determinar se linfócitos T estimulados por estes macrófagos irão se diferenciar em linfócitos TH₁ ou linfócitos TH₂. A presença de linfócitos TH₁ traduz uma resposta inflamatória celular, útil na defesa contra microorganismos intracelulares. Este padrão de resposta inflamatória é mediado pela secreção de citocinas específicas dos linfócitos TH₁, como interferon gama (INF- γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-2. Caso a diferenciação se dê em linfócito TH₂, ocorre resposta inflamatória humoral mediada pela secreção de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 (**Figura 2**).

Figura 2 - Fases e células envolvidas na resposta mediada por IgE



Fonte: Revista HUPE Vol. 12, N. 2, abril/junho 2013¹⁵

Acreditou-se durante muitos anos que a gênese de todo processo inflamatório característico da asma estaria fundamentado apenas na perda do equilíbrio na produção destes linfócitos, com o predomínio deste segundo tipo de resposta inflamatória-citocinas das células TH₂ - levando à resposta inflamatória alérgica e estímulo a secreção de IgE. Entretanto, a

partir da descoberta recente de outras células envolvidas no processo - linfócitos TH₁₇ e células T regulatórias (T_{REGS}) – passou-se a entender que a orquestração da resposta inflamatória pelos linfócitos na asma é muito mais complexa.¹⁶

As T_{REGS} são componentes importantes da tolerância imunológica, que é definida como a ausência de resposta a um determinado antígeno induzida pela exposição prévia ao mesmo. Atualmente são descritos pelo menos dois tipos de T_{REGS}: naturais e adaptativas. As chamadas naturais expressam caracteristicamente o receptor de cadeia alfa da IL-2 (CD25) sendo denominado CD4⁺CD25⁺ e representam 5-10 % das células T CD4 periféricas. As T_{REGS} adaptativas são geradas na periferia após diversos estímulos antigênicos e exercem sua função através da liberação de citocinas inibitórias como IL-10 e fator transformador de crescimento beta (TGF-β).¹⁷ Sendo assim, as T_{REGS} demonstram um papel fundamental na determinação da expressão de outras células T, existindo a evidência de diminuição de alguns subtipos de células T_{REGS} (CD4⁺CD25⁺) na asma, levando também a uma proliferação dos linfócitos TH₂.

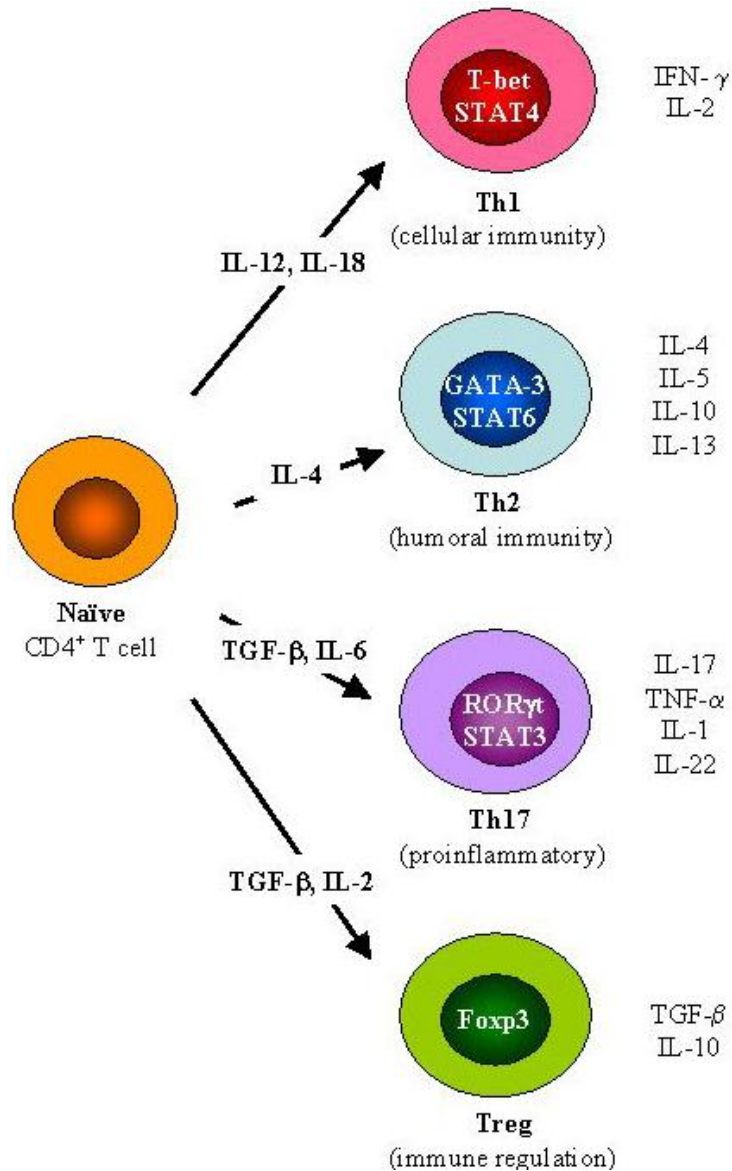
Os conceitos atuais em imunopatologia das doenças inflamatórias crônicas direcionam o papel principal das células TH₁₇, sendo as responsáveis por intermediar a inflamação precoce do tecido, produzindo citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas fundamentais para o recrutamento de células TH₁ aos sítios inflamatórios. Mesmo que células T_{REGS} se acumulem também nestes locais, a presença de altos níveis de citocinas inflamatórias torna as células-alvo menos susceptíveis à imunorregulação, conseqüentemente diminuindo o poder imunossupressor das T_{REGS}. Dependendo das condições de estímulo e do meio no qual se encontram, as células TH₁₇ podem se diferenciar tanto em células TH₁ como em células T_{REGS}, o que altera substancialmente o resultado final da resposta imune (Figura 3).¹⁸

Os mastócitos ativados produzem IL-3, IL-5, fator estimulador de crescimento de granulócitos e monócitos (GM-CSF) que, junto com os LT, ativam e atraem outras células inflamatórias à parede brônquica, perpetuando o processo inflamatório local. Linfócitos Th2 produzem citocinas como IL-4, IL-5, IL-13 dentre outras e são responsáveis pelo aumento e piora do processo inflamatório juntamente com o estímulo continuado à produção de mais IgE específica aos alérgenos ambientais. A IL-4 têm um papel crucial na produção de IgE específica e na expressão de receptores para IgE por muitas células inflamatórias, como mastócitos, basófilos e eosinófilos.

As IL-5 são importantes pela influência sobre os eosinófilos, que é a principal célula da lesão tecidual onde, através de proteínas catiônicas, agridem a matriz extracelular e as células epiteliais. A IL-13 age de forma sinérgica com a IL-4, aumentando a produção de IgE

específica por linfócitos B diferenciados em plasmócitos, tanto em nível local como a distância. Outros mediadores inflamatórios e citocinas também são liberados por outras células ativadas, como macrófagos (fator de necrose tumoral - TNF- α , IL-6, óxido nítrico), pelos eosinófilos (proteína básica principal - MBP, proteína catiônica eosinofílica - ECP, peroxidase eosinofílica - EPO, PGs, LTs e citocinas), pelos neutrófilos (elastase) e pelas células epiteliais (endotelina-1, LTs, PGs e óxido nítrico). Além disso, o endotélio vascular ativado tem um papel importante no recrutamento de células inflamatórias através do aumento da expressão de moléculas de adesão, como ICAM-1 e VCAM-1.⁹

Figura 3 - Ilustração característica das diferentes vias de diferenciação das células T Helper



Fonte: Google imagem mens-en-gezondheid.infonu.nl-424x678

1.2.2 Achados histopatológicos da asma

A fibrose subepitelial está presente em diversos graus e em todos os indivíduos com asma, mesmo antes do surgimento dos sintomas.

A manutenção do processo descrito acima leva à proliferação de células epiteliais e de miofibroblastos, iniciando deposição intersticial de colágeno e PGs na membrana basal vascular com conseqüente espessamento, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, elevação

do número de células caliciformes, aumento das glândulas e vasos sanguíneos submucosos e alteração no depósito/degradação dos componentes da matriz extracelular, que fazem parte do remodelamento que interfere na arquitetura da via aérea, podendo ocasionar irreversibilidade da obstrução brônquica nos casos graves e de longa evolução.⁹

1.3 Padrões fenotípicos da asma

No início do século XIX, o termo asma era usado para definir qualquer condição médica que levasse à crises de dispneia recorrentes. Dessa forma, havia diferentes “asmas”, termo genérico para condições clínicas bastante distintas.¹⁹ No século XX, passamos a entender a asma como uma entidade clínico-patológica própria, distinguindo-a de outras causas de dispneia. Logo, é curioso notar que, na medicina contemporânea, mais uma vez subdividimos a asma em condições fenotípicas com características diferentes. (**Quadro 1**)

Quadro 1 - Fenótipos da Asma

Tipo	Característica da inflamação	Resposta ao CI
Asma alérgica	Eosinofílica	Boa resposta
Asma não alérgica	Neutrofílica ou eosinofílica	Variável resposta
Asma de início tardio	Neutrofílica ou eosinofílica	Variável resposta
Asma com limitação fixa do fluxo aéreo	Remodelamento das vias aéreas	Variável resposta
Asma associada à Obesidade	Neutrofílica ou mista	Variável resposta

Observação: Variável resposta significa risco de resistência aos Corticóides Inalatórios (CI).

Por definição, fenótipos são as propriedades observáveis de um organismo produzidas pela interação entre o genótipo e o meio ambiente. Na prática médica os fenótipos ajudam na compreensão da associação entre diversos fatores de risco e a forma evolutiva e/ou gravidade de uma doença.

Na asma os fenótipos podem ser divididos de acordo com sua característica clínica (idade de início, exacerbações e gravidade), baseada nos diferentes “gatilhos” (atividade física, exposição aos mais diversos vírus, obesidade, drogas e atividade ocupacional) e pelo padrão inflamatório envolvido (eosinofílico ou neutrofílico).²⁰

Diante deste contexto temos a chamada asma alérgica, cujo início dos sintomas se dá na infância, está associada a história familiar positiva de atopia (rinite alérgica, eczemas e/ou alergias a medicamentos e/ou alimentos), a característica inflamatória do escarro segue uma predominância eosinofílica e geralmente tem uma ótima resposta ao tratamento medicamentoso com corticoide inalatório. Já a asma não alérgica é caracterizada pelo início tardio dos sintomas, história familiar negativa para atopia, na anamnese pode haver alguma sensibilidade às aspirinas, ao exame físico podem haver pólipos nasais ou história de rinossinusites, os testes cutâneos são negativos, o padrão inflamatório do escarro pode ser neutrofílico ou eosinofílico e apresentam resposta variável ao tratamento com corticoide inalatório. A asma de início tardio tem como principais características afetar mais comumente pacientes do sexo feminino, ter seu início na vida adulta, o padrão inflamatório do escarro pode ser eosinofílico ou neutrofílico e para o tratamento deste tipo de asma podem ser necessárias altas doses de corticoide inalatório ou, em determinados casos, os pacientes podem até ser refratários. Na asma com limitação fixa do fluxo aéreo enquadram-se os pacientes com remodelamento das vias aéreas como consequência do descontrole da doença de longa data.¹⁸ Por fim temos a asma associada a obesidade, sendo esta a comorbidade mais comumente encontrada na asma. A obesidade afeta o fenótipo da asma por 3 mecanismos: efeito mecânico direto, alteração da resposta imune por mecanismos genéticos (inflamação sistêmica e das vias aéreas) e influência sexual específica (descontrole metabólico hormonal que afeta a função pulmonar e a resposta ao tratamento).²¹ O padrão inflamatório do escarro tende a ser neutrofílico ou misto e a resposta a terapia com corticoide inalatório pode ser variável.

1.4 Diagnóstico de asma

O diagnóstico de asma deve se basear primordialmente na anamnese, exame físico e na confirmação da doença através de testes diagnósticos funcionais, já que os sintomas da asma não são exclusivos unicamente desta condição.²²

As duas principais características que fecham o diagnóstico de asma são: história de sintomas respiratórios como sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, sobretudo a noite ou nas primeiras horas da manhã e limitação variável ao fluxo aéreo.³

Na anamnese, os dados que estão fortemente relacionados com o diagnóstico de asma são a variabilidade dos sintomas, o desencadeamento dos sintomas por irritantes inespecíficos (fumaça, exercícios, odores fortes, infecções virais) ou aeroalérgenos, a piora dos sintomas à noite e sua melhora espontânea ou após o uso de medicações específicas para asma além de antecedentes familiares de doenças alérgicas (rinite ou dermatite atópica) e/ou asma e sintomas passados ou atuais de doença alérgica. Nos adultos, o início recente dos sintomas pode estar relacionado às exposições ocupacionais.²²

O exame físico de um paciente asmático pode ser normal porém o sintoma mais comumente encontrado é a sibilância. A ausculta do aparelho respiratório, especialmente durante uma expiração forçada, onde juntamente com a dispneia, tosse crônica, aperto no peito e/ou desconforto torácico são indicativos da doença.^{3,23}

Os testes diagnósticos funcionais disponíveis na prática clínica incluem medidas seriadas de pico de fluxo expiratório (PFE), TFR (antes e após o uso de broncodilatador), testes de broncoprovocação além da investigação de atopia realizada através dos testes cutâneos. Em certos casos, a comprovação da reversibilidade de obstrução ao fluxo aéreo pode ser demonstrada apenas com o teste terapêutico com corticoide oral.^{3,22}

O PFE pode ser usado como método diagnóstico e de monitorização da resposta ao tratamento da asma. A variação diurna do PFE pode ser usada para documentar a obstrução ao fluxo de ar nas vias aéreas.²² Sua monitorização geralmente é feita através de um medidor portátil com objetivo de avaliar a capacidade de fluxo periódico de um indivíduo. O teste é realizado através de inspiração máxima seguida de expiração máxima forçada, curta e explosiva no dispositivo de medida.²⁴ São indicativos de asma a variação diurna no PFE > 10 % em adultos e 13% nas crianças (devem ser realizadas pelo menos 3 medidas em cada sessão e para o cálculo deve-se dividir o valor máximo pelo mínimo e multiplicar por 100).⁴ Apesar de importante para o manejo da asma, é uma medida de baixa acurácia para diagnóstico de limitação ao fluxo aéreo porque sua realização satisfatória é esforço dependente sendo o estímulo do paciente fundamental para o sucesso do teste, além da possibilidade de produzirem medidas de má qualidade e da variabilidade de valores que pode existir devido as diferentes marcas de aparelho existentes no mercado.^{22,23,24}

O TFP ou espirometria é utilizada como instrumento de diagnóstico e acompanhamento da asma, seja através da avaliação de sintomas respiratórios ou limitação aos esforços, na análise longitudinal dos pacientes, para classificação de gravidade e até mesmo como índice prognóstico de uma série de doenças respiratórias. Apesar do diagnóstico de asma ser basicamente clínico, na grande maioria dos casos a espirometria o confirma por

meio de achados como limitação ao fluxo aéreo, através da avaliação de parâmetros como VEF₁ e CVF e da sua reversibilidade, parcial ou completa, após inalação de broncodilatador de curta ação. Será considerado significativo e indicativo de asma, quando VEF₁ aumentar pelo menos 200 ml e 12% de seu valor pré-broncodilatador. Por sua boa reprodutibilidade, o VEF₁ tem sido utilizado como medida isolada com maior acurácia para estabelecer gravidade de limitação ao fluxo aéreo e resposta imediata ao uso do broncodilatador.^{22,25}

Os testes de broncoprovocação possuem também um importante papel no diagnóstico de asma, quando os pacientes não apresentam os sintomas clínicos característicos da doença (tosse, dispneia, falta de ar e sibilância) e a espirometria não demonstra uma obstrução ao fluxo aéreo reversível. Devem ser realizados na ausência de fatores que interfiram na hiperreatividade brônquica como infecções virais nas últimas 6 semanas, uso de broncodilatadores ou corticoesteróides e relação VEF₁/CVF >70 %, assim como nos casos de tosse crônica, asma ocupacional, asma induzida por exercício e asma medicamentosa e se baseia no fato de que a musculatura lisa brônquica aumenta seu tônus quando exposta a determinados estimulantes como histamina, metacolina e carbacol em forma de aerossol. O exame consiste em avaliar alterações na função pulmonar (diminuição do VEF₁) medidas por meio de espirometrias seriadas após inalação de doses crescentes dessas substâncias e os resultados são expressos como dose cumulativa ou como concentração de agonista que produza queda de 20% no VEF₁. É esperado que os portadores de hiperreatividade brônquica tenham broncoconstrição com doses menores dessas substâncias.²⁶

Já a sensibilização alérgica pode ser confirmada por provas *in vivo* (testes cutâneos) ou *in vitro* (medida da concentração de IgE sérica específica). Os testes cutâneos utilizam extratos biologicamente padronizados e a técnica mais comumente realizada é a de punção. Em nosso meio, a sensibilização à antígenos inaláveis mais frequente se dá através dos ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *blomia tropicalis*; alérgenos inaláveis como pólen, baratas e epitélios de cão e gato sensibilizam um menor número de pacientes.²³

1.5 Asma na infância

O *International Study of Asthma in Childhood* (ISAAC) foi criado em 1990 para maximizar o valor dos estudos epidemiológicos em asma e doenças alérgicas estabelecendo

um método padrão que facilitou a colaboração internacional.²⁴ Foi realizado em três fases sucessivas e dependentes, sendo que a fase 3 ocorreu após 7 anos de conclusão da fase 1 e concluiu que no Brasil a prevalência média de asma foi de 24,8% (oscilando entre 16,5 a 31,2%) para crianças e de 19,0% (oscilando de 11,8 a 30,5%) para adolescentes, sem relação com o nível socioeconômico, concluindo-se que a asma é uma doença de alta prevalência e impacto em crianças e adolescentes brasileiros, devendo ser encarada como um problema real de Saúde Pública.²⁷

Diversos estudos desde o final da década de 80 foram realizados com objetivo de documentar o papel da infecção respiratória e susceptibilidade genética no desenvolvimento de asma nas etapas iniciais da vida.²⁸ Formulada originalmente por Strachan em 1989, a hipótese da higiene mostra a relação inversamente proporcional entre saneamento básico e desenvolvimento de doenças atópicas. Seu conceito principal se baseava na teoria que em uma família com diversos filhos, que tivesse um aumento do tempo de permanência em ambientes fechados, os irmãos mais jovens teriam uma menor tendência a ter doenças alérgicas devido à exposição precoce a microorganismos no início da vida (resposta TH₁ contrabalanceando a resposta TH₂ das doenças alérgicas).²⁹

Estudos na América Latina também apontaram uma maior prevalência de asma na população urbana quando comparada à população rural, entretanto dentre a população urbana, a maior prevalência foi encontrada nos grupos de menor nível sócio-econômico e piores condições de moradia.

A definição de asma na infância é a mesma que define a asma de uma maneira geral: episódios recidivantes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao acordar, sendo considerada uma doença crônica de vias aéreas com obstrução ao fluxo aéreo reversível espontaneamente ou através de medicação. Como na faixa etária pediátrica não se consegue realizar o TFR em todos os pacientes pela dificuldade de coordenação na realização do exame (diferente dos adultos onde o TFR passa a ser o instrumento de diagnóstico e acompanhamento), as seguintes perguntas devem ser formuladas aos responsáveis para tentar estabelecer o diagnóstico clínico de asma: a) tem ou teve episódios recorrentes de falta de ar (dispneia)? b) tem ou teve crises ou episódios recorrentes de chiado no peito (sibilância)? c) tem tosse persistente, particularmente à noite ou ao acordar? d) acorda por tosse ou falta de ar? e) tem tosse, sibilância ou aperto no peito após atividade física? f) apresenta tosse, sibilância ou aperto no peito após exposição a alérgenos como mofo, poeira domiciliar ou animais, irritantes como fumaça de cigarro ou perfumes, após resfriados ou alterações emocionais como riso ou choro? g) usa alguma medicação

quando os sintomas ocorrem e, com que frequência? h) há alívio dos sintomas após o uso de medicação? i) tem antecedentes familiares de doenças alérgicas ou asma? j) tem ou teve sintomas de doenças alérgicas (especialmente rinite ou doença atópica)?²³

A evolução da doença na infância varia conforme o fator etiológico implicado e a idade de início dos sintomas. Pode-se considerar que no geral, 30-80% das crianças com asma iniciaram seus sintomas durante os primeiros 3 anos de vida e, em nosso meio, 50-65% das crianças asmáticas manifestaram os primeiros sintomas durante o primeiro ano de vida. Pode-se ter manifestação de sintomas típicos de asma também nos primeiros meses de vida, porém, nessa fase, estabelecer um diagnóstico definitivo pode ser extremamente difícil pois várias outras causas podem se manifestar com tosse e/ou sibilância como aspiração de corpo estranho, fibrose cística, displasia broncopulmonar, infecção de vias aéreas dentre outras. (Quadro 2).³⁰

Quadro 2 - Causas de sibilância em lactentes

Tuberculose
Imunodeficiências
Massas mediastinais
Asma brônquica
Infecções de vias aéreas superiores
Aspiração de corpo estranho
Aspiração de repetição
Displasia broncopulmonar
Fibrose cística
Anomalias vasculares
Insuficiência cardíaca esquerda
Anomalias traqueobrônquicas
Síndrome de Loeffler
Toxocaríase
Alérgenos e Poluentes

Fonte: Jornal de Pediatria- vol 74, supl 1, 1998 S49³⁰

Em lactentes, a causa mais comum de sibilância parece ser as infecções virais, entretanto, exacerbações repetidas podem estar associadas a exposição `a aeroalérgenos. A

exposição precoce a concentrações elevadas de ácaros domiciliares, fungos e alérgenos de animais é particularmente importante nessa sensibilização. Na puberdade, estima-se que em 30 a 50% das crianças a asma desapareça, com frequentes exacerbações na vida adulta. Apesar da remissão clínica, a função pulmonar desses pacientes permanece alterada (geralmente a tosse e a hiperreatividade brônquica podem persistir).³⁰

Os fatores que podem atuar aumentando o risco de aparecimento de asma na infância são:³⁰

- a) Atopia: 80 a 90% dos asmáticos são sensíveis a pelo menos um alérgeno ambiental sendo a exposição aos ácaros (tanto domiciliares quanto no ambiente escolar) um importante fator de risco para o desenvolvimento de hiperreatividade brônquica. Além destes, os alérgenos de animais (cães e gatos), de baratas e de fungos também exercem um importante papel nessa sensibilização;
- b) Prematuridade: crianças e adolescentes nascidos com baixo peso ao nascimento ou prematuros têm maior prevalência quanto a presença de sintomas respiratórios e redução da função pulmonar. A presença de sibilos ou tosse nessas crianças pode estar relacionada mais a alterações anatómicas das vias aéreas e/ou parênquima pulmonar do que a uma maior prevalência de atopia (não existe diferença na sensibilidade atópica nestas crianças quando comparadas às nascidas a termo);
- c) Sexo: diferenças existentes na geometria, tônus muscular e tamanho das vias aéreas faz a asma ser mais prevalente em crianças do sexo masculino. Essa diferença de prevalência desaparece a partir dos 10 anos quando a razão diâmetro/comprimento das vias aéreas se torna igual em ambos os sexos em virtude do aumento do tamanho torácico que ocorre nos meninos durante a puberdade;
- d) Cigarro: mães que fumaram durante a gestação têm recém-nascidos de baixo peso com trato respiratório comprometido. Pais que fumam no mesmo ambiente das crianças aumentam a probabilidade das mesmas apresentarem infecção respiratória grave e episódios de sibilância. O tabagismo passivo pode atuar como fator de risco importante para manifestação de doenças respiratórias (alguns estudos confirmam a associação e outros não) e no aumento da incidência, prevalência e morbidade da asma na infância;
- e) Infecções respiratórias: a infecção pelo VSR pode ser responsável por lesões estruturais importantes na mucosa respiratória além da manutenção dos sintomas respiratórios. Em alguns pacientes, também pode ocasionar ativação de mecanismos celulares de padrão Th₂ facilitando a sensibilização à aeroalérgenos posteriormente;

- f) Leite materno: existem poucos relatos do efeito protetor do aleitamento materno sobre a incidência de asma na infância, porém sabe-se do seu efeito benéfico sobre a incidência de alergias alimentares, sensibilização atópica, doença sibilante e eczemas.

Os principais diagnósticos diferenciais de asma na infância estão expostos no quadro abaixo (**Quadro 3**):

Quadro 3 - Diagnóstico diferencial de sibilância na infância

Desordens de vias aéreas superiores	Desordens de vias aéreas inferiores	Doenças infecciosas	Síndromes compressivas	Outras
Corpo estranho	Corpo estranho	Tuberculose	Tuberculose - broncoestenose	Refluxo gastroesofágico
Laringotraqueomalácia	Broncomalácia	Bronquiolite	Linfadenopatia pulmonar	Bronquiectasias
Disfunção de Cordas vocais	Enfisema Lobar	Difteria – Bordetella Pertussis	Anel vascular torácico	
		Bronquiectasias – infectadas	Massas mediastinais	
		Abcesso retrofaringeo		
		Epiglotite		
		Traqueíte		
		Síndrome de Loeffler		
		Pneumonia Bacteriana, Viral e Fúngica		

O controle da asma na infância evita as manifestações clinico-funcionais da doença, já que a inflamação crônica presente na asma é um processo no qual a presença de um ciclo

contínuo de agressão e reparo pode levar a alterações estruturais irreversíveis na fase adulta, isto é, o remodelamento das vias aéreas.

1.6 Monitoramento da asma

O objetivo final do tratamento da asma é alcançar e manter o controle clínico, evitar sequelas futuras e possibilitar aos pacientes a manutenção da qualidade de vida sem restrições devido à progressão da doença. O nível de controle é definido como a medida que suas características clínicas e funcionais são controladas através da terapia medicamentosa diária, como por exemplo a melhora da dispneia e da tosse, a ausência de despertares noturnos, a não utilização da medicação de resgate e o retorno das atividades laborativas e escolares. A longo prazo, o risco que um controle deficiente causa a um paciente incluem as crises frequentes de asma, o desenvolvimento prejudicado ou declínio acelerado da função pulmonar e os efeitos colaterais das medicações administradas em altas doses e por um longo período.³¹

Este controle pode ser avaliado através da anamnese, com a ausência ou não de limitação das atividades diárias, presença ou não de sintomas, qualidade de sono, idas à emergência ou utilização de medicação broncodilatadoras de alívio, associado a um exame físico normal e do uso de testes de controle da asma (questionários) que, através de pontuação, classificam o paciente como controlado ou não controlado; da análise de sinais e sintomas presentes (sua frequência e gravidade e número de vezes em que se utilizou a medicação de resgate ou, na forma de medidas objetivas obtidas através da teste de função pulmonar ou de marcadores inflamatórios envolvidos na doença. A monitorização ambulatorial contínua é fundamental e fornece a oportunidade de um controle adequado através da manutenção do paciente em “steps” mais baixos do tratamento medicamentoso e com a menor dose, afim de minimizar custos e reduzir os efeitos colaterais da medicação.³¹

O monitoramento da asma pode ser diferente de acordo com os níveis de atenção existentes. Nos locais de atenção primária, além da anamnese e exame físico, o uso dos testes de controle da asma (c-ACT e ACT) constituem o método preferencial, enquanto que nos centros de cuidados secundários e terciários, acrescenta-se a espirometria.³¹

Atualmente, o GINA de 2017 define como controle adequado da asma quando os sintomas diurnos e noturnos forem mínimos ou ausentes, quando se tem ausência de limitação das atividades físicas e diárias, da necessidade mínima de uso de medicação de resgate,

quando a função pulmonar for normal ou próxima do melhor valor e na ausência de exacerbações utilizando a menor dose de tratamento. Dessa forma podemos classificar a asma como controlada, parcialmente controlada e não controlada.^{3,32} (**Quadros 4 e 5 e Figura 4**)

Quadro 4 - Condições que propiciam ou sugerem asma não controlada

Consulta emergencial, uso de corticosteroide oral nos últimos 12 meses
Redução do Volume expiratório forçado no 1º segundo
Escore do c-ACT ≤ 19
Baixo status socioeconômico
Comorbidades (rinite, sinusite, alergia alimentar e refluxo)
Asma grave e altas doses de medicamentos
Tabagismo ativo
Tabagismo passivo
Redução da percepção de sintomas
Menor adesão ao tratamento
Inflamação eosinofílica persistente das vias aéreas

Quadro 5 - Controle da asma

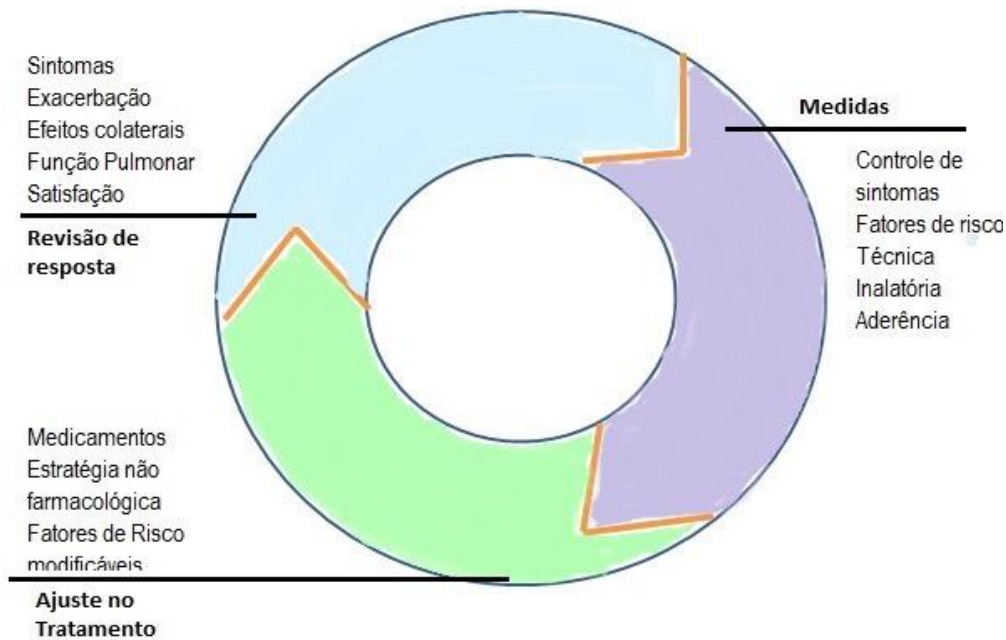
Controle da asma		
Nas últimas 4 semanas	Sim	Não
Sintomas diários mais do que 2 vezes por semana?		
Despertou a noite por causa de asma?		
Usou medicamentos de alívio da asma mais do que 2 vezes por semana?		
Apresentou alguma limitação física pela asma?		

Legenda: C-controlada; P-parcialmente controlada; NC – não controlada.

Observação 1: A resposta das quatro perguntas é binária: sim ou não.

Observação 2: Controlada: Nenhum sim; Parcialmente controlada: Um ou dois sim; Não controlada: Três ou quatro sim

Figura 4 - Círculo virtuoso de acompanhamento na asma



Fonte: ref.33

1.7 childhood Asthma Control Test (c-act)

Os parâmetros clínicos utilizados na avaliação de um paciente asmático, quando aplicados de uma forma superficial, podem classificar equivocadamente um paciente pouco controlado como bem controlado e, conseqüentemente, resultar em um tratamento insatisfatório e no maior risco de morbidade. Adicionalmente, uma elevada estimativa da gravidade pode levar ao uso excessivo de medicação, aumentando desnecessariamente os custos e os riscos com potenciais efeitos adversos do tratamento. Por outro lado, muitos pacientes asmáticos consideram sua asma bem controlada apesar de terem sintomas frequentes, requerendo por parte do médico um questionamento específico para cada uma das diversas manifestações da doença. Os pacientes que não reconhecem ou não percebem a gravidade dos sintomas são os que apresentam maiores riscos de exacerbações e de morte por asma. Neste sentido, é importante oferecer aos profissionais de saúde e a pacientes um instrumento simples, rápido e de baixo custo para avaliar com precisão o controle da asma, tanto em ambiente ambulatorial como em um contexto de atenção básica de saúde, permitindo os ajustes terapêuticos sempre que necessário.³²

Para análise dessas informações subjetivas na prática clínica, foram desenvolvidos uma série de questionários englobando tais aspectos da doença.

No Brasil existem diversas ferramentas subjetivas para avaliação do controle de asma. Os três questionários considerados mais importantes e que foram validados na população brasileira são: *Asthma Control Test* (ACT), *Asthma Control Scoring System* (ACSS) e *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), porém nenhum deles avalia o controle de asma em pacientes menores de 12 anos.

Atualmente o c-ACT é o instrumento mais utilizado para avaliação do controle da doença nesta faixa etária, pois é de fácil compreensão, apresenta um bom desempenho nas análises psicométricas e já se encontra validado na população brasileira.³³

O questionário c-ACT consiste em sete perguntas relacionadas aos sintomas de asma, onde nas quatro primeiras o paciente deverá responder sem ajuda da equipe médica ou de seu responsável, as respostas irão variar de 0 a 3 e são representadas por “carinhas” (quanto mais triste a carinha menor o valor pontuado). As três últimas perguntas são destinadas aos pais ou responsáveis, que irão registrar os sintomas de asma do paciente nas últimas quatro semanas; suas respostas irão variar de 0 a 5 de acordo com o número de dias em que os sintomas ocorreram (quanto maior for o número de dias em que se apresentou sintoma de asma, maior a pontuação). A soma de todas as respostas irá pontuar de 0 a 27 e a partir daí pode-se classificar os indivíduos em controlados e não controlados- pacientes com scores menores ou iguais a dezenove são considerados não controlados e acima de vinte (inclusive) controlados (**Figura 5**)³³.

Figura 5 - Questionário c-ACT³³

Teste do Controle da Asma Infantil para crianças de 4 a 11 anos.

Saiba a pontuação.

Este teste fornecerá uma pontuação que pode ajudar o pediatra a determinar se o tratamento da asma de seu filho está funcionando ou se está na hora de alterá-lo.

Como fazer o Teste de Controle da Asma Infantil

1º Passo Deixe seu filho responder as quatro primeiras questões (1 a 4). Se seu filho precisar de ajuda para ler ou entender uma questão, você pode ajudar, mas deixe que ele selecione as respostas. Responda você mesmo as três últimas questões (5 a 7) sem deixar que as respostas de seu filho o influenciem. Não há respostas certas nem erradas.

2º Passo Escreva o número de cada resposta no espaço disponível para os pontos.

















3º Passo Adicione todos os pontos no espaço disponível para a pontuação total.

4º Passo Leve este teste ao pediatra para conversar sobre a pontuação total de seu filho.

19
or less

Se a pontuação de seu filho for 19 ou menos, isto pode ser um sinal que a asma dele não está bem controlada. Independente da pontuação, leve este teste ao pediatra para falar sobre o resultado.

Deixe seu filho responder estas questões.

1. Como está a sua asma hoje?	 0 Muito ruim	 1 Ruim	 2 Boa	 3 Muito boa	Pontuação <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>		
2. Quanto problema sua asma causa quando você corre, se exercita ou pratica algum esporte?	 0 Muito problema, eu não posso fazer o que quero.	 1 É um problema e eu não gosto.	 2 Algum problema, mas tudo bem.	 3 Nenhum problema.	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>		
3. Você tem tosse devido a sua asma?	 0 Sim, o tempo todo.	 1 Sim, a maior parte do tempo.	 2 Sim, às vezes	 3 Não, em nenhum momento.	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>		
4. Você acorda no meio da noite devido a sua asma?	 0 Sim, o tempo todo.	 1 Sim, a maior parte do tempo.	 2 Sim, às vezes	 3 Não, em nenhum momento.	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>		
Por favor, responda você mesmo as seguintes perguntas.							
5. Nas últimas <u>4 semanas</u> , em média, quantos <u>dias por mês</u> seu filho teve algum sintoma de asma durante o dia?	5 Nenhum	4 1-3 dias/mês	3 4-10 dias/mês	2 11-18 dias/mês	1 19-24 dias/mês	0 Todos os dias	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
6. Nas últimas <u>4 semanas</u> , em média, quantos <u>dias por mês</u> seu filho teve algum chiado durante o dia devido a asma?	5 Nenhum	4 1-3 dias/mês	3 4-10 dias/mês	2 11-18 dias/mês	1 19-24 dias/mês	0 Todos os dias	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
7. Nas últimas <u>4 semanas</u> , em média, quantos <u>dias por mês</u> seu filho acordou no meio da noite devido a asma?	5 Nenhum	4 1-3 dias/mês	3 4-10 dias/mês	2 11-18 dias/mês	1 19-24 dias/mês	0 Todos os dias	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
TOTAL							
<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>							

Fonte:
Ref.
33

Fonte: Ref 33

1.8 Espirometria

A espirometria é um exame simples e não invasivo que preza pela medição de fluxos, capacidades e volumes pulmonares através de manobras de expiração rápida e os compara com padrões de referência para altura, sexo e idade. Tem como objetivo principal identificar a presença e a gravidade das doenças pulmonares. Os testes da função pulmonar e, em particular, a espirometria são úteis para a avaliação e o manejo das doenças respiratórias crônicas em adultos e em crianças. Em adicional, a avaliação da função pulmonar desde a infância até a idade adulta permite verificar o desenvolvimento pulmonar e o efeito de enfermidades e intervenções clínicas.³⁴

Os aparelhos utilizados são denominados espirômetros e podem ser de dois tipos: os que medem volume e os que medem fluxo de gás. Podem também ser abertos, quando o paciente inspira fora do sistema antes do início do teste e fechados, quando a manobra é realizada dentro do circuito do aparelho. Os espirômetros mecânicos são de fácil manutenção e os novos sistemas computadorizados são de mais fácil utilização, permitem registros gráficos mais rebuscados e comparam automaticamente os valores dos parâmetros obtidos com os previstos em função de variáveis como sexo, altura, idade e raça.³⁵

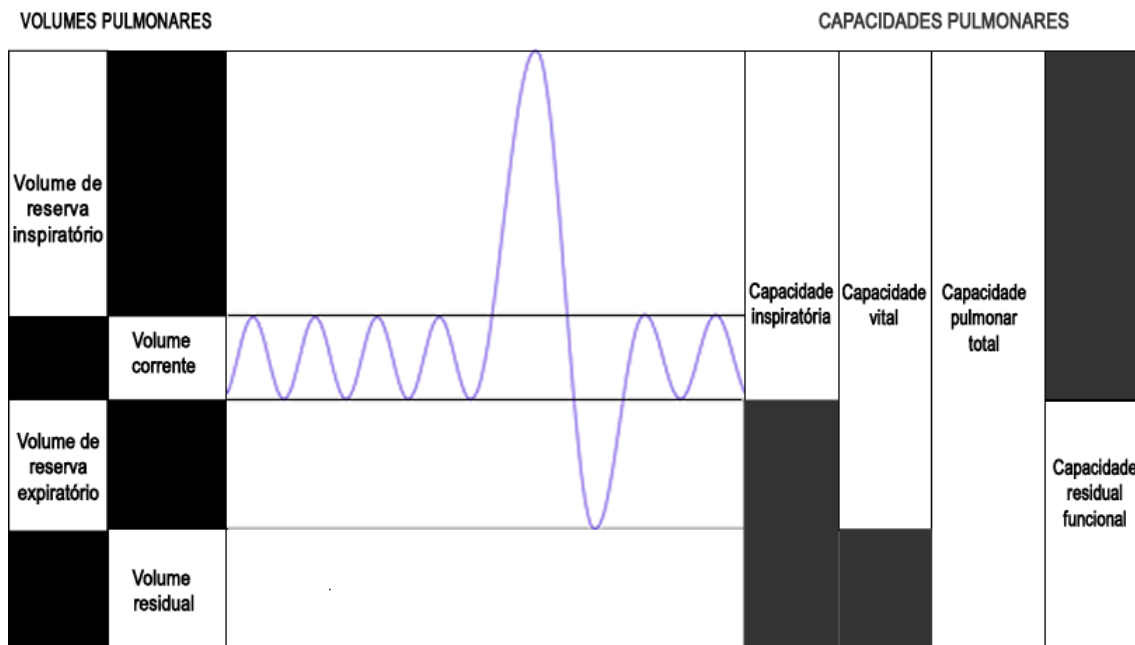
Nas doenças respiratórias crônicas como a asma, a espirometria é extremamente útil no acompanhamento dos pacientes, podendo avaliar e documentar o impacto de intervenções terapêuticas e as alterações evolutivas da doença. Não é raro o encontro de discrepâncias entre a avaliação ou percepção dos sintomas pelos pacientes e os reais achados funcionais objetivos.³⁶

Tendo em vista que diversos fatores podem alterar os valores da espirometria, deve se ter cuidado de eliminar ou minimizar os mesmos para obter valores mais próximos da realidade em circunstâncias basais. Sendo assim, os cuidados preliminares que devem ser tomados para realização da espirometria são: a) adiar o exame por 2 semanas após infecção respiratória; b) adiar o exame por 7 dias após hemoptise; c) suspender as seguintes medicações para realização do exame: broncodilatadores 12 horas antes, anticolinérgicos 12 horas antes, antihistamínicos 48 horas antes, antileucotrienos 24 horas antes (os medicamentos que não necessitam de suspensão: corticoide oral (CO) ou CI, cromoglicato e

nedocromil sódico e antibióticos); d) não estar em jejum e evitar refeições exageradas; e) não tomar chá ou café, não fumar e não ingerir bebidas alcoólicas no dia do exame.³⁵

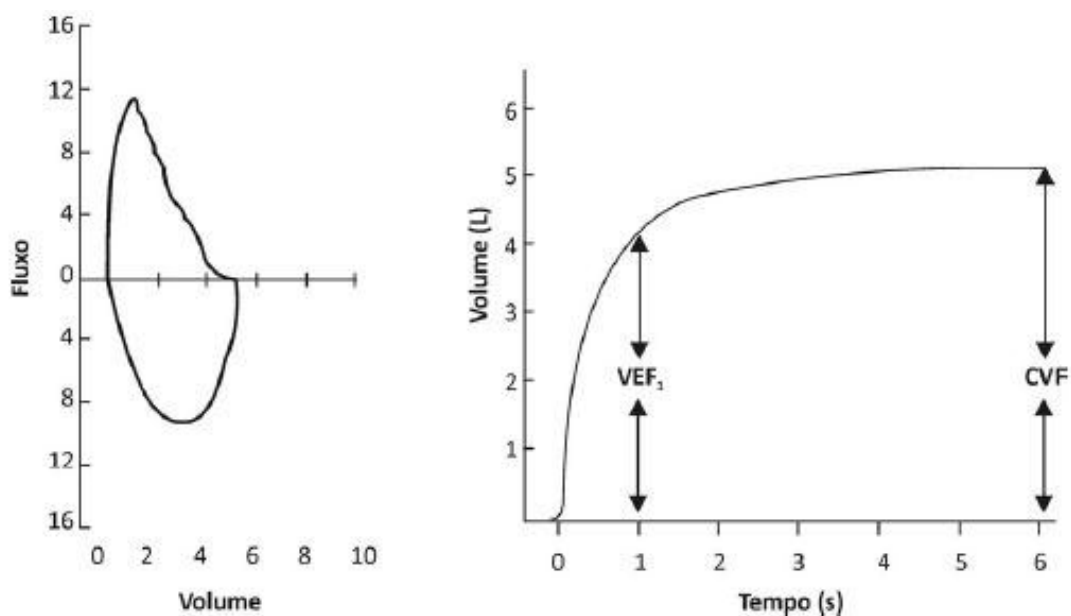
Os volumes estáticos pulmonares são medidas anatômicas e, apesar de não fornecerem diretamente informações sobre a função pulmonar, a determinação de alguns desses valores pode auxiliar na diferenciação e caracterização dos principais distúrbios ventilatórios.³⁵ A espirometria avalia fluxos e volumes pulmonares, desde a capacidade pulmonar total (CPT) até o volume residual (VR) (**Quadro 6**). Os valores obtidos são derivados da manobra da CVF definida como uma expiração forçada após uma inspiração máxima e expressa graficamente pela curva fluxo-volume ou volume-tempo (**Figuras 6 e 7 e Quadro 6**).³⁶

Figura 6 - Volumes e capacidades pulmonares



Fonte: <http://www.precepta.com.br/wp-content/uploads/2012/11/volumes-e-capacidades-pulmonares.png>

Figura 7 - Curva fluxo-volume e volume-tempo



Fonte: <http://revista.hupe.uerj.br/imagebank/images/v12n2a06-fig01.jpg>

Os principais parâmetros avaliados na interpretação da espirometria são:

- CVF (capacidade vital forçada): consiste em uma expiração forçada máxima após uma inspiração máxima. Na asma, pode estar diminuída nos casos mais graves estando geralmente menos alterada que o VEF₁.³⁶ A grande maioria das crianças é capaz de realizar esta teste após treinamento, lembrando que seu início se dá ao nível da CPT e termina no VR sendo obtida num intervalo menor que 3 segundos em crianças normais,³⁵

- VEF₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo): é o volume de ar expirado no primeiro segundo da manobra da CVF, estando diminuído nos distúrbios obstrutivos como a asma e diretamente relacionado com o grau de obstrução ao fluxo aéreo. Nas crianças, apesar de ser dependente de seu esforço, é o parâmetro mais reprodutível.³⁶ Indivíduos saudáveis são capazes de eliminar mais do que três quartos da sua CVF no primeiro segundo. Deve-se considerar a sua relação percentual com a CVF, conhecido como o IT, sendo este considerado um teste de alta sensibilidade para reconhecimento de obstrução e classificação da gravidade do fenômeno obstrutivo.³⁵

- FEF_{25-75%} (Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da CVF): média dos fluxos correspondentes aos volumes situados entre 25 e 75% da CVF, sendo um parâmetro independente do esforço, ou seja, que não melhora com treinamento ou esforços adicionais do indivíduo. É bastante útil para avaliar a permeabilidade da via aérea periférica pois representa

fluxos em baixos volumes nos quais a resistência das pequenas vias aéreas influencia consideravelmente, alterando-se precocemente na evolução de patologias pulmonares obstrutivas e podendo ser um parâmetro modificado em pacientes assintomáticos.³⁵ Alterações na $FEF_{25-75\%}$ também encontram-se relacionados com a presença de hiperreatividade brônquica em pacientes asmáticos.³⁶

No seguimento de crianças asmáticas é mais importante considerar os valores encontrados em relação aos seus próprios valores anteriores do que em relação aos valores de referência podendo-se comparar, desta forma, o valor atual com seu melhor valor prévio.³⁶

Quadro 6 - Definições dos parâmetros analisados em espirometria

PARÂMETROS	DEFINIÇÃO
Variáveis da espirometria	
Capacidade Vital Forçada (CVF)	O volume de gás que pode ser expirado fortemente do pulmão após inspiração máxima.
Capacidade Vital Lenta (CV)	O volume de gás que pode ser expirado vagarosamente depois de uma inspiração máxima
Volume Expiratório Forçado (VEF ₁)	O volume de gás expirado no primeiro segundo manobra da CVF
Relação VEF ₁ /CVF (ou índice de Tiffeneau – IT)	A razão da CVF pelo VEF ₁
Fluxo Expiratório Forçado 25-75% (FEF 25-75%)	Fluxo expiratório forçado medido entre 25-75% do volume da CVF
Volume de Reserva Expiratório (VRE)	O volume máximo de ar expirado a partir do final de uma expiração normal
Volume de Reserva Inspiratório (VRI)	O volume máximo de ar inspirado a partir do final de uma inspiração normal
Volume Corrente (VC)	O volume de ar inalado ou exalado em cada ciclo respiratório
Capacidade inspiratória (CI)	É a soma da VC e da VRI
Capacidade Expiratória (CE)	É a soma do VC e do VRE
Outras variáveis importantes com a necessidade da medida do Volume Residual	
Volume Residual (VR)	O volume de gás no pulmão ao final de uma expiração máxima
Capacidade Pulmonar Total (CPT)	O volume de gás no pulmão depois de uma inspiração máxima
Capacidade Residual Funcional (CRF)	O volume de gás no pulmão ao final de uma expiração máxima

Fonte: Revista Brasileira de Medicina do Trabalho ISSN Online 2447-0147³⁷

Quanto às técnicas de execução, as crianças devem realizar o exame preferencialmente de pé, com a cabeça em posição neutra e fixa e com clipe nasal. As curvas produzidas deverão passar por critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade produzidas pela *American Thoracic Society* (ATS) e descritas abaixo:³⁵

- critérios de aceitabilidade: inspiração máxima antes de iniciar o teste; início adequado da expiração; expiração sem hesitação; evidência de esforço máximo; volume retroextrapolado menor que 5% da CVF ou 150 ml - o que for maior); duração do teste geralmente de 6 segundos (em crianças menores aceita-se 3 segundos); existência de platô no último segundo e ausência de artefatos como tosse no primeiro segundo, obstrução do bocal, vazamentos, manobra de Valsalva ou fechamento da glote;

- critérios de reprodutibilidade: obtenção de pelo menos três testes aceitáveis e dois reprodutíveis com valores bastante semelhantes (os dois maiores valores de VEF₁ e CVF devem diferir menos que 150 ml). Em crianças, com a avaliação dos menores volumes pulmonares, aceita-se que exista uma diferença máxima de 5% entre eles. Caso não seja obtido os critérios descritos após 8 tentativas, deve-se interromper o exame e utilizar as três melhores curvas para escolha dos parâmetros.

Em relação à interpretação da espirometria em crianças, os valores de referência sugeridos por diversos autores e de comum acordo com os critérios da ATS, considera o nível percentual de 80% com relação aos valores previstos para altura e sexo como limite inferior da normalidade para os parâmetros: PFE, CVF, VEF₁ e relação VEF₁/CVF e para o FEF 25-75% o limite inferior de 70% da média dos valores previstos é o percentual fixo mais adequado para utilização em crianças.³⁵

A obstrução reversível ao fluxo aéreo faz parte da definição de asma e auxilia no seu diagnóstico. A avaliação da resposta aos broncodilatadores dentro do estudo espirométrico é de grande valia para o diagnóstico de asma e a forma mais direta de se pesquisar essa reversibilidade.³⁶ Para realização deste teste, utiliza-se os β_2 adrenérgicos (salbutamol e fenoterol), sob a forma de spray inalatório e avalia-se a resposta após 15 minutos. As três formas de expressar a resposta aos broncodilatadores são:³⁵

- percentagem de aumento em relação ao valor inicial: significativo quando $\geq 12\%$;

$$\% \text{ da resposta} = \frac{(\text{VEF1 pós} - \text{VEF1 pré}) \times 100}{\text{VEF1 pré}}$$

VEF1 pré

- percentagem de aumento em relação ao valor previsto: significativo quando $>7\%$;

$$\% \text{ da resposta} = \frac{(\text{VEF1 pós} - \text{VEF1 pré}) \times 100}{\text{VEF1 predito}}$$

- mudança no valor absoluto (ml): significativo quando ≥ 200 ml na existência de obstrução em condições basais ou 300 ml quando a espirometria basal é normal;

$$\text{valor absoluto} = \text{VEF1 pós} - \text{VEF1 pré}$$

A ATS considera que, para se ter resposta broncodilatadora significativa, deve-se ter um aumento de 12% em relação ao valor basal inicial e um aumento em valor absoluto de 200 ml.

Em crianças, a avaliação da resposta aos broncodilatadores pela variação em relação aos valores previstos é mais recomendada uma vez que esta análise é independente da idade, estatura, sexo e dos valores basais de função pulmonar.³⁶

1.9 Equações

A avaliação da função pulmonar se baseia na comparação dos valores obtidos com os valores previstos. Desta forma, é essencial que estejam disponíveis equações de valores previstos representativos na população onde serão aplicadas. Estudos envolvendo função pulmonar e seus parâmetros, especialmente as medidas da CVF e VEF₁ em crianças brancas e negras entre 9 e 17 anos observaram que existiam diferenças entre os valores de acordo com a raça e, dentro da mesma raça, diferiam com a idade e altura. Outros trabalhos confirmaram o dimorfismo sexual para a CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}, sendo os valores para meninos superiores ao das meninas. A concordância existe no incremento da CVF e VEF₁ com a idade - estes parâmetros aumentam com a idade até os 18 anos, quando atingem um platô e iniciam seu declínio.³⁸ Realizando comparação entre americanos de origem mexicana, caucasianos e negros, Hsu e colaboradores³⁹ avaliaram crianças e adolescentes entre 7 e 20 anos, optando por regressões lineares.⁴⁰

A diferença dos parâmetros expiratórios em crianças levou a necessidade de criação de equações de valor teórico com objetivo de normatizar os mesmos, tornando as comparações possíveis e permitindo a identificação de funções respiratórias normais de alteradas.^{38,41} Mallozi e colaboradores⁴² após levantamento da população infantil de São Paulo, propôs

equações de valor teórico que expressassem o padrão normal para uma população miscigenada e, portanto, geneticamente diferenciada como a brasileira.³⁸ Ladosky e colaboradores³⁸ procurando estudar a validade das equações para valor teórico de dados espirométricos na população brasileira, compararam as equações de Mallozi com as de Polgar, que são as mais utilizadas na Europa e América do Norte. Polgar e colaboradores^{41,43} realizaram uma extensa revisão das equações existentes e propuseram as mais coerentes para uso clínico em crianças, usualmente conhecidas como “equações” de Polgar, amplamente utilizadas em nosso meio.³⁸

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Identificar pacientes asmáticos controlados e não controlados na faixa etária pediátrica entre 7 a 11 anos pelo escore do questionário c-ACT e pelos indicadores espirométricos.

2.2 Objetivo específico

- a) Determinar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativos e positivos do escore do questionário c-ACT e dos indicadores espirométricos VEF_1 e da relação VEF_1/CVF na identificação de asma controlada e não controlada;
- b) Determinar a concordância Kappa de c-ACT, VEF_1 e VEF_1/CVF ;
- c) Correlacionar os dados demográficos, as variáveis espirométricas e o c-ACT entre eles;
- d) Avaliar se a associação de dois indicadores dos três propostos (c-ACT, VEF_1 e VEF_1/CVF) para o diagnóstico de asma controlada e não controlada poderia identificar um maior número de pacientes não compensados;
- e) Determinar a sensibilidade, especificidade, valores preditivos negativos e positivos do c-ACT com a nova variável que representa a associação de dois indicadores.

3 PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, multicêntrico, em crianças asmáticas controladas, cujo projeto e o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice 1) foram aprovados pelo Comitê de Ética Médica em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) – CAAE nº 49217215.4.0000.5259. Todos os responsáveis dos envolvidos na pesquisa assinaram o termo de consentimento para participar do estudo.

Foram selecionadas crianças com diagnóstico de asma na faixa etária entre 7 e 11 anos, de ambos os sexos, provenientes dos ambulatórios de pneumologia pediátrica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), do Hospital Central do Exército (HCE) e do Hospital Municipal Jesus (HMJ).

Estes pacientes já eram acompanhados nos ambulatórios citados e já tinham diagnóstico de asma documentado através da história familiar positiva para atopia, sintomas clínicos compatíveis com asma e pelo menos um teste de função respiratória com avaliação broncodilatadora (critérios diagnósticos de asma seguidos pelo GINA³ e documentados através de anamnese, exame clínico anterior e diagnóstico funcional).

3.1 Critérios de inclusão

- a) Idade entre 7-11 anos;
- b) Ter asma, pelos critérios de diagnóstico do GINA³;
- c) Compreensão para ler (ou entender) e preencher o questionário;
- d) Realização da espirometria após o preenchimento do questionário;
- e) Espirometria dentro dos critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade.

3.2 Critérios de exclusão

- a) Outros diagnósticos de doenças diferenciais de asma como: displasia broncopulmonar alérgica, bronquiolite obliterante ou qualquer outra doença pulmonar obstrutiva (Quadro 3);
- b) História de infecção respiratória nas últimas 4 semanas anteriores à consulta;
- c) Analfabetismo de pais, responsáveis ou das crianças envolvidas no trabalho,

d) Pacientes que utilizaram, no dia do exame, medicação inalatória ou oral que pudesse comprometer os parâmetros dos testes de função pulmonar (β 2 agonistas de curta e de longa duração, beta-agonista de longa com corticoide inalatório, antileucotrienos, anti-histamínicos e anticolinérgicos).

3.3 Critério de Asma

Os pacientes já eram acompanhados nos ambulatórios de pneumologia pediátrica e já tinham diagnóstico de asma documentado através da história familiar positiva para atopia, sintomas clínicos compatíveis com asma (sibilos, tosse, dispneia súbita e reversível espontaneamente) e pelo menos um teste de função respiratória documentada em prontuário e documentados pela anamnese, exame clínico e diagnóstico funcional, segundo os critérios de definição de asma orientados GINA³.

3.4 Aplicação do c-ACT

No dia da consulta ambulatorial, além de serem avaliados por seus respectivos médicos, os pacientes e seus responsáveis respondiam ao questionário c-ACT aplicado por enfermeira treinada ou pela médica responsável pelo estudo, sem a interferência dos mesmos. Foi utilizado como ponto de corte para pacientes asmáticos não controlados um score ≤ 19 pontos.

3.5 Espirometria

Após a etapa da aplicação do c-ACT, realizou-se a espirometria em um sistema computadorizado e portátil do modelo (KOKO® (nSpire Health, Inc., Longmont, CO, EUA), do Setor de Provas de Função Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HUPE-UERJ. Este aparelho possui padronização internacional e tela de incentivo para as crianças. As medidas de função respiratórias foram realizadas conforme padronização da *American Thoracic Society* (ATS,1987⁴⁴; ATS,1991⁴⁵). O pneumotacógrafo foi devidamente calibrado com seringa de 3 L no mesmo dia do uso e anotados os valores de pressão e umidade do ambiente

para transformação dos dados em BTPS. Foram realizados os testes pré e pós-broncodilatador (BD) com objetivo de se medir os seguintes resultados em ambas: VEF₁, CVF, relação VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}. Os pontos de corte para definição de asma não controlada, segundo os parâmetros espirométricos VEF₁ e VEF₁/CVF definidos pelo GINA³, para os pacientes da faixa etária estudada são < 80% e < 90%, respectivamente.

3.6 Índice de Massa Corpórea (IMC)

A definição de eutrofismo, sobrepeso e obesidade foi feita a partir do percentil de IMC (kg/m²), com os seguintes pontos de corte:

- Percentil <3: baixo peso
- Percentil ≥ 3 a 85: eutróficos
- Percentil > 85 a ≥ 97: sobrepeso
- Percentil > 97: obesidade

3.7 Variáveis de Desfecho

- a) c –CAT;
- b) VEF₁ % previsto e pré-BD;
- c) VEF₁/CVF % pré-BD.

3.8 Estatística

3.8.1 Cálculo da Amostra

Para uma população de 227.300 crianças na faixa etária de 5 a 14 anos do Estado do Rio de Janeiro (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE 2013*)⁴⁶ e considerando uma incidência de asmáticos de 38% nessa faixa etária, estimou-se 86.374 potenciais asmáticos. Para o intervalo de confiança de 10% e o nível de confiança de 95% o número necessário de crianças foi de 96.

3.8.2 Análise de homogeneidade

Os dados demográficos, c-ACT e as variáveis VEF₁%pré-BD, CVF%pré-BD e VEF₁/CVF pré-BD foram inicialmente analisados pelo teste de distribuição Gaussiana de D'Agostino-Pearson, a fim de qualificar a homogeneidade da amostra. A partir desse resultado, optou-se pelos testes paramétricos (*t* de *Student* e a equação de correlação de Pearson), média e desvio padrão, caso a amostra fosse de distribuição normal. No caso de distribuição não-Gaussiana, optou-se por testes não-paramétricos (teste de Mann-Whitney-Wilcoxon e a equação de correlação de Spearman), mediana e percentis 25% e 75%. A apresentação dos dados se deu através de tabelas, diagrama de Venn e gráficos. A concordância entre os grupos foi pelo índice de concordância Kappa e pelo método de Bland-Altman. Para a determinação das correlações e significância entre grupos, foi estabelecido o valor de $p \leq 0,05$. Foi utilizado o pacote *GraphPad* 6.0 (Estados Unidos da América) para a realização dos cálculos estatísticos.

3.8.3 Teoria do conjunto

Para as variáveis c-ACT, VEF₁ pré-BD e IT pré-BD foram estabelecidos os seguintes pontos de cortes que denotavam anormalidades, respectivamente: ≤ 19 pontos³³, $< 80\%$ e $< 90\%$ ^{24,45}. Esses valores de anormalidades corresponderam as alterações que denotavam descompensação (ou seja, não controlados) pelo c-ACT e ao diagnóstico de distúrbio respiratório obstrutivo pela espirometria.

3.8.3.1 Primeira etapa

Cada uma das três variáveis foi considerada um conjunto, que foi expresso pelo diagrama de Venn. Neste diagrama, há interseções de um conjunto com os outros dois. Essas interseções foram denominadas como elementos coincidentes de anormalidades de dois conjuntos (interseção A com B, A com C e B com C) ou de três (interseção A, B e C). Assim, houve 4 interseções, 3 com dois conjuntos e 1 com os 3 conjuntos. Quando o conjunto que foi analisado possuísse os três ou dois parâmetros coincidentes (A+B, A+C, B+C ou A+B+C)

denotava-se anormalidade (verdadeiramente descompensado). Essa interseção de dois ou três conjuntos foram os **verdadeiramente positivos** de asma não controlada. Poderia também existir números sem interseção, que foram considerados como falso negativo para o conjunto analisado (ex. conjunto analisado A: interseção B+C. O valor de B+C sem interseção do conjunto A seriam o **falso negativo**). Os valores sem nenhuma interseção foram considerados **falso positivo** (valores do conjunto A, sem interseção A+B ou A+C). O **verdadeiramente negativo** foram os pacientes que não apresentassem nenhum índice anormal ($c\text{-ACT} \leq 19$, $VEF_1 < 80\%$ e $VEF_1/CVF < 90$) e os valores sem interseção do conjunto que não era objeto de análise (**Figura 8**).

A hipótese do estudo é que a interseção representa os pacientes descompensados de asma descompensado e não os achados isolados de $c\text{-ACT}$, VEF_1 ou VEF_1/CVF . A seguir, foram realizados os testes de sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e negativa, prevalência da doença, valor preditivo positivo negativo. Todos os testes foram apresentados em percentual e com o intervalo de confiança de 95%.

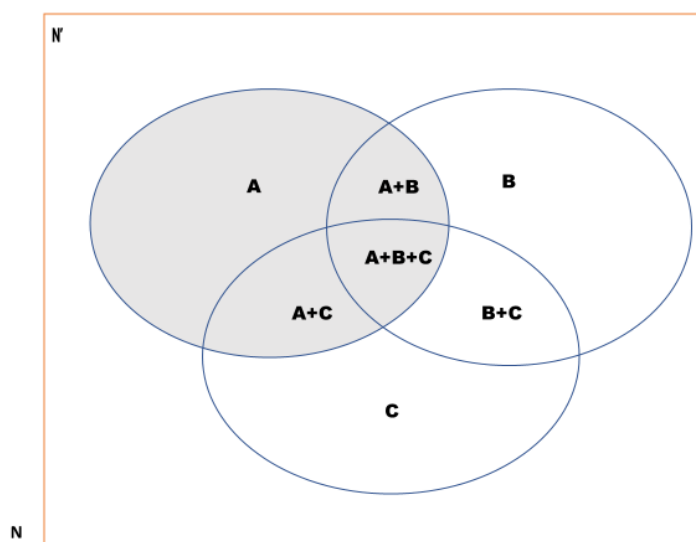
3.8.3.2 Segunda Etapa

Repetiu-se a mesma análise estatística associando duas variáveis numa análise combinatória. Duas versus outras duas. Após essa etapa, identificaram-se as variáveis que em associação obtiveram a maior sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo.

3.8.3.3 Terceira Etapa

Após a escolha da melhor associação de conjunto, num processo exploratório, identificou-se o ponto de corte que permitiu o maior número de diagnóstico de asma não controlada, sendo expresso em gráfico de linha e em barra. Esse ponto de corte foi o valor da associação de duas variáveis, que se comparou com o $c\text{-ACT}$, que é pelos critérios atuais um dos padrões de referência de descompensação da asma na infância.

Figura 8 - Diagrama de Venn com a análise de interpretação do conjunto A



Observação 1: A hipótese do estudo é que os asmáticos descompensados são os que apresentam critérios simultâneos, são as interseções dos conjuntos.

Observação 2: N = número total de asmáticos; Conjunto A, B ou C. Cada conjunto representa uma variável de desfecho (c-ACT, VEF_1 ou VEF_1/CVF) de asmáticos não compensados; N' = número de pacientes asmáticos que não preenchem qualquer um dos critérios para pertencer aos conjuntos. O N' é verdadeiramente negativo; As interseções A+C, A+B, A+B+C são pacientes que possuem dois ou três critérios simultaneamente. Eles são os **verdadeiramente positivos**; Na análise do conjunto A, o A isoladamente (sem interseções) representa o **falso positivo**; Na análise do conjunto A, o B+C = representa o **falso negativo**. Ele é um conjunto de interseção, que pela nossa teoria seria de asmático descompensado; Os conjuntos B e C representam o verdadeiramente negativo. Assim, os **verdadeiramente negativos** na análise do conjunto A correspondem a N' , B e C.

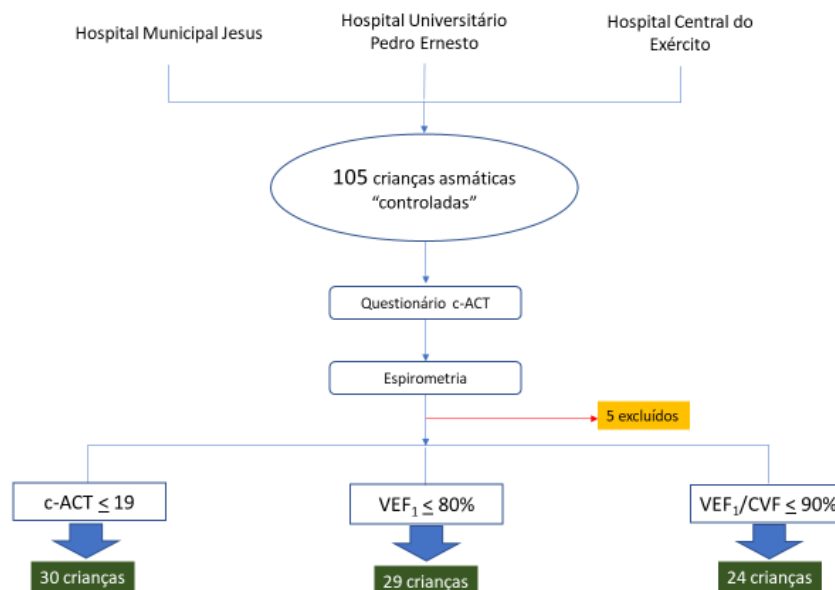
4 RESULTADOS

Durante o período em que o trabalho foi desenvolvido, cinco pacientes foram excluídos pela dificuldade em realizar a espirometria, o que representa 4,76% do total de 105 crianças recrutadas, sendo 44 do Hospital Municipal Jesus, 33 do Hospital Central do Exército e 28 do Hospital Universitário Pedro Ernesto (**Figura 9**). Das 100 crianças asmáticas que conseguiram realizar a espirometria, 48 eram do sexo feminino e 52 do sexo masculino.

Todos os dados demográficos, espirométricos e do c-ACT estão descritos na **Quadro 7**, todos juntos sem distinção de gênero e também analisados pelos gêneros, para avaliação de significância. Não houve nenhuma variável com diferença estatística entre os gêneros. Ou seja, o comportamento dos parâmetros demográficos, espirométricos e do c-ACT foram iguais tanto para homens quanto para mulheres, permitindo serem analisados como um único grupo, independente do gênero.

Todos os pacientes estavam em consulta de acompanhamento de quadro asmático com o pneumopediatra para avaliação de controle da doença.

Figura 9 - Fluxograma do estudo



Legenda: c-ACT = *Childhood Asthma Control Test*; VEF₁ = volume expiratório forçado no 1o segundo; VEF₁/CVF = razão do VEF₁ pela capacidade vital forçada.

Quadro 7 - Dados demográficos, espirométricos e do c-ACT

n. 100	Valor Mínimo (n.100)	Mediana (P25%-75%) (n.100)	Valor Máximo (n.100)	#Mulheres Mediana (P25-P75%) (n. 48)	#Homens Mediana (P25-P75%) (n. 52)	#p-valor
Idade (anos)	6,00	9,00 (8-11)	11,00	9,5 (8-11)	9 (8-10)	0,562
Peso (kg)	21,00	35,00 (29-45)	91,00	35,00 (30,00-45,00)	33,00 (28,00-44,75)	0,541
Altura (m)	1,20	1,40 (1,30-1,40)	1,80	1,35 (1,23-1,52)	1,36 (1,28-1,46)	0,813
IMC (kg/m ²)	14,00	18,00 (16-20)	29,00	18,60 (16,36-20,40)	17,23 (15,59-20,65)	0,425
CVF pré-BD (%)	46,00	94,00 (87-101)	131,00	93,00 (87,00-101,00)	94,5 (86,25-102)	0,422
CVF pré-BD (L)	0,82	2,20 (1,70-2,70)	4,40	2,30 (1,70-2,75)	2,10 (1,81-2,68)	0,657
CVF pós-BD (%)	43,00	97,00 (88-103)	150,00	97,00 (87,00-103,00)	96,50 (88,00-103,00)	0,568
CVF pós-BD (L)	0,85	2,20 (1,70-2,70)	4,20	2,34 (1,65-2,87)	2,10 (1,81-2,68)	0,689
VEF1 pré-BD (%)	34,00	85,00 (76-95)	123,00	84,00 (73,00-93,75)	87,00 (79,25-95,75)	0,239
VEF1 pré-BD (L)	0,52	1,80 (1,40-2,30)	3,30	1,96 (1,40-2,32)	1,73 (1,47-2,33)	0,739
VEF1 pós-BD (%)	42,00	90,00 (83-98)	153,00	88,00 (80,00-98,00)	90,50 (84,00-97,75)	0,570
VEF1 pós-BD (L)	0,74	1,90 (1,50-2,30)	3,40	1,99 (1,49-2,38)	1,84 (1,57-2,17)	0,524
VEF1/CVF pré-BD	56,00	97,00 (90-103)	116,00	97,00(87,00-104,80)	97,50 (90,25-102,00)	0,653
VEF1/CVF pós-BD	72,00	100,00 (94-105)	114,00	101,00 (94,00-107,00)	99,00 (94,00-101,00)	0,093
FEF 25-75 pré-BD (%)	14,00	76,00 (62-96)	173,00	76,00 (55,00-91,00)	76,50 (62,50-00,80)	0,292
FEF 25-75 pré-BD (L/min)	0,28	1,90 (1,50-2,60)	3,90	1,90 (1,40-2,61)	1,89 (1,43-2,59)	0,962
FEF 25-75 pós-BD (%)	29,00	85,00 (70-104)	195,00	85,00 (63,00-102,00)	85 (73,25-110,00)	0,471
FEF 25-75 pós-BD (L/min)	0,61	2,10 (1,70-2,80)	4,50	2,08 (1,64-2,77)	2,10 (1,70-2,62)	0,760
c-ACT	11,00	21,00 (19-24)	27,00	21,5 (19-23)	21 (19-24)	0,924

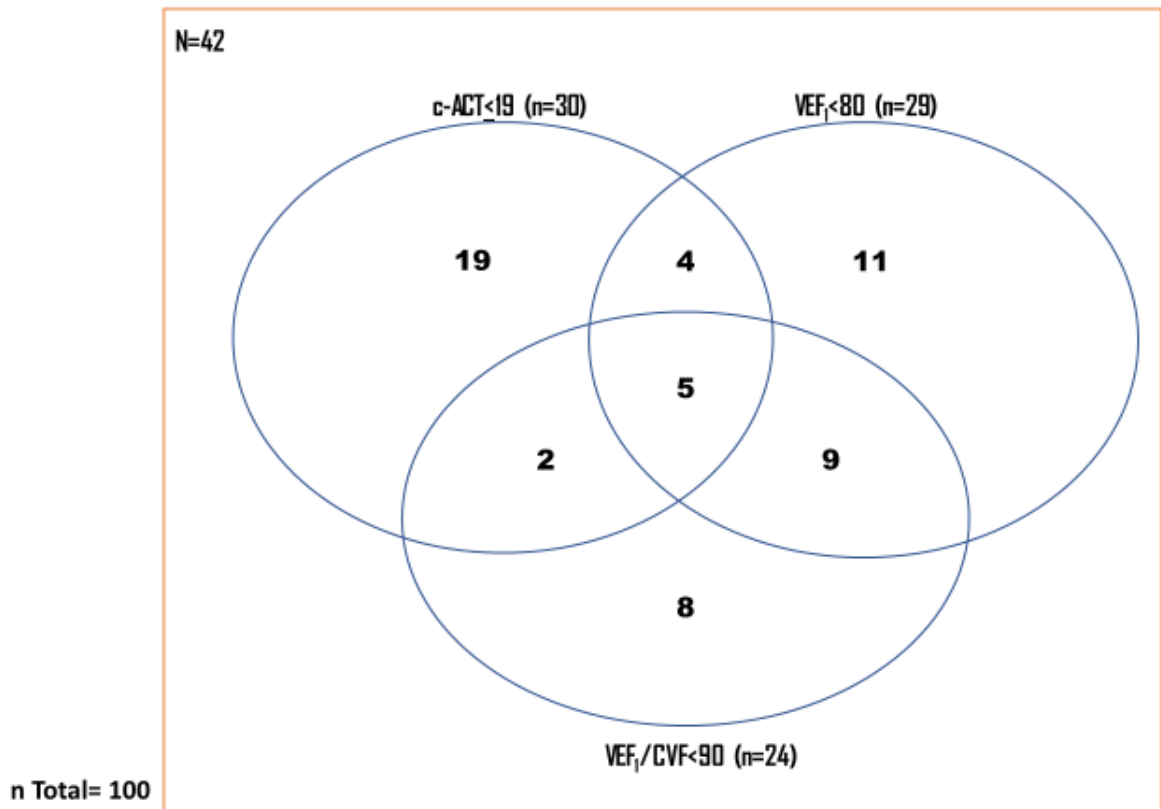
Legenda: # refere a análise entre o grupo do gênero masculino e feminino; IMC= Índice de Massa Corporal; CVF= Capacidade Vital Forçada; VEF₁/CVF = razão do VEF₁ pela capacidade vital forçada; VEF₁= Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; FEF 25-75%= Fração Expiratória Forçada entre 25 e 75% da CVF; BD= broncodilatador; c-ACT= *childhood Asthma Control Test*

Observação 1: Os testes foram não-paramétrico de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Observação 2: Não houve diferença significativa entre os gêneros de nenhuma variável

Dois diagramas de Venn (**Figuras 10 e 11**) foram construídos. O da **Figura 10** cada variável de desfecho representa um conjunto e o da **Figura 11** cada conjunto representa a associação de duas variáveis de desfecho. Após a construção dos diagramas e conforme apresentado na **Figura 8** com a caracterização do falso positivo, falso negativo, verdadeiramente positivo e negativo foram realizados os cálculos de sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança positiva e negativa, prevalência da doença e valor preditivos negativos e positivos para cada conjunto (uma variável ou associação de duas variáveis) comparando com os outros dois conjuntos do Diagrama (**Quadro 8**).

Figura 10 - Diagrama de Venn com uma variável representando um conjunto



Legendas: $c\text{-ACT}$ = *childhood Asthma Control Test*; VEF_1 = Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; VEF_1/CVF = razão do VEF_1 pela capacidade vital forçada.

Observação 1: 42 crianças em 100 crianças não tiveram critério para nenhuma das variáveis de desfecho.

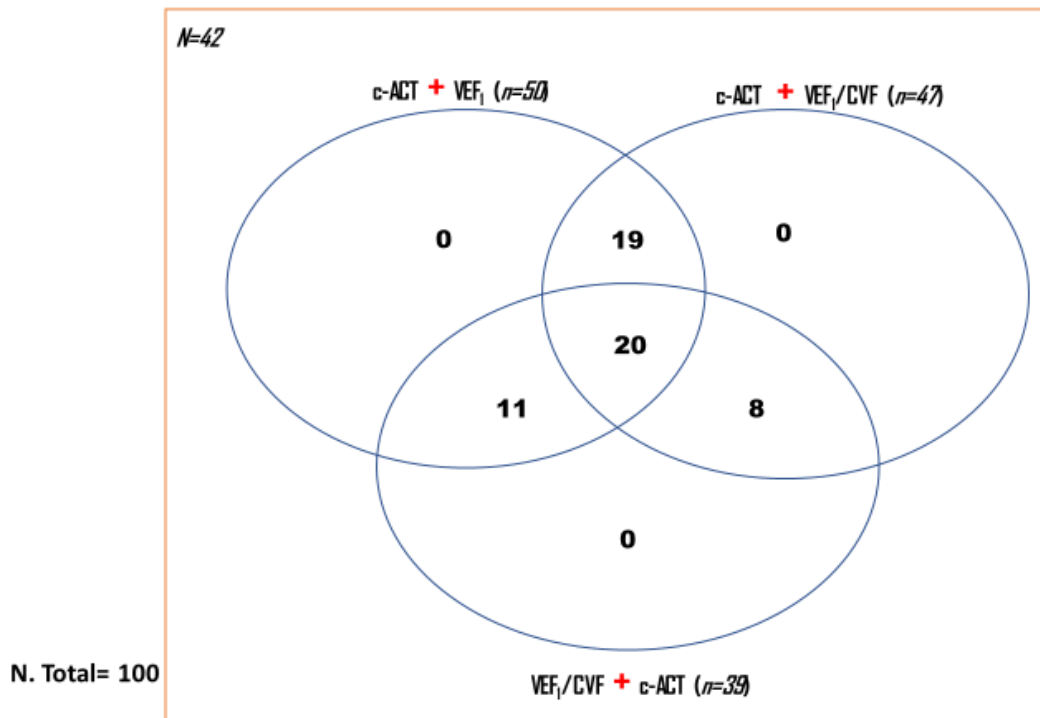
Observação 2: 5 crianças em 100 crianças preencheram todos os 3 critérios de desfecho.

Observação 3: 21 crianças (soma de todas as interseções) tinham no mínimo 2 critérios de desfecho preenchidos.

Observação 4: O $c\text{-ACT}$ apresenta o maior número isolado (19), quase o dobro do VEF_1 .

O IMC elevado (acima de 25) foi demonstrado em um número pequeno de pacientes asmáticos, total de 9, sendo 5 homens e 4 mulheres. Nesses, o $c\text{-ACT} \leq 19$ foi encontrado em 4 crianças, todas do sexo masculino, o VEF_1 pré-BD $< 80\%$ em 3 homens e 1 mulher, e o $VEF_1/CVF < 90\%$ em 2 homens e 1 mulher. Porém, 2 homens tinham os três critérios de não controle. Em outra visão de análise, das 5 crianças que preenchiam os 3 critérios, 2 eram homens. O índice de Kappa de $c\text{-ACT}$ com VEF_1 foi de 0,014 com intervalo de confiança (IC 95%) de -0,183-0,211. A concordância Kappa $c\text{-ACT}$ com VEF_1/CVF e do VEF_1 com VEF_1/CVF foi -0,010 (IC 95% -0,203 a 0,183) e 0,360 (IC 95% 0,158 a 0,563). Todas as concordâncias de Kappa para as variáveis analisadas foram de pobre a fraca.

Figura 11 - Diagrama de Venn com associação de duas variáveis representando um conjunto



Legendas: c-ACT= *childhood Asthma Control Test*; VEF₁= Volume Expiratório Forçado no 1º segundo;
VEF₁/CVF = razão do VEF₁ pela capacidade vital forçada.

Observação 1: 42 crianças em 100 crianças não tiveram critério para nenhuma das variáveis de desfecho.

Observação 2: Não houve nenhum número isolado, ou seja, sem interseção.

Quadro 8 - Análise dos conjuntos utilizando os dados do Diagrama de Venn

	c-ACT (≤ 19) vs (IT e VEF1%)	IT (<90%) vs (c-ACT e VEF1%)	VEF1 (<80%) vs (c-ACT e IT)
Sensibilidade % (IC 95%)	55 (31,53 - 76,94)	80 (56,34 - 94,27)	90 (68,30-98,77)
Especificidade % (IC 95%)	76,25 (65,42 - 65,05)	90 (81,24-95,58)	86,25 (76,73 - 92,93)
Razão de Verossimilhança positiva % (IC 95%)	2,32 (1,33 - 4,05)	8 (4,00 - 16,00)	6,55 (3,71 - 11,55)
Razão de Verossimilhança negativa % (IC 95%)	0,59 (0,36 - 0,97)	0,22 (0,09 - 0,54)	0,12 (0,03-0,43)
Prevalência da doença % (IC 95%)	20 (12,67 - 29,18)	20 (12,67 - 29,18)	20 (12,67 - 29,18)
Valor Preditivo positivo % (IC 95%)	36,67 (24,89 - 50,29)	66,67 (50,00 - 80,00)	62,01 (48,11 - 74,28)
Valor Preditivo negativo % (IC 95%)	87,14 (80,44 - 91,78)	94,74 (88,19 - 97,75)	97,18 (90,23-99,23)
	c-ACT+VEF1% vs (c-ACT+IT e VEF1%+IT)	c-ACT+IT vs (c-ACT+VEF1 e VEF1%+IT)	VEF1%+IT vs (c-ACT+IT e c- aCT+VEF1%)
Sensibilidade % (IC 95%)	86,21 (74,62-93,85)	81,03 (68,59-90,13)	67,24 (53,66-78,99)
Especificidade % (IC 95%)	100 (91,59-100)	100 (91,59-100)	100 (91,59-100)
Razão de Verossimilhança positiva % (IC 95%)			
Razão de Verossimilhança negativa % (IC 95%)	0,14 (0,07-0,26)	0,19 (0,11-0,32)	0,33 (0,23-0,47)
Prevalência da doença % (IC 95%)	58 (47,71-67,80)	58,00 (47,71-67,80)	58,00 (47,71-67,80)
Valor Preditivo positivo % (IC 95%)	100	100	100
Valor Preditivo negativo % (IC 95%)	84,00 (73,40-90,90)	79,25 (69,16-86,67)	68,85 (60,46-76,17)

Legendas: c-ACT= *childhood Asthma Control Test*; VEF1= Volume Expiratório Forçado no 1º segundo;
VEF1/CVF = razão do VEF1 pela capacidade vital forçada.

Após identificar a melhor associação de variável pela análise estatística de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo, foi realizada a comparação do c-ACT isoladamente com a variável c-ACT e VEF₁ (**Quadro 9** e **Figura 12**). Por análise exploratória, determinou-se que o ponto de corte para identificação de pacientes asmáticos foi ≤ 86 . Esse valor corresponde a soma do c-ACT e do VEF1% pré BD. Valores baixos correspondem a não controle da asma.

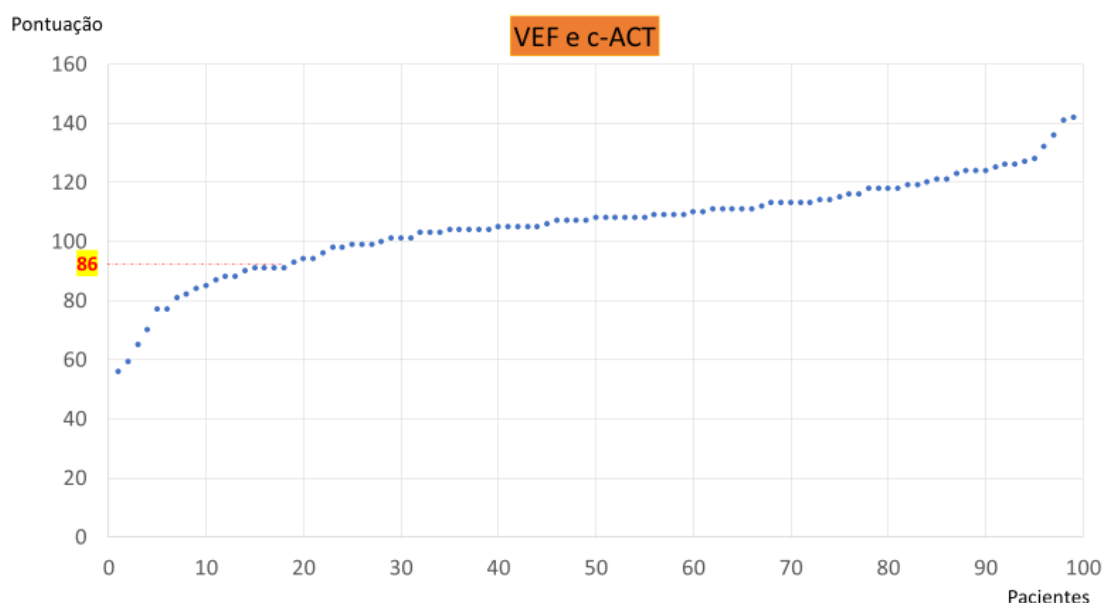
Quadro 9 - Análise estatística do c-ACT e VEF₁ versus o c-ACT

	c-ACT + VEF1% (≤ 86) vs (c-ACT ≤ 19)
Sensibilidade % (IC 95%)	100,00 (83,16-100,00)
Especificidade % (IC 95%)	97,50 (91,26- 99,70)
Razão de Verossimilhança positiva % (IC 95%)	40,00 10,18 – 157,18
Razão de Verossimilhança negativa % (IC 95%)	0,00
Prevalência da doença % (IC 95%)	20 (12,67 - 29,18)
Valor Preditivo positivo % (IC 95%)	90,91 (71,79 – 97,52)
Valor Preditivo negativo % (IC 95%)	100,00

Legendas: c-ACT= *childhood Asthma Control Test*; VEF₁= Volume Expiratório Forçado no 1º segundo;
VEF₁/CVF = razão do VEF₁ pela capacidade vital forçada.

O índice de Kappa de c-ACT e VEF₁ (valor de corte de ≤ 86) com c-ACT (≤ 19) foi de 0,175 com intervalo de confiança (IC 95%) de -0,009-0.59. A concordância de Kappa foi considerada pobre.

Figura 12 - Valor de corte de diagnóstico dos pacientes asmáticos



Legendas: c-ACT= *childhood Asthma Control Test*; VEF1= Volume Expiratório Forçado no 1º segundo;
 VEF1/CVF = razão do VEF1 pela capacidade vital forçada.

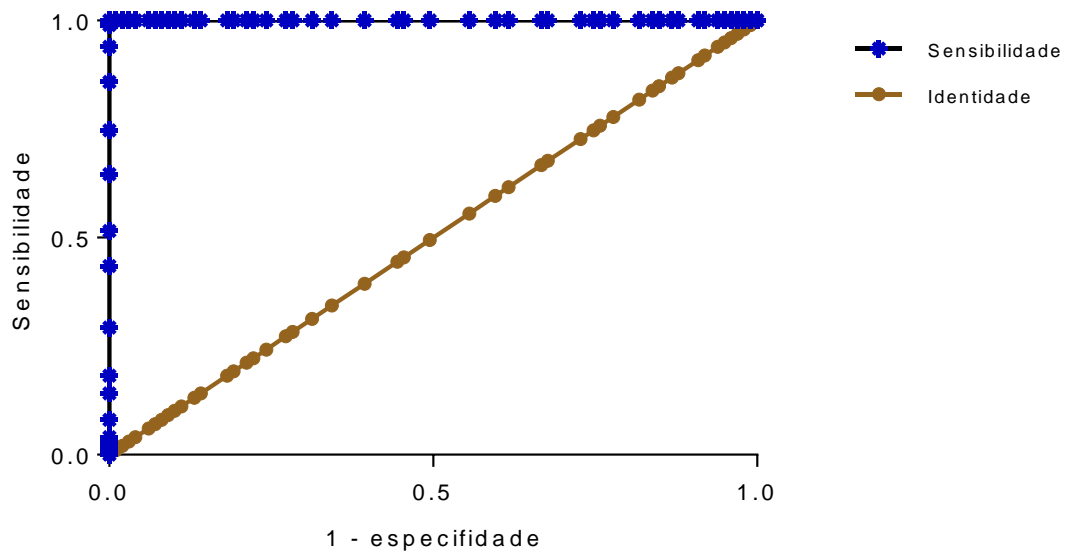
Observação 1: O valor ≤ 86 definiria o diagnóstico de asma não controlada e é superior ao c-ACT.

Observação 2: A figura representa os 100 pacientes listados horizontalmente e alinhados conforme o resultado da associação do c-ACT e VEF₁. Os valores > 86 não representam asma não-controlada.

As análises das correlações foram realizadas pelo teste não paramétrico de Spearman. As variáveis espirométricas obtiveram os melhores valores de correlação (r). Contudo, o c-ACT obteve uma correlação fraca com as variáveis espirométricas (**Quadro 10**). Isso expressa análises diferentes que não se correlacionam adequadamente.

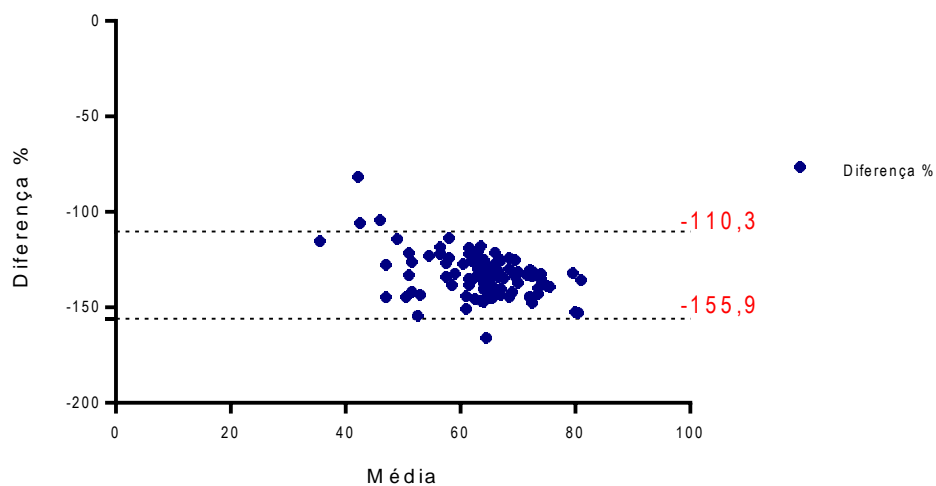
Foram realizadas duas análises: a curva ROC, que é um método gráfico e que permite estudar a variação da sensibilidade e especificidade, para diferentes valores de corte (**Figura 13**). Na curva ROC, encontrou-se um valor de corte de ≤ 86 pontos, com 100% de sensibilidade (IC95% 96,34% – 100%) e especificidade 89,90 (IC 95% 82,21%-95,05%). A outra análise foi pelo Método de Bland-Altman, que descreve a concordância entre dois métodos, considerando variáveis de natureza quantitativa (**Figura 14**).

Figura 13 - Curva ROC da análise c-ACT e VEF₁ com c-ACT



Observação: A curva ROC demonstra altíssima sensibilidade e especificidade

Figura 14 - Método de Bland-Altman da análise c-ACT e VEF₁ com c-ACT



Observação 1: Os limites de concordância a 95% foram -155,9 a -110,3.

Observação 2: O método de Bland-Altman permite identificar somente 4 pacientes foram do limite de concordância em 100 pacientes asmáticos.

Observação 3: A fórmula do método foi: $Diferença \% = (c.ACT - VEF_1 e c.ACT) / média * 100$

Quadro 10 - Correlação entre os dados demográficos, espirométricos e o c-ACT

	Id	P	Est	IMC	CVF pré (%)	CV F Pré (L)	CV F pós (%)	CV F pós (L)	VE F ₁ pré (%)	VE F ₁ pré (L)	VE F ₁ pós (%)	VE F ₁ pós (L)	IT pré (%)	IT pré (L)	IT pós (%)	IT pós (L)	FEF pré (%)	FEF pré (L/m in)	FEF pós (%)	FEF pós (L/m in)	c-ACT
Id		0,6	0,74	0,25	0,15	0,66	0,11	0,62	0,06	0,64	0,02	0,62	0,01	0,04	0,12	0,12	0,12	0,47	0,05	0,42	-0,12
P	0,61		0,81	0,80	0,10	0,67	0,15	0,67	0,03	0,67	-0,08	0,63	0,08	0,00	-0,03	-0,06	0,15	0,51	0,09	0,46	-0,08
Est	0,74	0,81		0,36	0,10	0,81	0,08	0,78	0,00	0,80	-0,12	0,76	0,11	0,01	-0,00	-0,04	0,09	0,59	0,02	0,56	-0,04
IMC	0,25	0,80	0,36		0,06	0,32	0,15	0,32	0,00	0,29	-0,05	0,26	-0,04	-0,07	-0,00	-0,09	0,08	0,19	0,06	0,16	-0,05
CVF pré (%)	0,15	0,10	0,10	0,06		0,57	0,84	0,50	0,76	0,53	0,70	0,49	0,02	-0,04	0,03	0,03	0,24	0,35	0,27	0,34	-0,06
CVF pré (L)	0,66	0,67	0,81	0,32	0,57		0,49	0,91	0,37	0,92	0,25	0,87	0,05	-0,06	0,00	-0,09	0,19	0,66	0,17	0,65	-0,09
CVF pós (%)	0,11	0,15	0,08	0,15	0,84	0,49		0,59	0,69	0,45	0,73	0,53	0,04	0,01	0,05	0,13	0,27	0,33	0,28	0,32	-0,09
CVF pós (L)	0,62	0,67	0,78	0,32	0,50	0,91	0,59		0,34	0,85	0,31	0,93	0,05	-0,06	0,04	-0,13	0,18	0,61	0,18	0,63	-0,14
VEF ₁ pré (%)	0,08	0,03	0,00	0,00	0,76	0,37	0,69	0,34		0,53	0,77	0,42	0,46	0,47	0,25	0,24	0,71	0,61	0,53	0,44	-0,00
VEF ₁ pré (L)	0,64	0,67	0,80	0,29	0,53	0,92	0,45	0,85	0,53		0,32	0,88	0,34	0,25	0,16	0,09	0,45	0,84	0,32	0,74	-0,09
VEF ₁ pós (%)	0,02	-0,08	-0,12	-0,05	0,70	0,25	0,73	0,31	0,77	0,32		0,46	0,29	0,20	0,39	0,35	0,48	0,37	0,64	0,49	0,02
VEF ₁ pós (L)	0,62	0,63	0,76	0,262	0,49	0,87	0,53	0,93	0,42	0,88	0,46		0,17	0,07	0,20	0,13	0,33	0,71	0,41	0,81	-0,13
IT pré (%)	0,01	0,08	0,11	-0,04	0,02	0,05	0,04	0,05	0,46	0,34	0,22	0,17		0,90	0,55	0,49	0,65	0,69	0,34	0,36	-0,03
IT Pré (L)	-0,04	0,00	0,01	-0,07	-0,04	0,06	0,01	0,06	0,47	0,25	0,20	0,07	0,90		0,46	0,50	0,74	0,61	0,39	0,30	-0,01
IT pós (%)	0,12	0,03	-0,00	0,07	0,03	0,00	0,05	0,04	0,25	0,16	0,39	0,20	0,55	0,46		0,90	0,38	0,36	0,60	0,53	0,04
IT pós (L)	0,12	0,06	-0,04	0,09	-0,08	0,09	0,13	0,13	0,24	0,09	0,35	0,13	0,49	0,50	0,90		0,46	0,34	0,70	0,52	0,04
FEF pré (%)	0,12	0,15	0,09	0,08	0,24	0,19	0,27	0,18	0,71	0,45	0,48	0,33	0,65	0,74	0,38	0,46		0,74	0,71	0,57	-0,00
FEF pré (L/m in)	0,47	0,51	0,59	0,19	0,35	0,66	0,33	0,61	0,61	0,84	0,37	0,71	0,69	0,61	0,36	0,34	0,74		0,51	0,77	-0,04
FEF 25-75 pós (%)	0,05	0,09	0,02	0,06	0,27	0,17	0,28	0,18	0,53	0,32	0,64	0,41	0,34	0,39	0,60	0,70	0,71	0,51		0,75	-0,08
FEF pós (L/m in)	0,42	0,46	0,56	0,16	0,34	0,65	0,32	0,63	0,44	0,747	0,49	0,81	0,36	0,30	0,56	0,52	0,57	0,77	0,75		-0,12
c-ACT	0,12	0,08	-0,04	0,05	-0,06	0,09	0,09	0,14	0,00	0,09	0,02	0,13	0,03	0,01	0,04	0,04	0,00	-0,04	-0,08	-0,12	

Legenda: Id= idade em anos; P = peso em Kg; Est = estatura em cm; IMC = índice massa corpórea em Kg/m²; pré= pré-broncodilatação; pós= pós-broncodilatação; VEF₁= Volume Expiratório Forçado no 1º segundo; CVF= capacidade vital forçada; VEF₁/CVF = razão do VEF₁ pela capacidade vital forçada; FEF = fluxo expiratório forçado médio (25-75%); c-ACT= *childhood Asthma Control Test*.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou a importância do uso diário de instrumentos como o questionário c-ACT e da espirometria na procura em se atingir o controle da asma. A avaliação de controle da asma sem estes instrumentos pode ser diferente entre profissionais de saúde e pacientes, levando as subestimações ou hiperestimações dos sintomas, que influenciarão diretamente no tratamento.³²

Usados de forma concomitante ou separados, estes instrumentos (c-ACT e a espirometria) visam então a análise dos sintomas pelos pacientes ou seus responsáveis, permitindo o ajuste da dose individual das medicações intercrise, evitando as crises agudas e suas consequências e devolvendo a qualidade de vida para os pacientes e familiares envolvidos com o dia-a-dia da doença.

As medidas dos índices da função pulmonar como VEF₁ e VEF₁/CVF são parte integrantes da avaliação de obstrução das vias aéreas, gravidade, controle e resposta ao tratamento proposto. A espirometria era considerada o exame padrão-ouro, quando se falava de asma. Porém, o *Global Initiative for Asthma* (GINA)³ e o *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP)⁴⁷ estimulam o uso de métodos qualitativos, para identificar o controle da asma. No presente estudo, a identificação de asma não controlada utilizando o VEF₁ de forma isolada, obteve-se uma sensibilidade de 90%, especificidade de 86,25%; e a razão VEF₁/CVF, quando estudado isoladamente, apresentou uma sensibilidade de 80% e especificidade de 90%. Esses números fortalecem o papel da espirometria e fazem nos refletir que ela não pode ser esquecida como método de relevância no acompanhamento de crianças asmáticas.

O c-ACT foi validado em diferentes países do mundo, como no Brasil, e é descrito como uma ferramenta de aplicação rápida, simples e de baixo custo podendo ser utilizada em qualquer nível de atenção à saúde e por qualquer profissional, desde que treinado. Desenvolvido por Liu e colaboradores⁴⁸ em 2007, tem como objetivo principal criar uma linguagem universal para pacientes e seus familiares no que diz respeito aos sintomas relacionados a asma e dividir os indivíduos em controlados (>20) e não controlados (≤ 19) através de escores obtidos a partir de sete perguntas respondidas por crianças na faixa etária de 4 a 11 anos e seus responsáveis.

Publicações anteriores^{49,50,51} e a de Liu e colaboradores⁴⁸ mostraram que existe fraca correlação entre os sintomas reportados por pacientes e aqueles descritos por seus cuidadores.

Além do mais, Lara e colaboradores,⁵¹ em seu estudo avaliando crianças latino-americanas e a descrição de sintomas relacionados ao exercício, relata que os sintomas observados pelas crianças e por seus responsáveis não são os mesmos e que os sintomas descritos por aquele grupo parecem ter uma melhor correlação do que os citados por estes.

Deve-se considerar as características culturais e econômicas de cada população a fim de se chegar ao escore exato para caracterizar o não controle, através do cACT. Enquanto países como França, Alemanha, Itália e Reino Unido utilizam o escore convencional estipulado pelo c-ACT, outras países utilizam um ponto de corte maior para definição de não controlados.⁵² Shi e colaboradores⁵² em um estudo comparando crianças mexicanas e de outras etnias, incluindo brancos, negros e asiáticas, concluiu que nas crianças descendentes de mexicanas, escores menores ou igual a 19 tinham alta especificidade e baixa sensibilidade na identificação de pacientes não controlados. Nestas crianças, escores menores ou igual a 22 foram considerados o ponto de corte ideal para identificação de pacientes não controlados, pois alcançou níveis elevados de sensibilidade e especificidade. Nas outras etnias, o ponto de corte estabelecido para não controlados foi menor ou igual a 20, ficando muito próximo do escore proposto por Liu e colaboradores⁴⁸, pois a maior parte dos participantes deste grupo era formada de brancos.⁵² O presente estudo considerou os valores estabelecidos no questionário já validado: menor ou igual a 19 para não controlados e maior que 20 para controlados, respectivamente 30 e 70 crianças.

Quando utilizado de forma isolada para avaliar controle de asma, o c-ACT neste estudo atingiu uma sensibilidade de 55% e especificidade de 76,25%. Estudos como o de Chalise e colaboradores⁵³ com o mesmo ponto de corte para controle, obteve resultados significativos, com sensibilidade de 98,5%, especificidade de 89,1%. Liu e colaboradores⁴⁸ encontraram, em seu estudo, valores mais baixos de sensibilidade e especificidade (74% e 68% respectivamente), assim como Schatz e colaboradores⁵⁴ que encontraram valores de 71% para ambas as variáveis. Os estudos descritos demonstram que o c-ACT é uma ferramenta de grande valia para classificação de controle em pacientes asmáticos, principalmente em situações onde a espirometria não possa ser realizada ou não se encontra disponível.⁵⁴

Quando se compara a concordância entre o c-ACT e o VEF₁, entre os diversos estudos⁵⁵⁻⁵⁸ que descrevem o assunto, a grande maioria deles conclui uma fraca concordância entre os dois parâmetros analisados. Isso foi também visto nesse trabalho, pois o índice de correlação se aproxima do zero. Logo, são medidas diferentes do mesmo fenômeno que é a asma não compensada, o que nos possibilita a pensar como instrumentos de complementariedade.

No ano de 2008, Chen e colaboradores⁵⁵ confirmou a eficácia e a confiabilidade da versão chinesa do c-ACT, quando de usado como único critério. Eles também demonstraram a fraca correlação quando comparado ao VEF₁.⁵⁶ Isozaki e colaboradores⁵⁷ relataram a existência de uma fraca correlação entre c-ACT e o VEF₁ no estudo com 154 crianças asmáticas, no que diz respeito ao controle de asma.⁵⁸ Leung e colaboradores⁵⁹ estudaram 113 crianças chinesas asmáticas na faixa etária de 4 a 11 anos de idade e compararam diversos instrumentos de avaliação de controle da doença, concluindo que existem diferentes níveis de correlação entre o c-ACT e o VEF₁, dependendo do nível de controle em que o paciente se encontra.⁵⁸ Ito e colaboradores⁶⁰ encontraram correlação entre c-ACT e VEF₁ porém, para que isso realmente ocorresse, o ponto de corte do c-ACT para pacientes controlados foi aumentado para 23 ($r=0,317$; $p<0,001$) e, a partir daí, conseguiu obter uma melhor correlação entre os dois instrumentos.⁵⁶ Em nosso estudo, quando os parâmetros foram analisados de forma isolada, 30 crianças foram consideradas não controladas pelo c-ACT (escore ≤ 19) e 29 crianças pelo VEF₁ ($<80\%$), porém apenas 05 foram realmente consideradas não controladas, quando analisamos as duas variáveis juntas, o que demonstra uma fraca concordância para se definir controle, quando se compara os dois instrumentos.

Em relação aos dados antropométricos correlacionados com a asma na infância, sabe-se que geralmente é uma doença que atinge mais crianças do sexo masculino e que a grande maioria tem seu IMC aumentado.⁶¹ No presente estudo, 52% eram do sexo masculino e o IMC encontrado foi de 56,86% para baixo peso, 33,33 % para eutróficos e 9,81% para sobrepeso e obesidade.

Revisões como a de Lipsberga e Kazok⁶¹ avaliaram dados antropométricos como altura, peso, IMC e parâmetros nutricionais de crianças asmáticas em 46 estudos dentre os anos de 2003 a 2014. A gravidade e o início precoce da doença, bem como o tratamento com corticoides inalatórios em dose elevadas e por tempo prolongado influenciava de forma negativa na estatura de crianças com asma. Nestas crianças também ocorreu diminuição da massa magra e o aumento da gordura corporal ocasionando um IMC alto quando comparado com IMC de crianças saudáveis.⁶¹

Desde a década de 80 que se estabelece o impacto da asma sobre o IMC, porém não se tem um consenso sobre seu aumento ou sua diminuição. Uma revisão realizada por Scepanovic e colaboradores⁶² em 2013 afirma que um número significativo de crianças com asma são igualmente de baixo peso e sobrepeso, quando comparadas com crianças saudáveis. Os resultados obtidos considerando a população estudada de crianças com asma e crianças

saudáveis mostraram que a maioria era eutrófica e os parâmetros estatísticos de IMC do grupo caso e do grupo controle não diferiram mutuamente.⁶²

Já o estudo publicado por Holguin e colaboradores⁶³ em 2011 sugeriu que crianças obesas com asma estavam mais sujeitas a terem diminuição de sua qualidade de vida por apresentarem mais tosse, sibilância, sintomas noturnos, dispneia e serem mais secretivas quando comparadas com crianças com IMC normal ou até com sobrepeso. Também são mais propensas a apresentarem exacerbações agudas da doença com mais frequência com necessidade do uso de corticóides orais, além de idas à emergências, admissões em unidades de tratamento intensivo (UTI) e uso de ventilação mecânica. Nestas crianças, os parâmetros espirométricos também se encontraram alterados se observou uma maior dificuldade em atingir os níveis de controle da asma com baixas doses de corticóides inalatórios pela associação de obesidade e da síndrome metabólica, intensificando o estado inflamatório e dificultando a ação dos medicamentos usados para controle da doença.⁶¹

Lang e colaboradores⁶⁴ realizaram um estudo transversal com coleta de dados no período de 2001 a 2010, envolvendo mais de 10.000 crianças com diagnóstico de asma no estado da Flórida com o objetivo de demonstrar correlação entre os extremos de IMC e gravidade de asma, risco de exacerbação, alteração de parâmetros espirométricos e níveis de controle atingidos com as medicações inalatórias. Das crianças envolvidas, 2,5% eram baixo peso e 26,2% eram obesas. Apesar do número menor de crianças asmáticas com baixo peso ele foi de extrema significância pela conclusão de que crianças com baixo peso, assim como as obesas, apresentam alterações significativamente maiores nos parâmetros espirométricos, quando comparadas a crianças eutróficas. Ambos os status pioram os fenótipos da asma, porém de diferentes maneiras: enquanto crianças com baixo peso apresentam diminuições importantes da CVF, crianças obesas experimentam obstruções ao fluxo de ar mais graves, tendo asma mais graves.⁶⁴ Há uma importante diferença do grupo de asmático desse estudo com os estudos que relacionam a asma e obesidade. Como a população estudada no nosso trabalho com sobrepeso e simultaneamente asmática foi pequena não se consegue estabelecer esses dados citados na literatura. Outro aspecto, de dúvida desse estudo é a presença de redução de CVF em crianças, fato infrequente, mesmo em adultos com obesidades grau II à obesidade mórbida.⁶⁵

Como visto anteriormente, a partir de revisões sistemáticas da literatura, quando se correlaciona asma e IMC, encontram-se estudos para ambos os extremos de IMC, mencionando a importância de cada um deles quando se analisa as alterações da doença. No presente estudo, o número de crianças de baixo peso ultrapassou as obesas, talvez por se tratar

de um estudo em um país subdesenvolvido, onde a maioria das crianças estudadas vive em condições de moradia e higiene precárias e com pais ou responsáveis sem um emprego fixo, com dificuldade de suprir refeições com características nutricionais adequadas para seus filhos.

Quanto ao gênero, a grande maioria dos estudos afirma uma maior prevalência de asma em crianças do sexo masculino sobre o sexo feminino antes da puberdade sendo que, durante ou após a mesma, esta relação acaba se invertendo por interferências hormonais importantes. A quase uma década atrás, essas informações já eram definidas por Almquist e colaboradores⁶⁶ que concluíram que sintomas como sibilância e asma são mais prevalentes em meninos do que em meninas. Na adolescência existe uma mudança neste padrão e quadros iniciais de sibilância são mais prevalentes nas mulheres que nos homens. Neste mesmo contexto, a asma tende a ser mais severa além de ser mais subdiagnosticada e consequentemente mais subtratada em mulheres adolescentes.⁶⁶ Estudos mais recentes como o de Sarkar e colaboradores⁶⁷ também relatam um maior número de asmáticos no gênero masculino, provavelmente devido a maior labilidade brônquica encontrada e por apresentarem vias aéreas de menor calibre.

No presente estudo, apesar da pequena diferença em relação a prevalência de asma encontrada no gênero masculino quando comparado ao feminino (52% *versus* 48% respectivamente), ainda assim prevaleceu um número maior de meninos com asma.

A asma é uma doença de elevada prevalência entre adultos e crianças de todo o mundo³, que atinge diretamente a qualidade de vida de pacientes e seus familiares e que gera elevados custos para saúde pública pois, a sua falta de controle, proporciona visitas frequentes as emergências e hospitalizações. Portanto, deve-se sempre utilizar ferramentas que possam ajudar no aprimoramento e conhecimento da doença.

Desde os remotos tempos se ouve falar de asma; na idade moderna o médico, químico e fisiologista belga Jan Baptista van Helmont afirmou que a asma tinha origem nos canais dos pulmões.⁶⁸ Bernardino Ramazzini, considerado o pai da medicina do esporte, salientou a existência de uma associação entre asma e o pó orgânico e descreveu a asma induzida pelo exercício.⁶⁸ Em 1886, foi proposta a relação entre asma e rinite alérgica e em 1905 propôs-se pela primeira vez o uso de epinefrina para tratamento de asma.⁶⁸ Entre as décadas de 30 a 50 a asma foi considerada uma doença psicossomática⁶⁸ sendo o tratamento da depressão de especial importância para os indivíduos com esta patologia. Enquanto doença inflamatória, a asma só foi plenamente reconhecida por volta da década de 60. O tratamento com corticosteróides orais foi iniciado na década de 50 e em 1956 foi introduzido para uso clínico

o primeiro inalador pressurizado doseável. Na década seguinte, generalizou-se o uso de corticosteróides inalatórios e agonistas beta2 seletivos de curta duração.⁶⁸

Como forma de acompanhamento da doença, a fim de se atingir o controle da mesma, é preconizado a realização de espirometria pelo GINA³. Valores como VEF₁ e a razão VEF₁/CVF são de extrema importância para a definição de gravidade e de padrão obstrutivo da asma, quando estudados de forma isolada. O próprio questionário c-ACT, quando utilizado sozinho ou associado ao parâmetro espirométrico de VEF₁, já foi estudado por autores como descrito anteriormente.⁵⁵⁻⁵⁸ O que nos resta saber é se esses dados, quando utilizados em conjunto, também têm alguma validade quando se trata de controle da doença.

Em nosso estudo resolvemos apresentar, além dos valores já descritos na literatura, uma análise de associação dos dois parâmetros: um funcional e um questionário, e expressá-lo com um valor de corte. O c-ACT e o VEF₁% pré-BD foram as variáveis de desfecho mais importantes e, quando associados, foram comparados com o c-ACT. O valor ≤ 86 teve um valor preditivo negativo de 100%. Ou seja, valores superiores a esse não devem indicar quadros não-controlados de asma. Utilizando a Teoria dos Conjuntos⁶⁹, com a lógica de sensibilidade e especificidade e valores preditivos negativo e positivo, conseguiu-se desenvolver e encontrar numericamente algo que possa auxiliar o médico na sua conduta terapêutica. Quarenta e sete crianças eram não-controladas se usássemos somente os valores de interseção dos conjuntos, enquanto que se optássemos pelos valores de cada variável isoladamente, teríamos 30 com o c-ACT, 29 com o VEF₁ e 24 com o VEF₁/CVF. Essa talvez seja a melhor foto do trabalho, o c-ACT identifica poucos pacientes.

Assim, consideramos adequada a hipótese de que se usarmos duas variáveis associadas (c-ACT e VEF₁), esse novo dado poderá auxiliar no acompanhamento e na definição terapêutica. Sugerimos que a espirometria deva ser acolhida como instrumento de acompanhamento, e não só de graduação de gravidade, em crianças asmáticas.

CONCLUSÕES

A asma é uma doença poligênica e com múltiplos fenótipos. Isso acaba por dificultar as correlações entre os índices espirométricos, c-ACT e dados demográficos de forma significativa. Na população pediátrica, a definição de asma controlada ou não-controlada se faz utilizando preferencialmente questionários quantitativos. Esse estudo se propôs a demonstrar que existe um número importante de pacientes não-controlados que apresentam o c-ACT dentro da pontuação considerada controlada. Para conseguir identificar essas crianças, o c-ACT é insuficiente, considerando o ponto de corte do diagnóstico atual. As concordâncias entre as variáveis de desfecho foram fracas ou pobres. Assim, foi necessário utilizar a associação de uma variável funcional espirométrica (VEF_1 pré-BD %) com a pontuação c-ACT. Estes dados somados permitiram incorporar um número maior de crianças que foram consideradas como controladas. O valor ≤ 86 pontos possuiu uma sensibilidade de 100%, especificidade de 97,50% e valor preditivo negativo de 100%. Sugerimos aos serviços de pneumologia pediátrica a realização da espirometria no mesmo dia da aplicação do questionário c-ACT, e que esse valor encontrado possa ser incorporado no laudo para reduzir o risco de retirada precoce de medicamentos, comorbidades e mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Sawacki G et al. Asthma in children younger than 12 years: Initial evaluation and diagnosis. Boston: Harvard Medical School. [updated 2017 Jan 04; accessed 2017 Jul 03]. Available from: <<https://www.uptodate.com/contents/asthma-in-children-younger-than-12-years-initiating-therapy-and-monitoring-control>>.
2. Solé D, Arauda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America- short review. *Asthma Res Pract.* 2017;3(4):1-6.
3. Global Initiative for Asthma (GINA) [homepage on the internet]. Bethesda: NHLBI/WHO; c2011 [updated 2015 Aug; accessed 2017 Jul 03]. Available from: www.ginasthma.com
4. Stirbulov R, Bernd LAG, Solé D. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2006;29(5):222-245.
5. Hesselmar B, Saalman R, Wennergren G, Amark M, Wold AE, Adlerberth I et al. An index to predict asthma in wheezing young children produced promising initial results. *Acta Paediatr.* 2017;106(9):1532-1533.
6. Firmida MC. Abordagem clínica de lactentes sibilantes. *Pulmão RJ.* 2013;22(3):3-8.
7. de Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, Rizzo JA, Silva AR, Bianca AC. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev Saude Publica.* 2016;50:15.
8. Sorio GN. O aleitamento materno e o desenvolvimento de asma infantil. *Revista Brasileira de Iniciação Científica.* 2016;3(5):126-140.
9. Lopes AJ, Jansen JM. Diagnóstico e acompanhamento funcional da asma brônquica. *Revista HUPE.* Rio de Janeiro, 2008;7(2):58-62.
10. Pawankar R. Current perspectives on airway inflammation and remodelling asthma and allergic rhinitis. *Bras J Allergy Immunol.* 2013;1(5):243-52.
11. *Epidemiologia da Asma.* Belo Horizonte: Fac Med UFMG. [cited 2016 Aug 08]. Available from <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/3637?show=full>
12. Fernandes AG, Machado CS, Machado AS, Cruz AA. Risk factors for death from asthma. *Bras J Allergy Immunol.* 2013;1(3):143-8.
13. Portal Brasil. Asma atinge 6,4 milhões de brasileiros. Brasília: Ministério da Saúde. [updated 2015 Jan 24; accessed 2017 Jun 21]. Available from: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/01/asma-atinge-6-4-milhoes-de-brasileiros>
14. Ishmael FT. The inflammatory response in the pathogenesis of asthma. *J Am Osteopath Assoc.* 2011;111(11:7):11-17.
15. Silva EC, Dias GA. Síndromes ventilatórias obstrutivas. *Revista HUPE,* Rio de Janeiro, 2013;12(2):31-40.
16. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children:the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax.* 2011;56(11):835-838.
17. Melo KM, Carvalho BT. T regulatory cell: mechanism of action and function in human diseases. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2009;32(5):184-188.
18. Souza, AW. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. *Rev Bras Reumatol [online].* 2010;6(50):665-679.

19. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18(5):716-725.
20. Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: current definition. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013 Dec;26(6):710-715.
21. Fatuch MO, Filho NA. Relationship between obesity and asthma. *Rev Bras Immunopatol.* 2005;28(2):84-88.
22. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol.* 2012;38(2):S1-S46.
23. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo de Asma. *J Bras Pneumol.* 2006;29(5):224-242.
24. Pereira CA. Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(3):1-82.
25. Trindade AM, Sousa TL, Albuquerque AL. A interpretação da espirometria na prática pneumológica: até onde avançar com o uso dos seus parâmetros? *Pulmão RJ.* 2015;24(11):3-7.
26. Tavares B. Exames complementares no diagnóstico de asma grave. *Ver Bras Alerg Immunopatol.* 2006;29(3):117-122.
27. Solé D, Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(11):114-125.
28. Weiss ST. Asthma in earlylife: is the hygiene hypothesis correct? *J Pediatr.* 2008;84(6):475-476.
29. Nunes IC. Hipótese de higiene: persistir é preciso! *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2011;2(34):31-32.
30. Solé D, Nunes IC, Rizzo MC, Naspitz CK. Asthma in children: classification and treatment. *J Pediatr.* 1998;74(1):S48-S58.
31. Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PL, Carlsen KH, Eber E, Frischer T et al. Monitoring asthma in children. *Eur Resp J.* 2015;45(4):906-925.
32. Leite M, Ponte EV, Petroni J, Junior AO, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):756-763.
33. Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Mattiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood Asthma Control Test (c-ACT). *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(4):358-363.
34. Vidal PV, Martiello R, Jones MH. Espirometria em pré-escolares. *Pulmão RJ.* 2013;22(3):20-25.
35. Rodrigues JC, Cardieri JM, Bussamra MH, Nakaie CM, Almeida MB, da Silva Filho LV et al. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol.* 2002;28(3):S207-S221.
36. Wandalsen FG. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes com asma. *Gaz Med Bahia.* 2008;78(2):S117-S121.
37. Pereira CA. Bases e aplicações clínicas dos testes de função pulmonar. *Rev. Bras. Med. Trab.* 2004;2(4):317-330.

38. Ladoski V, Andrade RT, Loureiro NG, Botelho MA. Comparação entre os valores teóricos para alguns dados espirométricos em crianças determinados pelas equações de Mallozi e de Polgar. *J Bras Pneumol.* 2002;28(3):125-130.
39. Hsu KH, Jenkins DE, Hsi BP, Bourhofer E, Thompson V, Tanakawa N, et al. Ventilatory function of normal children and young adults- Mexican-American, white and black. I. Spirometry. *J Pediatr.* 1979;95(1):14-23.
40. Melo Jr HT. Valores de referência para espirometria em crianças de 6 a 12 anos da cidade de Porto Alegre (RS), Brasil. (Mestrado em Pediatria). Porto Alegre: PUCRS;2007.
41. Kleinman LI. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. *Am J Dis Child.* 1971;122(1):91.
42. Mallozi MC. Valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo. 1995. 124 f. (Tese Doutorado em Pediatria) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1995.
43. Polgar C, Wong TR. The functional development of the respiratory system. *Rev Resp Dis.* 1979;120(3):625-695.
44. Gardner RM, et al. Standardization of spirometry. *J. Occup. Med.* 1998;30(3):272-273.
45. American Thoracic Society- Medical section of the American Lung Association. Lung function testing: selection of reference value and interpretative strategies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;144:1202-1218.
46. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the internet accessed 2017 Nov 22]. Available from: https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/criancas_adolescentes/defaulttab.shtm
47. National Institutes of Health, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of Asthma. Bethesda, MD. National Heart Lung and Blood Institute; 2007.
48. Liu AH, Zeiger R, Sarkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S et al. Development and cross-sectional validation of the childhood asthma control test. *J Allergy Clin Immunol.* April 2007;4(119):817-825.
49. Fritz GK, Overholser JC. Patterns of response to childhood asthma. *Psychosom Med.* 1989;51:345-355.
50. Townsend M, Feeny DH, Guyatt GH, Furlon WI, Seip AE, Dolovich J. Evaluation of the burden of illness for pediatric asthmatic patients and their parents. *Ann Allergy.* 1991;67:403-408.
51. Lara M, Duan N, Sherbourne C, Lewis M, Landon C, Halfon N, Brook RH. Differences between child and parents reports of symptoms among Latino children with asthma. *Pediatrics.* 1998;102(6):E68.
52. Shi Y, Tatavoosian AV, Aledia AS, George SC, Galant SP. Cut points for asthma control test in Mexican children in Orange County, California. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109(2):108-113.
53. Chalise SP, Bhatta NK, Singh RR, Prasad MS, Pondel P. Assessment of control of bronchial asthma in children using Childhood Asthma Control Test. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2014;56(2):75-78.

54. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Asthma Control Test: reability, validity and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialist. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):549-556.
55. Chen HH, Wang JY, Jan RL, Liu YH, Liu LF. Reliability and validity of Childhood Asthma Control test in a population of Test in a population of Chinese asthmatic children. *Qual Life Res.* 2008;17(4):585-593.
56. Lee M.-S, Kao J.-K, Lee C.-H, Chiu H.-Y, Tseng Y.-C, Lin L.-M. Correlation between pulmonary function and Childhood Asthma Control Test results in 5-11 years-old children with asthma. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(3):218-224.
57. Isozaki A, Kawano Y, Sloda T, Yamaide A, Ogawa N, Noma T, Kawano T, Nakamura Y. The comparison of the Japanese Pediatric Asthma Control Test (JPAC) with the Childhood Asthma Control Test (c-ACT) based on respiratory function and fractional exhaled nitric oxide (FeNO). *Arerugi.* 2009;58(6):648-656.
58. Waibol V, Ulmer H, Horak E. Assessing Asthma Control: Symptoms score, GINA levels of asthma control, lung function and exhaled nitric oxide. *Pediatric Pulmonol.* 2012;47(2):113-118.
59. Leung TF, Ko FW, Sy HY, Wong E, Li CY, Yung E, Hui DS, Wong GW, Lai CK. Identifying uncontrolled asthma in young children: clinical scores or objectives variables? *J Asthma.* 2009;46(2):130-135.
60. Ito Y, Adachi Y, Itazawa T, Okabe Y, Adachi YS, Higuchi O, Katsunuma T, Miyawaki T. Association between the results of the childhood asthma control test and objectives parameters in asthmatic children. *J Asthma.* 2011;48(10):1076-1080.
61. Lipsberga G, Kazoka D. Review of different anthropometric and nutritional measurements in children with bronchial asthma. *Papers on Anthropology XXIV/1.* 2015;1(24):107-119.
62. Scepanovic A, Petrovic A, Bozic-Krstic V. Nutritional status (BMI) in children suffering from asthma. *Arch Biol Sci.* 2013;3(65):1157-1162.
63. Holguin F, Blecher ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1486-1493.
64. Lang JE, Hossain J, Swith K, Lima JJ. Asthma severity, exacerbation risk and controller treatment burden in underweight and obese children. *Journal of Asthma.* 2012;49(5):456-463.
65. Godfrey MS, Jankowich MD. The Vital Capacity Is Vital: Epidemiology and Clinical Significance of the Restrictive Spirometry Pattern. *Chest.* 2016;149(1):238-251.
66. Almqvist C, Worm M, Leynaert B, working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy.* 2008;63(1):47-57.
67. Sarkar S, Mumu SJ, Mia MS, Flora MS, Hafez MA. Prevalence of bronchial asthma among secondary school student in Dhaka city. *Bangladesh Medical Journal.* 2012;1(41):28-31.
68. Wikipedia. Asma. [homepage on the internet accessed 2017 Aug 20]. Available from :<https://pt.wikipedia.org/wiki/Asma>

69. Ruskey F, Savage CD, Wagon S. The Search for Simple Symmetric Venn Diagrams. Notices of the MAS. 2006;53(11):1304-1311.

ANEXO - Comitê de Ética em Pesquisa

Número e iniciais do(a) paciente: _____/_____

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo: Asma e monitoramento de gravidade:

O uso do teste de controle da asma e da espirometria em crianças asmáticas

Coordenadores: Dr. Flávia Dias, Dra. Monica Firmida e Dr. Rogério Lopes Rufino Alves**Endereço:** Disciplina de Pneumologia – Boulevard 28 de Setembro 77 – 2º andar – Rio de Janeiro – RJ**Contato Serviço de Pneumologia:** 2868-8248 (email: pneumo.uerj@gmail.com)**Contato Comitê de Ética em Pesquisa:** 2868-8253 (email:cephupe@uerj.br)**INTRODUÇÃO E CONVITE PARA PARTICIPAR:**

O(A) Sr.(a) Responsável está sendo convidado(a) para participar de uma pesquisa. Antes de concordar em participar desta pesquisa, é importante que o Sr.(a) leia e entenda a explicação. Esta declaração cita o objetivo, o exame, benefícios, riscos, desconfortos e cuidados associados com a pesquisa. Como também descreve o seu direito de sair da pesquisa a qualquer momento.

OBJETIVO DO ESTUDO:

O objetivo deste estudo é estudar o controle clínico da asma por questionário e pelo teste do sopro de ar (espirometria).

CONSULTAS E EXAMES DO ESTUDO:

Haverá um período de seleção e um período de realização dos exames.

Depois que o Sr (a) concordar em participar e assinar este termo de consentimento livre e esclarecido como responsável pela criança, serão feitos os seguintes exames:

- Exames de rotina, como exame físico e história médica;
- Preenchimento de alguns questionários;
- Provas de Função Respiratória (espirometria);

As Provas de Função Respiratórias serão feitas na Disciplina de Pneumologia. A criança respirará em um aparelho chamado espirógrafo. Esse exame faz parte do exame necessário para o diagnóstico e acompanhamento da asma.

SUAS RESPONSABILIDADES:

- O (A) Sr.(a) Responsável deverá informar ao médico do estudo sobre quaisquer medicamentos que o seu filho esteja tomando.

RISCOS RELACIONADOS AO ESTUDO:

A Prova de Função Respiratória usa salbutamol (ou fenoterol), que é um remédio para dilatar os brônquios, que pode eventualmente acelerar os batimentos cardíacos e provocar tremor nas mãos. Caso esses efeitos do uso do medicamento (salbutamol ou fenoterol) aconteçam, eles são transitórios (pouco tempo) e autolimitado (cessam espontaneamente). A criança receberá todo o atendimento médico necessário para tais ocorrências.

BENEFÍCIOS:

O(A) Sr.(a) Responsável não obterá nenhum benefício direto ao participar desta pesquisa.

RESSARCIMENTO DE DESPESAS:

Não haverá nenhum tipo de compensação financeira para os participantes da pesquisa. Por outro lado os exames serão feitos no Hospital Universitário Pedro Ernesto e não serão cobrados.

CONFIDENCIALIDADE:

Seu médico do estudo irá coletar informações a seu respeito. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial e serão usados para avaliação do estudo. Os dados podem ser submetidos às autoridades de saúde, do Comitê de Ética em Pesquisa ou outras pessoas exigidas por lei podem revisar os dados fornecidos. Estes dados podem ser usados em publicações médicas sobre os resultados do estudo. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer relatório do estudo ou publicações médicas.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/RETIRADA:

A participação da criança é completamente voluntária. Cabe ao Sr.(a) responsável decidir se quer participar ou não. Mesmo se decidir participar, o Sr.(a) responsável é livre para desistir do estudo a qualquer momento sem dar um motivo ou explicação. Isto não afetará o cuidado médico da criança no futuro de qualquer forma.

ANUÊNCIA PARA FAZER PARTE DO ESTUDO:

Assinando este documento você concorda que:

- Você teve uma chance para fazer perguntas.
- Você é voluntário(a) para participar do estudo.

EU CONCORDO LIVREMENTE EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO**Responsável**

Assinatura do Responsável	Data (dia/mês/ano)
Nome por escrito do Responsável grau de parentesco
Nome por escrito da criança	

Equipe Médica

Assinatura da pessoa que aplicou o consentimento	Data (dia/mês/ano)
Nome	