



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Carla Fernandes dos Santos Lara

**Técnica de pressão expiratória negativa em indivíduos portadores de asma:
mecânica ventilatória e efeito do broncodilatador**

Rio de Janeiro

2015

Carla Fernandes dos Santos Lara

**Técnica de pressão expiratória negativa em indivíduos portadores de asma:
mecânica ventilatória e o efeito do broncodilatador**

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. Agnaldo José Lopes

Coorientador: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo

Rio de Janeiro

2015

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

L318 Lara, Carla Fernandes dos Santos.

Técnica de pressão expiratória negativa em indivíduos portadores de asma:
mecânica ventilatória e o efeito do broncodilatador / Carla Fernandes dos Santos
Lara. – 2015.
72 f.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes.
Coorientador: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo.

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

1. Asma - Teses. 2. Pulmão - Doenças- Teses. 3. Mecânica respiratória. 4.
Broncodilatadores – Teses. I. Lopes, Agnaldo José. II. Melo, Pedro Lopes de. III.
Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV.
Título.

CDU 616.24

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

Assinatura

Data

Carla Fernandes dos Santos Lara

**Técnica de pressão expiratória negativa em indivíduos portadores de asma:
mecânica ventilatória e efeito do broncodilatador**

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 11 de dezembro de 2015.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo José Lopes
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Co-orientador: Prof. Dr. Pedro Lopes de Melo
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof. Dr. Daniel Alexandre Bottino
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Prof^a. Dra. Denise Duprat Neves
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Eduardo Haruo Saito
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Rio de Janeiro

2015

DEDICATÓRIA

A Deus e à minha família, porto seguro para o meu viver.

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu chão, meu TUDO,

Ao meu marido Vander, minhas filhas Yasmin e Luna, por toda compreensão, paciência, carinho e incentivo as minhas escolhas, amo DEMAIS vocês,

Aos meus pais, Carlos e Maria, por me apoiarem e terem acreditado em mim durante TODA minha vida,

Aos familiares e amigos por toda força e energia positiva desejada,

Ao Prof^o. Dr^o. Agnaldo José Lopes, orientador e amigo, pela confiança ao ter me concedido esta oportunidade, pelo apoio, atenção e suas palavras de conforto, você é um exemplo de dedicação e profissionalismo,

Ao Prof^o. Dr^o. Pedro Lopes de Melo, coorientador e chefe do laboratório que frequentei todos estes anos, pesquisador incansável e grande responsável por este projeto, por me permitir desfrutar do seu conhecimento e pelas reflexões críticas,

Aos colegas que passaram pelo Laboratório de Instrumentação Biomédica ao longo da minha jornada, profissionais exemplares, em especial aos queridos e especiais amigos que conquistei, Paula Morisco, Álvaro Camilo, Fernando Vetromille e Cirlene, vocês são 10 e estarão para sempre guardados em meu coração,

À Eliza Ávila, incansável secretária do Biovasc, por toda dedicação, colaboração, apoio e incentivo durante esta caminhada,

À banca examinadora pela partilha do precioso tempo e conhecimentos,

Ao CNPq e a FAPERJ pelo apoio financeiro.

RESUMO

LARA, Carla Fernandes dos Santos. **Técnica de pressão expiratória negativa em indivíduos portadores de asma: mecânica ventilatória e efeito do broncodilatador.** 2015. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

A asma é uma doença obstrutiva das vias aéreas inferiores. Para maior acurácia diagnóstica, testes de função pulmonar que não requerem esforço são necessários. Com este propósito, a técnica de pressão expiratória negativa (NEP) tem sido utilizada para aferir a limitação do fluxo expiratório (LFE) em doenças obstrutivas. No entanto, existem poucos estudos na literatura descrevendo a utilização da NEP em portadores de asma. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar novos parâmetros funcionais respiratórios através da NEP nos portadores de asma. Trata-se de um estudo descritivo analítico, observacional, transversal e controlado envolvendo dois grupos categorizados de acordo com o *Asthma Control Scoring System* (ACSS): um grupo com portadores de asma controlada (AC) e outro com portadores de asma não controlada (ANC), além de um grupo controle (GC). A escala de Borg modificada e os testes de função pulmonar de NEP, pletismografia de corpo inteiro e espirometria foram realizados nos três grupos na sequência exposta e em duas etapas: antes e após o uso do broncodilatador (Bd). Foi observado aumento da LFE% e diminuição das variações do fluxo expiratório com a gravidade da asma (grupo ANC). A LFE% e o $\Delta 25-75\%$ refletiram as alterações fisiopatológicas que ocorrem nos brônquios de médio calibre na asma e se correlacionaram moderadamente com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). Não houve variação significativa nos parâmetros da NEP após o uso do Bd na posição sentada. O ACSS apresentou correlação boa a excelente com a espirometria, correlação moderada com a pletismografia de corpo inteiro e correlação razoável com a NEP. Os dados clínicos obtidos através da escala de Borg modificada se correlacionaram razoavelmente com os testes de função pulmonar. O VEF_1 foi o parâmetro funcional respiratório que melhor se correlacionou com a escala de Borg modificada ($r = -0,46$, $p < 0,01$). A NEP foi capaz de detectar as alterações na mecânica respiratória dos portadores de asma, se correlacionando com os testes de função pulmonar tradicionais e com os instrumentos de avaliação clínica utilizados no presente estudo (ACSS e escala de Borg modificada), sendo considerada uma técnica promissora.

Palavras-chaves: Asma. Limitação do fluxo expiratório. Pressão expiratória negativa. Instrumentação biomédica. Biomecânica.

ABSTRACT

Lara, Carla Fernandes dos Santos. **Negative expiratory pressure in individuals with asthma:** ventilatory mechanics and effect of bronchodilator. 2015. 72 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas – Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

Asthma is an obstructive disease of the lower airways. Pulmonary function tests that do not require effort are needed for diagnostic accuracy. The negative expiratory pressure technique (NEP) has been used to assess the expiratory flow limitation (EFL) in obstructive diseases. However, there are few studies describing the use of NEP in patients with asthma. In this context, the aim of this study was to evaluate new respiratory function parameters by NEP in patients with asthma. This was an analytical, observational, and cross-sectional controlled study involving two categorized groups according to the Asthma Control Scoring System (ACSS): a group of patients with controlled asthma (CA) and another group of patients with uncontrolled asthma (UA), as well a control group (CG). The modified Borg dyspnea scale and functional tests of NEP, plethysmography and spirometry were performed in these three groups on the exposed sequence and in two stages: before and after bronchodilator (Bd) use. It was observed increased EFL% and reduced expiratory flow variations for those with more severe obstruction (UA group). The EFL% and $\Delta 25-75\%$ reflected the pathophysiological changes occurring in medium caliber bronchus in asthma, and moderately correlated with forced expiratory volume in first second (FEV_1). There was no significant variation in NEP parameters after using the Bd in seated patients. The ACSS showed good to excellent correlation with spirometry, moderate correlation with body plethysmography, and reasonable correlation with NEP. Clinical data obtained from the modified Borg dyspnea scale were reasonably correlated with lung function tests. FEV_1 was the best lung parameter that correlated with the modified Borg dyspnea scale ($r = -0.46$, $p < 0.01$). The NEP was able to detect changes in respiratory function of patients with asthma correlating with traditional pulmonary function tests and clinical instruments used in this study (ACSS and modified Borg dyspnea scale), being considered a promising technique.

Keywords: Asthma. Expiratory flow limitation. Negative expiratory pressure. Biomedical instrumentation. Biomechanics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação gráfica da LFE.....	16
Figura 2 -	Representação gráfica do princípio da técnica da NEP.....	18
Figura 3 -	Classificação qualitativa da LFE.....	19
Figura 4 -	Avaliação quantitativa da LFE.....	22
Figura 5 -	Recrutamento do estudo.....	25
Figura 6 -	Fluxograma do estudo.....	29
Figura 7 -	Equipamento de NEP do LIB/UERJ.....	29
Figura 8 -	Análise dos parâmetros da NEP nos três grupos antes do Bd.....	43
Figura 9 -	Análise dos parâmetros da NEP nos três grupos após Bd.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Fatores de exclusão identificados no estudo.....	27
Tabela 2 -	Características dos grupos.....	33
Tabela 3 -	Parâmetros clínicos da asma (análise entre grupos asma controlada e asma não controlada).....	34
Tabela 4 -	Parâmetros clínicos da asma (análise Pré-Bd e Pós-Bd dentro dos grupos de asma).....	34
Tabela 5 -	Parâmetros da espirometria (análise entre os grupos controle, asma controlada e asma não controlada).....	36
Tabela 6 -	Parâmetros da espirometria (análise Pré-Bd e Pós-Bd dentro dos grupos).....	38
Tabela 7 -	Parâmetros da pletismografia de corpo inteiro (análise entre os grupos controle, asma controlada e asma não controlada).....	40
Tabela 8 -	Parâmetros da pletismografia de corpo inteiro (análise Pré-Bd e Pós-Bd dentro dos grupos).....	42
Tabela 9 -	Parâmetros da NEP (análise Pré-Bd e Pós-Bd dentro dos grupos)...	45
Tabela 10 -	Avaliação qualitativa da LFE no GC.....	46
Tabela 11 -	Correlação entre a NEP e os parâmetros obtidos através da espirometria.....	48
Tabela 12 -	Correlação entre NEP e os parâmetros obtidos através da pletismografia de corpo inteiro.....	50
Tabela 13 -	Correlação entre os parâmetros clínicos e os dados obtidos através da espirometria.....	51
Tabela 14 -	Correlação entre os parâmetros clínicos e os dados da pletismografia de corpo inteiro.....	52
Tabela 15 -	Correlação entre os parâmetros clínicos e a NEP.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Asma controlada
ACSS	<i>Asthma Control Scoring System</i>
ANC	Asma não controlada
Bd	Broncodilatador
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CI	Capacidade inspiratória
cmH ₂ O	Centímetros de água
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CPT	Capacidade pulmonar total
CPT (%)	Capacidade pulmonar total (percentual do teórico)
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade vital forçada
CVF (%)	Capacidade vital forçada (percentual do teórico)
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
FE	Fluxo expiratório
FEF _{25-75%}	Fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da curva de CVF
FEF _{25-75%} (%)	Fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da curva de CVF (percentual do teórico)
FEF _{25-75%} /CVF	Relação do fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da curva de CVF e capacidade vital forçada
FL	Fluxo limitado
GC	Grupo controle
Gva	Condutância das vias aéreas
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMC	Índice de massa corporal
L	Litros
LFE	Limitação do fluxo expiratório
LFE%	Porcentagem do fluxo expiratório no qual a pressão negativa não induziu aumento do fluxo em relação ao ciclo controle
LIB	Laboratório de Instrumentação Biométrica

n	Tamanho da amostra
NEP	Pressão expiratória negativa (do inglês “negative expiratory pressure”)
NFL	Não fluxo limitado (do inglês “no flow limitation”)
ns	Não significativo
p	Valor de p
PEEPi	Pressão expiratória intrínseca positiva
PFE	Pico de fluxo expiratório
Pós-Bd	Pós-broncodilatação
Pré-Bd	Pré-broncodilatação
r	Coefficiente de correlação
r ²	Coefficiente de determinação
Rva	Resistência das vias aéreas
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
T _{FEF}	Tempo expiratório forçado
Th2	Linfócitos T <i>helper</i> 2
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VAS	Vias aéreas superiores
VC	Volume corrente
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ (%)	Volume expiratório forçado no primeiro segundo (percentual do teórico)
VEF ₁ / CVF	Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (Índice de Tiffeneau)
VR	Volume residual
VR (%)	Volume residual (percentual do teórico)
VR/CPT	Relação entre volume residual e capacidade pulmonar total
Δ0-50%	Varição do fluxo na primeira metade do ciclo expiratório
Δ50-100%	Varição do fluxo na metade final do ciclo expiratório
Δ25-75%	Varição de fluxo entre 25 e 75% do ciclo expiratório

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	12
1	OBJETIVOS.....	24
1.1	Geral.....	24
1.2	Específicos.....	24
2	MATERIAL E MÉTODOS.....	25
2.1	Delineamento do estudo.....	25
2.2	Seleção dos indivíduos	26
2.2.1	<u>Critérios de inclusão.....</u>	26
2.2.2	<u>Critérios de exclusão.....</u>	26
2.3	Aspectos éticos e responsabilidades dos pesquisadores.....	27
2.4	Protocolo de realização dos ensaios.....	28
2.5	Análise estatística dos dados.....	31
3	RESULTADOS.....	33
4	DISCUSSÃO.....	54
5	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	61
	CONCLUSÕES.....	63
	REFERÊNCIAS.....	64
	APÊNDICE A - Critérios de elegibilidade ao estudo dentre os portadores de asma.....	68
	APÊNDICE B - Questionário do grupo controle.....	71
	APÊNDICE C - Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo asma.....	72
	APÊNDICE D - Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle.....	74
	ANEXO A - Escala de Borg modificada.....	76
	ANEXO B - Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.....	77

INTRODUÇÃO

Definição de asma e aspectos epidemiológicos

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores que resulta em obstrução do fluxo de ar. Sua ocorrência está presente entre todas as idades. A prevalência global está entre 1% a 18% da população em diferentes países (GINA, 2010). A doença representa um grave problema de Saúde Pública com uma estimativa de 300 milhões de indivíduos afetados em todo o mundo e 250.000 óbitos anuais (GINA, 2010). No Brasil, encontra-se em torno de 10%, sendo a terceira causa de internação hospitalar pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 2008 (MS, 2010).

Segundo o DATASUS, de janeiro de 2010 a julho de 2015, o Brasil registrou 4.024 óbitos por asma, sendo as maiores taxas de mortalidade nas regiões Sudeste e Centro-Oeste. Neste mesmo período, foram registradas 842.621 internações hospitalares por asma em todo o país, 45% concentradas na região Nordeste e 22% na região Sudeste, o que determinou 2.518.355 dias de permanência hospitalar e absenteísmo às atividades laborativas. Como consequência, houve um gasto de R\$ 449.120.190,52 do governo brasileiro em cuidados de saúde com asma, o que está relacionado ao pouco controle individual da doença.

A asma tem implicações sociais e econômicas com custos médicos diretos (admissões hospitalares e custos com medicações) e indiretos, e custos não médicos (dias de afastamento do trabalho, falta à escola, morte prematura). Quando não controlada, a doença pode limitar gravemente as atividades de vida diárias, sendo algumas vezes fatal. Estes dados sugerem que, através de esforços individuais, dos profissionais da saúde e das organizações de saúde, é possível melhorar o controle desta doença e seus aspectos epidemiológicos (GINA, 2010).

A asma

A asma resulta de uma interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e manutenção do processo inflamatório e, conseqüentemente, dos sintomas. A exposição ambiental à alérgenos e irritantes inalatórios, fumaça de tabaco, sensibilizantes ocupacionais, infecções (principalmente as virais), exercícios, mudanças climáticas, riso ou choro intensos, estresse, ciclo menstrual, dieta e fármacos são fatores desencadeantes da doença nas pessoas geneticamente susceptíveis. Há aumento da responsividade das vias aéreas aos variados estímulos, com conseqüente obstrução do fluxo de ar que tipicamente é reversível espontaneamente ou sob tratamento, e de caráter recorrente (GINA, 2010; MS, 2010; SBPT, 2006).

Na asma, a inflamação das vias aéreas é persistente, mesmo que os sintomas sejam episódicos. A inflamação afeta toda a via aérea, incluindo o trato respiratório superior e nariz na maioria dos pacientes, mas o efeito fisiológico é mais pronunciado nos brônquios de calibre médio. Caracteriza-se por inflamação eosinofílica da mucosa das vias aéreas. Há mastócitos ativados associados a aumento do número de eosinófilos e linfócitos T. Há aumento da atividade dos linfócitos T *helper* 2 (Th2) e *natural killer*, que liberam mediadores inflamatórios. São reconhecidos mais de 100 mediadores inflamatórios envolvidos na resposta inflamatória da asma. O estreitamento da via aérea é a via final comum, conseqüente a broncoconstrição, edema, hipersecreção de muco e remodelamento brônquico (espessamento de via aérea devido à alteração estrutural). (GINA, 2010).

O diagnóstico da asma deve ser baseado na anamnese, no exame clínico e nos testes de função pulmonar (SBPT, 2006). Na anamnese, uma história de variabilidade dos sintomas é um componente essencial no diagnóstico da asma e faz parte dos critérios para o controle da doença. Esta variabilidade deve-se à deterioração e melhora dos sintomas e da função pulmonar no decorrer do tempo, podendo ocorrer dentro do mesmo dia, ao longo dos dias, ao longo dos meses ou, até mesmo, sazonal. Clinicamente, a asma leva a episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, principalmente noturna e no início da manhã (GINA, 2010; SBPT, 2006). Porém, o exame físico pode ser normal quando no período intercrise, o que não exclui o diagnóstico de asma (MS, 2010).

O controle clínico da asma é definido pelo GINA (2010) por: sintomas ausentes ou \leq duas vezes por semana, ausência de limitação nas atividades diárias incluindo exercício, ausência de sintomas noturnos ou despertares por asma, necessidade de medicação de alívio

duas vezes por semana ou menos, função pulmonar normal ou próxima do normal e ausência de exacerbações. A ocorrência de exacerbação da asma em determinada semana, torna esta uma semana de doença não controlada. Preferencialmente a avaliação do controle clínico deve estender-se por mais de quatro semanas.

O controle da asma refere-se não apenas à estabilidade clínica, mas também ao controle de riscos futuros ao paciente como exacerbações, declínio acelerado da função pulmonar, segurança do tratamento, potencial de efeitos adversos e custo do tratamento necessário para alcançar este objetivo (GINA, 2010).

Neste contexto, as diretrizes atuais recomendam uma classificação pelo nível de controle da doença, e não mais por sua gravidade, uma vez que a gravidade da asma não é estática, sofrendo mudanças no decorrer do tempo. Os questionários para avaliação do controle da doença são instrumentos elaborados para este fim, fornecendo escores para distinguir os diferentes níveis de controle da asma (GINA, 2010). Dentre os questionários atualmente adaptados culturalmente, traduzidos e validados para uso no Brasil, está o *Asthma Control Scoring System* (ACSS), considerado instrumento abrangente e diferenciado dos demais por englobar as manifestações clínicas, funcionais e inflamatórias da asma. Nele, uma pontuação de 100% indica controle total da asma, 80-99% indica controle adequado, 60-79% indica pobre controle, 40-59% indica controle muito pobre, e pontuação < 40% indica ausência de controle (Tavares et al., 2010).

A utilização de medidas objetivas para monitorar a inflamação das vias aéreas na asma ainda não é rotineira embora almejada. Evidências recentes têm sugerido que o monitoramento do controle deste processo inflamatório eosinofílico das vias aéreas pelo exame de escarro está associado a uma significativa redução da ocorrência de exacerbações (GINA, 2010; Tavares et al., 2010). A obtenção e manutenção do controle da doença é o principal objetivo do manejo da asma (GINA, 2010; SBPT, 2006).

Alterações da Função Pulmonar

Funcionalmente a asma é caracterizada por limitação do fluxo de ar (GINA, 2010). A espirometria é o método de função pulmonar de escolha para esta determinação, avaliando a gravidade da limitação (SBPT, 2006).

Caracteristicamente, a limitação do fluxo aéreo na asma é do tipo obstrutivo, com reversibilidade e resposta significativa ao broncodilatador (Bd) (MS, 2010). Reversibilidade refere-se à rápida melhora no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) ou pico de fluxo expiratório (PFE), minutos após a inalação do Bd de curta ação, ou a melhora gradual em dias ou semanas após a introdução de tratamento controlador eficaz como corticóide inalatório (GINA, 2010; SBPT, 2006). Assim sendo, a espirometria é método útil não apenas para o diagnóstico da asma, mas também no monitoramento clínico da doença e avaliação da resposta terapêutica (MS, 2010).

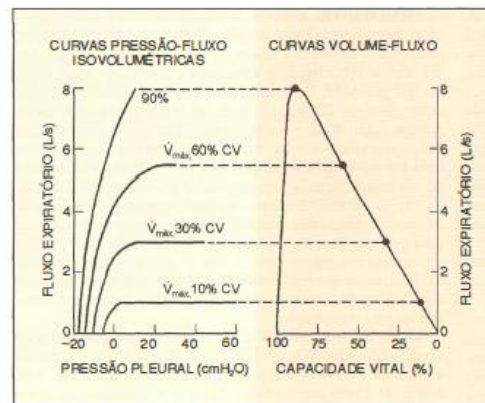
O grau de reversibilidade no VEF₁ geralmente aceito como indicativo de asma é 12% e 200 ml em relação ao valor pré-Bd (GINA, 2010). O VEF₁ aferido após o uso do Bd é o melhor parâmetro espirométrico para avaliar mudanças à longo prazo na função pulmonar, sendo um indicador de progressão da doença (MS, 2010). Outra aferição útil desse método é a razão entre o VEF₁ e a capacidade vital forçada (VEF₁/CVF) que, quando reduzida, sugere limitação do fluxo aéreo (GINA, 2010).

Contudo, a espirometria pode perder sensibilidade para o diagnóstico da asma em algumas situações como, por exemplo, naqueles pacientes em que a doença não exibe reversibilidade ao uso do Bd (GINA, 2010) e quando os pacientes apresentam espirometria normal por estarem num período intercrise (MS, 2010). Nestas situações, é recomendada a repetição do método em outra visita médica (GINA, 2010). Outras limitações da espirometria incluem o fato dela ser um exame dependente do esforço (GINA, 2010), requerer colaboração do indivíduo e poder gerar alteração do tônus muscular brônquico (SBPT, 2002; Vanpee et al., 2002).

A Limitação do Fluxo Expiratório (LFE)

A limitação do fluxo expiratório (LFE) refere-se a uma condição funcional em que o fluxo expiratório não mais aumenta, apesar do aumento do gradiente de pressão transpulmonar (Calverly & Koulouris, 2005; Tantucci & Grassi, 1999). Neste caso, o fluxo expiratório inicialmente aumenta com a elevação da pressão até atingir um valor máximo, em que não mais se eleva mesmo que ocorram aumentos consideráveis da pressão (platô) (figura 1).

Figura 1 - Representação gráfica da LFE



Legenda: Curva pressão-fluxo isovolumétrica à esquerda e curva volume-fluxo à direita. CV= capacidade vital. $\dot{V}_{\text{máx}}$ = fluxo expiratório máximo.

Fonte: Aires MM, 2008, f.633.

Vários fatores, isolados ou combinados podem causar LFE, sendo os principais: obstrução de vias aéreas, volumes pulmonares reduzidos, posição corporal, exercício e taquipneia. A obstrução e redução do fluxo de ar estão intrinsecamente associadas à LFE, independentemente do mecanismo prevalente causal (aumento da resistência das vias aéreas, diminuição da elastância pulmonar, colapsidade das vias aéreas). Quando há redução do volume pulmonar, há redução da capacidade residual funcional (CRF), o que está associado à redução do fluxo expiratório máximo, fato comumente observado na obesidade mórbida, insuficiência cardíaca congestiva crônica, doenças pulmonares restritivas, doenças de parede torácica e em idosos. Quando em posição supina, a respiração espontânea ocorre em menor volume pulmonar, sendo o fluxo expiratório máximo necessariamente menor (Tantucci, 2013), o que justifica a demonstração em vários estudos da LFE como manifestação inicial na posição supina ao invés da posição sentada (Boczowski et al., 1997; Koulouris et al., 1995; Tantucci & Grassi, 1999). Condições que requerem altas demandas ventilatórias (aumento do volume corrente e da frequência respiratória), como durante o exercício e em outras condições mesmo no repouso, aumentam o fluxo expiratório médio e reduzem o fluxo expiratório de reserva, favorecendo a ocorrência de LFE (Tantucci, 2013).

O método tradicionalmente considerado padrão-ouro para a medida da LFE requer a determinação isovolume da relação entre fluxo e pressão transpulmonar sendo, entretanto, complexo, demorado e invasivo por requerer a medida da pressão esofágica (Koulouris, 2002; Koulouris et al., 2012; Koulouris et al., 1995).

Em 1961, Hyatt propôs um método alternativo visando tornar mais viável clinicamente a aferição da LFE. O método se baseia na comparação das curvas fluxo-volume expiratórias obtidas no nível do volume corrente (VC) e no esforço máximo expiratório. No entanto, essa metodologia apresenta deficiências como artefatos de compressão torácica, desigualdades na mecânica respiratória e constante de tempo, além de requerer cooperação por parte do paciente, o que nem sempre é possível (Koulouris, 2002; Koulouris et al., 2012; Koulouris et al., 1995).

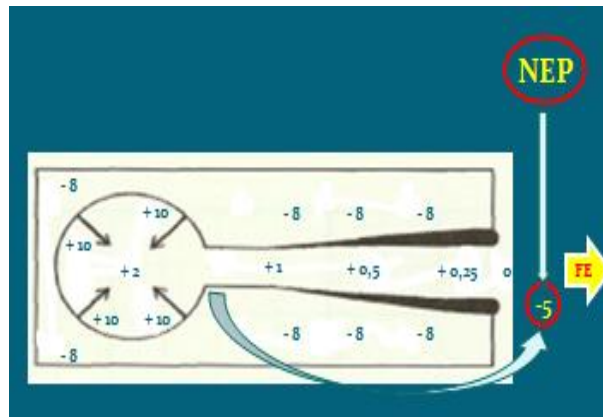
De maneira a simplificar a análise da LFE, em 1994, Valta et al. introduziram a técnica da pressão expiratória negativa (NEP) em pacientes ventilados mecanicamente. Em 1995, Koulouris et al., estudando pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), apresentaram a NEP para detecção da LFE durante a respiração espontânea. Surgiu uma nova perspectiva de avaliação funcional respiratória naqueles grupos incapazes de realizar a manobra expiratória forçada exigida pela espirometria. Sucederam-se estudos aplicando a técnica da NEP em pacientes com desordem muscular (Baydur & Milic-Emili, 1997), idosos (Bisschop et al., 2005; Frappé et al., 2013) e crianças (Forey et al., 2005; Jiricková et al., 2009; Jones et al., 1999; Jones et al., 2000; Tauber et al., 2003). Kosmas et al., em 2004, demonstraram a versatilidade desta técnica que podia ser aplicada em diferentes posições, tanto no repouso como durante o exercício.

Atualmente existem poucos estudos na literatura descrevendo a acurácia da NEP na determinação da LFE. Trata-se de uma técnica promissora e complementar às técnicas já existentes para a avaliação da função respiratória. É um novo, simples e não invasivo instrumento de função pulmonar útil na pesquisa e provavelmente também será na prática clínica (Koulouris & Hardavella, 2011).

A Técnica de Pressão Expiratória Negativa (NEP)

O teste de NEP consiste na aplicação de pressão negativa na boca do voluntário durante uma expiração espontânea, o que não está associado a qualquer sensação desagradável, tosse ou outros efeitos colaterais (Calverley & Koulouris, 2005). É baseado no princípio de que o aumento do gradiente de pressão entre os alvéolos e a abertura de boca, causado pela aplicação da NEP, resulta em aumento do fluxo expiratório na ausência de LFE (figura 2) (Koulouris & Hardavella, 2011; Teixeira, 2012).

Figura 2 - Representação gráfica do princípio da técnica da NEP

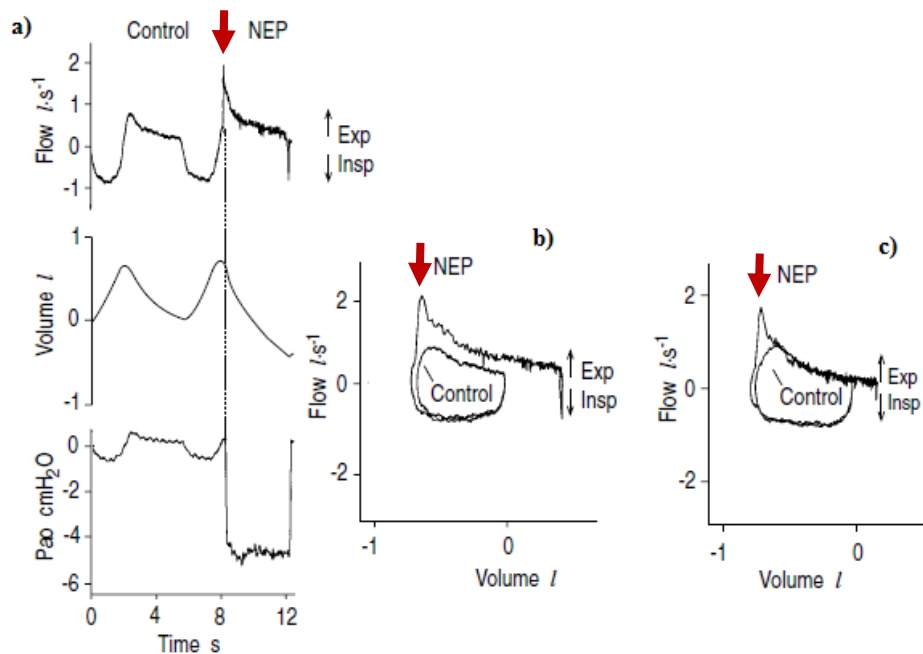


Legenda: FE = fluxo expiratório.
 Fonte: adaptada de Aires MM, 2008, f.633.

Comumente é observada uma espícula no início da curva fluxo-volume com a NEP. Corresponde ao aumento transitório do fluxo expiratório inicial gerado pela aplicação da NEP e que se deve por algumas razões. A aplicação da NEP na boca do voluntário gera um efeito de sucção e redução no volume da cavidade oral e estruturas do pescoço pelo deslocamento do gás que ocupava estas regiões para contribuir com este aumento transitório inicial do fluxo expiratório. Além deste fato, é descrito que a atividade pós-inspiratória dos músculos inspiratórios durante a parte inicial da expiração, exerce uma ação de freio da expiração, contrabalançando a pressão de retração elástica armazenada no sistema respiratório durante a inspiração precedente. Como resultado, durante a expiração espontânea, o fluxo aumenta lentamente até o pico, enquanto que na expiração com a NEP, o pico de fluxo é atingido muito rápido. Com menor contribuição, ainda é citado um pequeno artefato causado pelo sistema de mensuração do fluxo como fator causal (Koulouris et al., 2012; Koulouris et al., 1995; Teixeira, 2012).

Baseado na análise da morfologia e comportamento da curva fluxo-volume após a aplicação da NEP, a literatura tem proposto uma classificação qualitativa da LFE. Os pacientes são categorizados como sendo não fluxo limitados (NFL) ou fluxo limitados (FL). São considerados NFL aqueles em que a aplicação da NEP promove um aumento do fluxo durante toda a expiração, e são classificados como FL aqueles em que a aplicação da NEP não produz aumento do fluxo ou produz, mas apenas em parte da expiração (figura 3) (Koulouris & Hardavella, 2011).

Figura 3 - Classificação qualitativa da LFE



Legenda: a) Registro de fluxo, volume e pressão das vias aéreas durante a respiração espontânea, seguido por ciclo respiratório em que a NEP foi aplicada no início da expiração (seta) e sustentada durante toda ela; b) Em relação à curva fluxo-volume controle, a aplicação da NEP gerou um aumento do fluxo expiratório inicial que se sustentou por toda a expiração, trata-se de um voluntário NFL; e c) O fluxo expiratório não aumentou em relação ao controle, exceto pelo aumento transitório no início da expiração quando a NEP foi aplicada, trata-se de um voluntário fluxo limitado (FL).

Fonte: Koulouris et al., 1995, f.308.

Quando presente, a LFE pode ter origem intratorácica e/ou extratorácica. A LFE intratorácica foi definida pela ausência de alteração do fluxo expiratório acima de qualquer parte da curva controle. Assume-se a LFE como extratorácica quando o fluxo expiratório diminui abaixo da curva controle com a aplicação da NEP (Baydur et al., 2004). Em 2012, contudo, Baydur juntamente com Vigen e Chen, consideraram uma visão simplista admitir a colapsidade das vias aéreas superiores (VAS) apenas quando o fluxo expiratório diminui abaixo da curva controle, o que poderia ser um equívoco dos trabalhos até então publicados (Baydur et al., 2004; Koulouris, 2002; Tamisier et al., 2005), visto que o colapso faríngeo pode ocorrer mesmo com baixos níveis de NEP.

Tamisier et al., em 2005, propuseram outra avaliação qualitativa para a LFE. A súbita queda do fluxo expiratório com a NEP, imediatamente após a espícula do fluxo na curva fluxo-volume, gera a LFE inicial, que tem origem extratorácica. Quando a LFE é progressiva, durante toda a fase expiratória ou apenas ao final da expiração, é dito tratar-se de LFE final,

que pode ser por obstrução de via aérea intratorácica e/ou respiração em volume expiratório final reduzido.

A aplicação da NEP pode gerar três comportamentos da curva fluxo-volume com significados distintos. A morfologia da curva fluxo-volume com a NEP deve ser comparada à curva sob pressão atmosférica que imediatamente a precedeu (chamada de curva controle) (Baydur et al., 2012; Baydur et al., 2004; Montemurro et al., 2010):

- a) Curva fluxo-volume com aplicação da NEP acima da curva controle: significa que houve aumento do fluxo expiratório com aplicação da NEP, portanto não houve LFE, sendo considerado não fluxo limitado (NFL).
- b) Curva fluxo-volume com aplicação da NEP superposta à curva controle ou com segmentos coincidentes: significa presença de LFE no(s) seguimento(s) superposto(s), sendo esta limitação de origem intratorácica, pois o aumento do gradiente de pressão gerado pela NEP não aumentou o fluxo expiratório;
- c) Curva fluxo-volume com aplicação da NEP abaixo da curva controle: significa que a aplicação da NEP gerou redução do fluxo expiratório, o que pode ocorrer por algumas razões:
 - a) Aumento da compressão dinâmica distal ao segmento da via aérea obstruído, naqueles pacientes limitados (FL) (Koulouris et al., 1995);
 - b) Colapsidade das VAS e obstrução extratorácica. Neste caso, a LFE pode ser transitória ou sustentada por toda expiração. Geralmente é transitória e inicial (Baydur et al., 2012; Baydur et al., 2004; Montemurro et al., 2010; Tamisier et al., 2005);
 - c) Associação de obstrução intratorácica e extratorácica. Quando a curva fluxo-volume com a NEP se sustenta por toda a expiração e abaixo da curva controle. Limitação intratorácica pode estar presente e mascarada pela colapsidade das VAS (Baydur et al., 2012; Montemurro et al., 2010);
 - d) Existe uma natureza instável na respiração espontânea. Pequenas variações no volume expiratório final pode alterar o momento em que a LFE acontece. A respiração em um volume expiratório final reduzido favorece a LFE final (Tamisier et al., 2005; Walker et al., 2007).

A LFE pode ser graduada por três diferentes índices (Koulouris et al., 2012; Walker et al., 2007):

- a) Percentagem do fluxo expiratório em que a NEP não induziu aumento do fluxo em relação ao ciclo controle - LFE%;

- b) Sistema de classificação da LFE em três categorias: atribui-se escore de 1 quando a LFE é ausente nas posições supina e sentada, escore de 2 quando a LFE está presente apenas quando supina e ausente sentada, e escore de 3 quando a LFE ocorre em ambas as posições (supina e sentada);
- c) Sistema de classificação da LFE através de um escore de cinco pontos, que consiste numa variação do escore anterior.

Novos índices quantitativos para avaliação da LFE e aprimoramento da interpretação da curva fluxo-volume com a NEP ainda não foram definidos, e poucos trabalhos têm sido elaborados nesse sentido (Baydur et al., 2012; Bisschop et al, 2005; Tamisier et al, 2005; Teixeira, 2012).

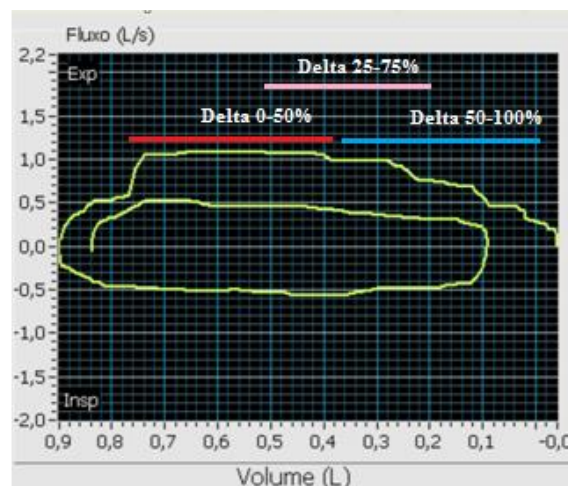
Tamisier et al. (2005) propuseram, como novo índice quantitativo, a razão entre a área sob a curva fluxo-volume com a NEP e a área sob a curva fluxo-volume controle. Os dados foram expressos como o percentual de aumento no fluxo expiratório induzido pela NEP comparado com a pressão atmosférica. Houve diminuição deste índice com o aumento da gravidade da obstrução, tendo sido descrito um valor preditivo positivo de 96,6% e um valor preditivo negativo de 76,9% para separar aqueles com distúrbio respiratório do sono dos indivíduos hígidos, mostrando-se um índice quantitativo confiável.

Bisschop et al. (2005) propuseram a quantificação da variação do fluxo expiratório médio de 25 a 75% da expiração entre a curva com a aplicação da NEP e a curva controle em um grande estudo com 739 voluntários.

Baydur et al., em 2012, apresentaram um novo método quantitativo da LFE para discriminar obstrução intratorácica (pacientes com DPOC) de obstrução extratorácica (pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono, SAOS). Além da LFE%, foi aferido o grau que a curva fluxo-volume com a NEP desceu abaixo da curva controle, através da percentagem desta área sob a curva controle. Propuseram também a aferição da relação % área sob curva controle/LFE%, uma vez que as alterações da LFE% e % área sob curva controle nem sempre ocorrem na mesma magnitude e direção. O aumento da % área sob curva controle e da % área sob curva controle/LFE%, reflete um maior grau de LFE extratorácica, enquanto o aumento da LFE% na ausência de aumento da % área sob curva controle indica a presença de LFE intratorácica. Contudo, estes novos índices propostos não diferiram significativamente as coortes por conta da dispersão dos valores individuais, permanecendo, até o momento, a análise do traçado da curva fluxo-volume com e sem a NEP a melhor forma de distinguir LFE intratorácica de LFE extratorácica.

Tendo como base os trabalhos supracitados, Teixeira em sua Dissertação (2012) envolvendo o envelhecimento e a DPOC, propôs a aferição quantitativa da LFE e das variações do fluxo induzidas pela NEP durante o ciclo expiratório, que corresponde à área entre as curvas fluxo-volume controle e fluxo-volume com aplicação da NEP, através dos seguintes parâmetros: 1) $\Delta 0-50\%$: corresponde a variações de fluxo na primeira metade (início) do ciclo expiratório; 2) $\Delta 25-75\%$: corresponde a variações de fluxo entre 25 e 75% do ciclo expiratório; e 3) $\Delta 50-100\%$: corresponde a variações de fluxo na segunda metade (final) do ciclo expiratório (figura 4). A LFE (%) foi calculada e expressa através da percentagem do fluxo expiratório no qual a pressão negativa não induziu o aumento do fluxo em relação ao ciclo controle. Quando o valor deste índice é zero, o indivíduo é considerado NFL.

Figura 4 - Avaliação quantitativa da LFE



Legenda: Demonstração das variações do fluxo induzidas pela NEP durante o ciclo expiratório. $\Delta 0-50\%$ = variação de fluxo na metade inicial da expiração; $\Delta 50-100\%$ = variação de fluxo na metade final da expiração; $\Delta 25-75\%$ = variação de fluxo entre 25 e 75% do ciclo expiratório.

Fonte: Teixeira I, 2012, f.38.

A maioria dos trabalhos utilizam baixos níveis de NEP para reduzir a colapsidade das VAS e por serem confortáveis aos voluntários (Baydur & Milic-Emili, 1997; Baydur et al., 2012; Bisschop et al, 2005; Boczkowski et al., 1997; Calverley & Koulouris, 2005; Koulouris, 2002; Koulouris et al., 1995; Montemurro et al., 2010; Walker et al., 2007). A determinação da LFE intratorácica pela técnica da NEP é válida em quase todas as

circunstâncias, mesmo quando os níveis de NEP de -5, -10 e -15 cmH₂O são aplicados. Contudo, existe uma limitação desta técnica nos roncadores e naqueles portadores de SAOS, em que a aplicação da NEP pode induzir colapsidade das VAS (Baydur et al., 2004; Koulouris, 2002; Koulouris & Hardavella, 2011; Tantucci, 2013). Suratt et al. (1984) avaliaram a capacidade das VAS dos pacientes portadores de SAOS resistirem ao colapso quando submetidas a pressões subatmosféricas aplicadas no nariz, em posição supina e acordados. Mesmo neste grupo, para produzir o colapso das VAS, foram necessárias pressões de -11 a -40 cmH₂O, que são consideradas muito mais subatmosféricas que o nível de NEP de -5 cmH₂O proposto pela maioria dos estudos. Assim, quando houver evidência de LFE extratorácica, trabalhos têm sugerido a repetição das medidas com níveis de NEP mais baixos como -3 cmH₂O, o que minimizaria parcialmente a colapsidade das VAS (Koulouris & Hardavella, 2011; Tantucci, 20013; Walker et al., 2007).

Forey, em 2005, sugeriu a NEP como um acurado método para avaliar a gravidade da asma em 27 crianças, e propôs que a correlação entre a LFE detectada pela NEP e os sinais clínicos de asma fossem avaliados por estudos subsequentes com uma amostra mais significativa de indivíduos. Zhang et al., em 2006, sugeriram que a medida da LFE pela técnica da NEP poderia ser mais útil na avaliação da dispneia em pacientes asmáticos que as medidas funcionais pulmonares rotineiras. Por tudo isto, a NEP apresenta um elevado potencial na avaliação de pacientes asmáticos. São poucos os estudos atualmente disponíveis na literatura utilizando a técnica da NEP para compreensão da asma, sendo necessários novos conhecimentos.

1 OBJETIVOS

1.1 Geral

Avaliar novos parâmetros funcionais respiratórios através da NEP em portadores de asma.

1.2 Específicos

- a) Analisar as alterações de mecânica respiratória dos indivíduos portadores de asma, comparando dados obtidos pela espirometria e pela pletismografia de corpo inteiro com dados obtidos pela técnica da NEP;
- b) Investigar os efeitos da responsividade ao uso do Bd na LFE em pacientes asmáticos através da NEP;
- c) Correlacionar os dados clínicos obtidos através de questionário de controle da asma e escala de dispneia com os dados da função pulmonar tradicionais e os obtidos pela NEP.

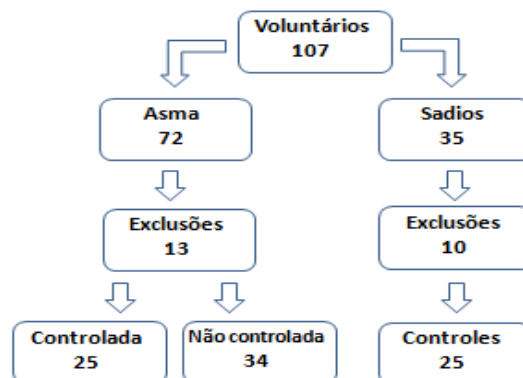
2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo descritivo analítico, observacional, transversal, envolvendo três grupos: um controle, outro com portadores de asma controlada e outro com portadores de asma não controlada, de acordo com o questionário do ACSS (APÊNDICE A). Foram considerados portadores de asma controlada (AC) aqueles com escore $\geq 80\%$ e portadores de asma não controlada (ANC) aqueles que apresentavam escore $\leq 79\%$ (Tavares et al., 2010; GINA, 2010).

No período de abril de 2013 a maio de 2015, foram avaliados 107 voluntários, dos quais 72 eram portadores de asma e 35 indivíduos saudáveis. Dentre os voluntários portadores de asma, ocorreram 13 exclusões, sendo os 59 restantes alocados em dois grupos e da seguinte forma: 25 indivíduos portadores de asma controlada e 34 portadores de asma não controlada. Dos 35 indivíduos saudáveis avaliados, 10 foram excluídos e 25 compuseram o grupo controle (figura 5).

Figura 5 - Recrutamento do estudo



Fonte: A autora, 2015.

2.2 Seleção dos indivíduos

2.2.1 CrITÉrios de inclusão

- a) Foram incluidos no estudo voluntários com diagnóstico de asma segundo os critérios do GINA, com idades entre 18 e 50 anos, provenientes de ambulatórios de diferentes Serviços de Saúde da cidade do Rio de Janeiro, principalmente do SUS.
- b) Os voluntários do grupo controle foram indivíduos sadios que responderam um questionário inicial de triagem (APÊNDICE B), semelhantes ao grupo exposto nas características demográficas (sexo, idade, peso e altura) e socioeconmicas, e com espirometria dentro dos limites da normalidade (Pellegrino et al., 2005; SBPT, 2002); este grupo era constituído por estudantes e funcionários da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

2.2.2 CrITÉrios de exclusão

Para ambos os grupos do estudo, foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- a) histórico de tabagismo;
- b) presença de pneumopatias agudas e crnicas que não asma;
- c) histórico de tuberculose;
- d) infecções respiratórias nos últimos 30 dias;
- e) histórico de apneia obstrutiva do sono ou roncos primários;
- f) presença de doenças cardíacas descompensadas;
- g) histórico tratamento quimioterápico e/ou radioterápico para câncer;
- h) incapacidade para a realização dos exames;
- i) ndice de massa corporal (IMC) superior a 29,9 kg/m² (WHO, 2015).

A discriminação dos voluntários excluídos do estudo está descrita na tabela 1.

Tabela 1 - Fatores de exclusão identificados no estudo

Causas de exclusão	Asma (n=13)	Sadios (n=10)
Doença crônica preexistente	1	-
Histórico de tabagismo	2	-
Pico hipertensivo	1	-
IMC \geq 30	1	-
Não comparecimento ao LIB	4	-
Desistência no LIB	1	-
Não conseguiu realização dos testes	1	-
Distúrbio ventilatório misto	2	-
Desistência durante a NEP	-	1
Sintoma psicossomático	-	1
Artefatos durante a NEP	-	2
Espirometria nos limites mínimos	-	5
Distúrbio ventilatório obstrutivo	-	1

2.3 Aspectos Éticos e Responsabilidades dos Pesquisadores

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Pedro Ernesto HUPE/UERJ sob o parecer número 230.971, sendo aprovado em 27 de março de 2013 (ANEXO B).

O protocolo obedeceu às orientações da Declaração de Helsink e Resolução n° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Previamente à realização dos exames, todos os indivíduos incluídos no estudo foram devidamente informados sobre seu conteúdo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICES C e D).

A execução dos exames de pesquisa foi de responsabilidade dos autores do projeto.

2.4 Protocolo de realização dos ensaios

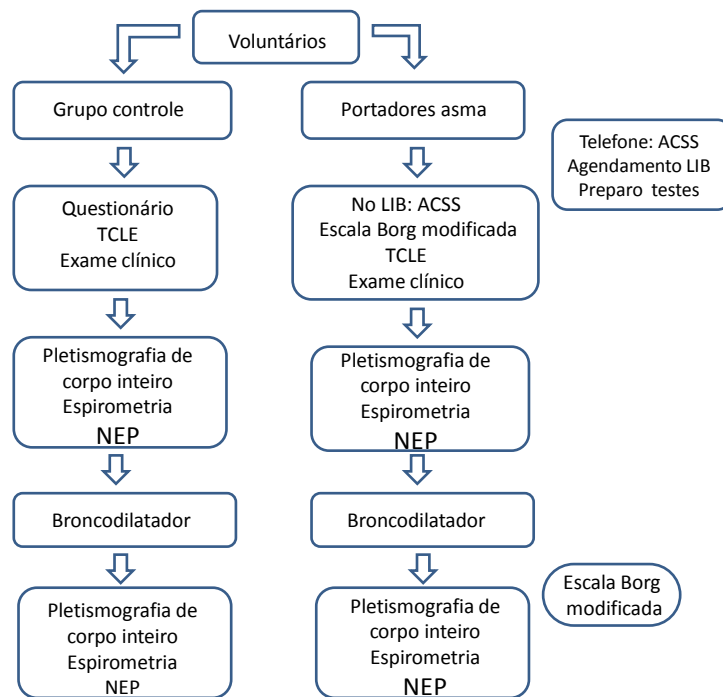
Uma entrevista foi realizada por telefone para triagem dos portadores de asma candidatos ao estudo. Neste momento, foi aplicado o questionário *Asthma Control Scoring System* (ACSS) para avaliação do controle da asma, instrumento padronizado e validado com este propósito (GINA, 2010). Os eleitos foram agendados para comparecimento ao Laboratório de Instrumentação Biomédica da Universidade do Estado de Rio de Janeiro (LIB/UERJ) para seguimento do protocolo. Posto isso, foram orientados quanto ao preparo para a realização dos testes de função pulmonar: suspensão do uso de Bd de curta duração por 4 horas e de longa duração por 12 horas, chá ou café por 6 horas, álcool por 4 horas e refeições volumosas por 1 hora antes dos testes (SBPT, 2002).

No LIB/UERJ, foram realizados:

- a) Nova aplicação do questionário ACSS devido à variabilidade da doença;
- b) Avaliação do grau de dispneia através da Escala de Borg modificada (ANEXO A);
- c) Esclarecimentos sobre o conteúdo dos testes e assinatura do TCLE;
- d) Determinação dos dados antropométricos e sinais vitais;
- e) Realização dos testes de função pulmonar na seguinte sequência: NEP, pletismografia de corpo inteiro e espirometria;
- f) Aplicação do Bd;
- g) Nova aplicação da escala de Borg modificada para reavaliação do grau da dispneia;
- h) Repetição dos testes de função pulmonar na mesma sequência: NEP, pletismografia de corpo inteiro e espirometria.

As etapas supracitadas realizadas no LIB/UERJ também foram aplicadas no grupo controle (figura 6). Todos os voluntários do estudo receberam impressos os resultados da espirometria e pletismografia de corpo inteiro com laudo do pneumologista.

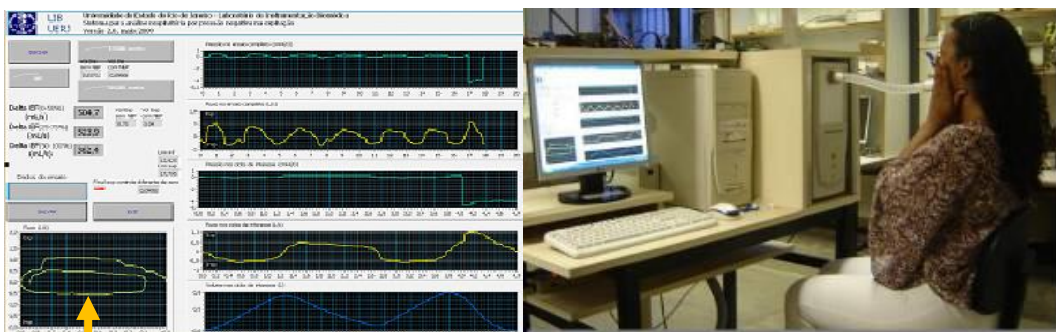
Figura 6 - Fluxograma do estudo



Fonte: A autora, 2015.

Durante a realização do exame de NEP, o indivíduo permaneceu sentado, utilizando um clipe nasal, suportando as bochechas com as mãos e respirando espontaneamente e calmamente por meio de um bocal no equipamento. O padrão da respiração foi monitorado continuamente pela tela do computador (figura 7).

Figura 7 - Equipamento de NEP do LIB/UERJ



Legenda: À direita, voluntária do grupo controle realizando o exame da NEP. Fonte: Teixeira I, 2010, f.920. À esquerda, a tela do computador com registro da respiração. Fonte: Lara C, 2015, f.29.

É imprescindível um bom vedamento das cavidades nasal e oral a fim de evitar fuga de ar (Baydur et al., 2004; Calverley & Koulouris, 2005). A contenção das bochechas pelas mãos faz-se necessária a fim de minimizar o deslocamento de ar das VAS com a aplicação da NEP (Dellaca et al, 2007). É fundamental a estabilização da respiração antes da aplicação da NEP, o que ocorre com a adaptação do voluntário ao equipamento (Baydur & Milic-Emili, 1997; Baydur et al., 2004; Boczkowski et al., 1997; Koulouris et al., 1995). Na sequência, o examinador seleciona o ciclo respiratório em que uma pressão negativa de $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ será aplicada. A ativação da válvula ocorre automaticamente 0,2 segundos após o início da expiração e permanece ativada durante toda ela. O sistema automaticamente calcula os parâmetros respiratórios propostos por este estudo ($\Delta 0-50\%$, $\Delta 25-75\%$, $\Delta 50-100\%$ e LFE %), comparando o ciclo respiratório em que a NEP foi aplicada com o ciclo respiratório espontâneo que imediatamente o precedeu (Teixeira et al., 2010). Foi considerado critério de aceitação da manobra, uma diferença entre o volume inspirado final, com e sem a NEP, menor que 10% (Bisschop et al, 2005). Isto assegura a regularidade da respiração e validade da análise do fluxo expiratório.

Para o término do exame, foram necessárias cinco medições aceitáveis (Dellaca et al, 2007) ou minimamente três, no caso de dificuldades do voluntário. Foram calculadas as médias \pm desvio do padrão dos parâmetros estudados. O instrumental utilizado para NEP foi desenvolvido no próprio Laboratório de Instrumentação Biomédica - LIB/UERJ (Teixeira et al., 2010).

Baydur et al., em 2004, sugeriram que valores de NEP de $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ poderiam ser usados para determinar a LFE intratorácica em pacientes sem histórico de SAOS ou roncos, pois o colapso das VAS durante a expiração seria raro nesta população com estes níveis de NEP, ratificando a escolha neste estudo.

Esta Dissertação se propõe a avaliar os mesmos índices quantitativos utilizados por Teixeira em sua Tese (2012) que envolveu o envelhecimento e a DPOC: 1) $\Delta 0-50\%$: variações de fluxo na primeira metade (início) do ciclo expiratório; 2) $\Delta 25-75\%$: variações de fluxo entre 25 e 75% do ciclo expiratório; 3) $\Delta 50-100\%$: variações de fluxo na segunda metade (final) do ciclo expiratório; e 4) LFE (%). É desejado agora, conhecer o comportamento destes parâmetros na asma, objeto deste estudo.

As avaliações de volumes e capacidades pulmonares foram realizadas através de exame espirométrico e pletismografia de corpo inteiro no equipamento BPd (nSpire Health, Inc., 1830 Lefthand Circle, Longmont, CO, USA). Foram avaliados os seguintes parâmetros: Capacidade vital forçada (CVF), Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1),

relação VEF_1/CVF , Fluxo expiratório forçado médio entre 25 e 75% da curva de CVF ($FEF_{25-75\%}$), relação $FEF_{25-75\%}/CVF$, Tempo expiratório forçado (T_{FEF}), Capacidade inspiratória (CI), Volume residual (VR), Capacidade pulmonar total (CPT), relação VR/CPT, Resistência das vias aéreas (R_{va}) e Condutância das vias aéreas (G_{va}). Todos os valores obtidos foram expressos em termos absolutos e em percentual em relação aos valores previstos para sexo, idade e altura, segundo as equações de Pereira et al (1992) para espirometria e segundo Crapo et al.(1982) para pletismografia de corpo inteiro.

Os exames seguiram as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar em acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2002) e foram realizados por profissional competente e treinado, obedecendo os critérios da mesma.

Para o teste broncodilatador, foram aplicados 400 microgramas de salbutamol spray e, após 15 minutos (Pellegrino et al., 2005; SBPT, 2002), foram repetidos os testes funcionais respiratórios supracitados na mesma sequência.

As etapas descritas acima foram aplicadas tanto no grupo controle quanto nos outros dois grupos expostos (asma).

Apesar de se tratar um estudo quantitativo, foi realizada uma avaliação qualitativa da LFE no grupo controle para conhecer o comportamento deste parâmetro, quando existente, dentre os indivíduos supostamente normais (GC).

2.5 Análise estatística dos dados

Os resultados de um estudo piloto foram empregados para a estimativa do número de voluntários que seriam analisados (utilizado o software MedCalc® 8.2), assumindo como aceitáveis erros do tipo I de 5% e do tipo II de 20%. A estimativa resultou em 25 indivíduos por grupo. Logo, o tamanho da amostra mínimo foi 25 voluntários em cada um dos três grupos estudados: um controle, outro com portadores de asma controlada e outro com portadores de asma não controlada (conforme ACSS).

Após os ensaios, os dados foram compilados e analisados no LIB/UERJ. As análises estatísticas e os gráficos foram confeccionados através do software Microcal Origin 6.0 e 8.0. Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliação da normalidade.

Foi utilizado o teste ANOVA para comparação entre os três grupos estudados, seguido pelo teste de Tukey quando a distribuição foi normal (análise paramétrica) e aplicado o teste Kruskal-Wallis ANOVA seguido do teste Mann-Whitney quando a distribuição foi diferente da normal (análise não paramétrica).

Para comparação dos parâmetros clínicos entre os dois grupos com asma, aqueles com asma controlada e aqueles com asma não controlada, foi utilizado o teste *t* independente para o ACSS, pois a distribuição foi normal (análise paramétrica) e foi aplicado o teste Mann-Whitney para a escala de Borg modificada, pois a distribuição foi diferente da normal (análise não paramétrica).

Para análise da variação após o uso do Bd dentro de cada um dos grupos estudados, foi utilizado o teste *t* dependente quando a distribuição foi normal (análise paramétrica) e o teste Wilcoxon quando a distribuição foi diferente da normal (análise não paramétrica).

O nível de significância estatística considerado foi $\alpha < 0,05$.

As correlações lineares e os coeficientes de determinação foram obtidos entre os parâmetros da NEP e os dados funcionais respiratórios tradicionais, e entre os dados clínicos avaliados e os dados funcionais respiratórios tradicionais e da NEP. Os dados foram processados no programa Origin 6.0. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para relacionar duas variáveis numéricas (Dawson & Trapp, 2003). Segundo Dawson & Trapp (2003), estas correlações podem ser classificadas da seguinte maneira:

- a) Relação pequena ou inexistente: correlações entre 0 a 0,25 (ou -0,25);
- b) Relação razoável: correlações entre 0,25 a 0,50 (ou -0,25 a -0,50);
- c) Relação moderada a boa: correlações entre 0,50 a 0,75 (ou -0,50 a -0,75);
- d) Relação muito boa a excelente: correlações maiores que 0,75 (ou -0,75).

3 RESULTADOS

A Tabela 2 demonstra as características entre os três grupos estudados, não havendo diferença estatística significativa entre eles para os dados antropométricos. Considerando os instrumentos clínicos utilizados para melhor caracterizar os pacientes portadores de asma e voluntários deste estudo, foi observado que os indivíduos do grupo AC apresentaram no escore do ACSS uma pontuação média de $89,6 \pm 6,11$ (que abrange aqueles com escore de 80-99%, indicando controle adequado). No grupo ANC, houve uma pontuação média de $56,63 \pm 10,35$ no escore do ACSS (que abrange aqueles com pobre controle, escore de 60-79% e aqueles com controle muito pobre, escore de 40-59%; a pontuação $< 40\%$ indica ausência de controle). Houve diferença significativa no escore do ACSS entre AC e ANC, conforme esperado.

Tabela 2 - Características dos grupos

	Controle (n=25)	Asma controlada (n=25)	Asma não controlada (n=34)	<i>p</i>
Idade (anos)	32,68 ± 8,64	32,2 ± 8,79	35,59 ± 9,87	ns**
Peso (kg)	68,16 ± 10,69	68,55 ± 12,53	69,69 ± 14,23	ns*
Altura (m)	1,67 ± 0,075	1,66 ± 0,08	1,62 ± 0,11	ns*
IMC (kg/m²)	24,26 ± 2,82	24,83 ± 3,26	26,29 ± 3,95	ns*
ACSS	—	89,6 ± 6,11	56,63 ± 10,35	< 0,0001***

Legenda: Média ± DP; ns = não significativo ($p > 0,05$); *ANOVA; ** Kruskal-Wallis ANOVA; *** Mann-Whitney.

Em uma análise comparativa entre os dois grupos estudados com asma (AC e ANC), considerando a escala de Borg modificada para avaliação do grau de dispneia antes da aplicação do Bd (Pré-Bd), foi constatada diferença significativa entre ambos, com maior intensidade de dispneia no grupo ANC. Já na avaliação após o uso do Bd (Pós-Bd), não houve diferença significativa entre os grupos (Tabela 3).

Tabela 3 - Parâmetros clínicos da asma (análise entre os grupos asma controlada e asma não controlada)

	<i>Pré-Bd</i>		<i>p</i>	<i>Pós-Bd</i>		<i>p</i>
	<i>Asma controlada</i>	<i>Asma não controlada</i>		<i>Asma controlada</i>	<i>Asma não controlada</i>	
	Borg	0,48 ± 0,68		1,54 ± 1,41	< 0,0015**	

Legenda: Pré-Bd = pré-broncodilatação; Pós-Bd = pós-broncodilatação; Média ± DP; **Mann Whitney. O hífen indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos, $p < 0,05$.

Ainda considerando a escala de Borg modificada, mas em outra análise, foi avaliada a resposta ao Bd dentro de cada um dos dois grupos com asma estudados. Para esta análise, foi observada ausência de melhora significativa na intensidade da dispneia após o uso do Bd dentre os portadores de AC. Contudo, houve melhora significativa na intensidade da dispneia após o uso deste fármaco dentre os portadores de ANC (Tabela 4).

Tabela 4 - Parâmetros clínicos da asma (análise Pré-Bd e Pós-Bd dentro dos grupos de asma)

	<i>Asma controlada</i>		<i>p</i>	<i>Asma não controlada</i>		<i>p</i>
	<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>		<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>	
	Borg	0,48 ± 0,68		0,35 ± 0,71	ns**	

Legenda: Pré-Bd = pré-broncodilatação; Pós-Bd = pós-broncodilatação; ns = não significativo ($p > 0,05$); ** Wilcoxon.

Em uma análise comparativa entre os três grupos estudados, considerando os parâmetros da espirometria Pré-Bd, foi observado que entre o grupo controle (GC) e o grupo de portadores de asma controlada (AC), só houve diferença entre VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} (L e %) e FEF_{25-75%}/CVF, que foram significativamente menores dentre os portadores de asma. Entre o GC e o grupo de portadores de asma não controlada (ANC), houve alteração significativa em todos os parâmetros espirométricos avaliados naqueles com ANC, e compatíveis com o diagnóstico de doença obstrutiva de vias aéreas, o que é típico da asma (GINA, 2010; SBPT, 2002). Entre os grupos AC e ANC, também foram observadas

alterações em todos os parâmetros espirométricos avaliados e compatíveis com obstrução, porém significativamente piores no grupo ANC.

Em uma análise comparativa entre os três grupos estudados, considerando os parâmetros da espirometria Pós-Bd, não houve diferença significativa entre o GC e o grupo AC, porém houve diferença entre GC e grupo ANC, assim como entre grupo AC e grupo ANC, para todos os parâmetros avaliados, os quais se mostraram significativamente piores no grupo ANC (Tabela 5).

Tabela 5 - Parâmetros da espirometria (análise entre os grupos controle, asma controlada e asma não controlada)

	<i>Pré-Bd</i>			<i>p</i>	<i>Pós-Bd</i>			<i>p</i>
	Controle (1)	Asma Controlada (2)	Asma não Controlada (3)		Controle (1)	Asma Controlada (2)	Asma não controlada (3)	
CVF(L)	4,16 ± 1,05	4,0 ± 0,73	3,12 ± 0,89	1,2;1-3;2-3**	4,14 ± 1,11	4,01 ± 0,69	3,37 ± 0,87	1,2;1-3;2-3**
CVF(%)	98,51 ± 12,81	101,45 ± 11,11	79,67 ± 13,45	1,2;1-3;2-3**	97,81 ± 14,21	101,76 ± 11,41	86,34 ± 12,1	1,2;1-3;2-3**
VEF₁(L)	3,42 ± 0,92	2,99 ± 0,44	2,03 ± 0,68	1,2;1-3;2-3**	3,50 ± 0,98	3,21 ± 0,45	2,45 ± 0,71	1,2;1-3;2-3**
VEF₁(%)	96,05 ± 12,59	90,52 ± 10,6	61,75 ± 15,46	1,2;1-3;2-3**	98,35 ± 13,50	97,34 ± 11,64	74,66 ± 13,99	1,2;1-3;2-3*
VEF₁/CVF(%)	81,96 ± 5,79	75,4 ± 8,35	64,64 ± 11,3	1-2;1-3;2-3*	84,54 ± 4,61	80,59 ± 6,69	72,97 ± 11,17	1,2;1-3;2-3*
FEF_{25-75%}(L/s)	3,48 ± 1,45	2,57 ± 0,89	1,28 ± 0,67	1-2;1-3;2-3**	3,96 ± 1,48	3,23 ± 0,87	1,97 ± 1,02	1,2;1-3;2-3**
FEF_{25-75%}(%)	90,60 ± 26,58	70,84 ± 26,19	35,0 ± 14,91	1-2;1-3;2-3**	103,46 ± 23,72	90,07 ± 27,37	53,83 ± 22,23	1,2;1-3;2-3**
FEF_{25-75%}/CVF(%)	0,83 ± 0,24	0,67 ± 0,28	0,41 ± 0,19	1-2;1-3;2-3**	0,95 ± 0,21	0,84 ± 0,29	0,6 ± 0,29	1-2;1-3;2-3**
T_{FEF}(s)	8,35 ± 2,45	9,53 ± 3,33	12,31 ± 4,07	1,2;1-3;2-3*	7,73 ± 2,63	8,79 ± 3,42	11,94 ± 5,33	1,2;1-3;2-3*

Legenda: Pré-Bd = pré-broncodilatação; Pós-Bd = pós-broncodilatação; Média ± DP; *ANOVA/Tukey; **Kruskal Wallis ANOVA/Mann-Whitney. O hífen indica estatisticamente significativa entre os grupos, $p < 0,05$.

Ainda considerando os parâmetros da espirometria, mas em outra análise que avalia a resposta ao Bd dentro de cada um dos três grupos estudados, foi notória a ausência de variação significativa do T_{FEF} ao Bd nos três grupos estudados. O Bd só contribuiu para CVF (L e %) naqueles com ANC. Considerando o GC, foi observado ganho nos seguintes parâmetros: VEF_1 (L e %) VEF_1/CVF , $FEF_{25-75\%}$ (L/s e %) e $FEF_{25-75\%}/CVF$. Considerando o grupo AC, houve melhora importante e muito mais significativa que no GC de VEF_1 (L e %), VEF_1/CVF , $FEF_{25-75\%}$ (L/s e %) e $FEF_{25-75\%}/CVF$. Para o grupo ANC, houve melhora significativa de todos os parâmetros avaliados, exceto o T_{FEF} (Tabela 6).

Tabela 6 - Parâmetros da espirometria (análise Pré-Bd e Pós-Bd dentro dos grupos)

	Controle		<i>p</i>	Asma controlada		<i>p</i>	Asma não controlada		<i>p</i>
	<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>		<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>		<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>	
CVF(L)	4,16 ± 1,05	4,14 ± 1,11	ns**	4,0 ± 0,73	4,01 ± 0,69	ns**	3,12 ± 0,89	3,37 ± 0,87	1,65E-5**
CVF(%)	98,51 ± 12,81	97,81 ± 14,21	ns**	101,45 ± 11,1	101,76 ± 11,41	ns*	79,67 ± 13,45	86,34 ± 12,1	4,37E-4*
VEF₁(L)	3,42 ± 0,92	3,50 ± 0,98	0,0089**	2,99 ± 0,44	3,21 ± 0,45	4,1E-5*	2,03 ± 0,68	2,45 ± 0,71	2,33E-10**
VEF₁(%)	96,05 ± 12,59	98,35 ± 13,50	0,0249*	90,52 ± 10,6	97,34 ± 11,64	3,96E-5**	61,75 ± 15,46	74,66 ± 13,99	2,79E-10*
VEF₁/CVF(%)	81,96 ± 5,79	84,54 ± 4,61	3,5E-4*	75,4 ± 8,35	80,59 ± 6,69	3,85E-5*	64,64 ± 11,3	72,97 ± 11,17	5,17E-10*
FEF_{25-75%}(L/s)	3,48 ± 1,45	3,96 ± 1,48	5,26E-5**	2,57 ± 0,89	3,23 ± 0,87	3,74E-5**	1,28 ± 0,67	1,97 ± 1,02	1,16E-10**
FEF_{25-75%}(%)	90,60 ± 26,58	103,46 ± 23,72	5,39E-5**	70,84 ± 26,19	90,07 ± 27,37	4,54E-5**	35,0 ± 14,91	53,83 ± 22,23	1,29E-10*
FEF_{25-75%}/CVF(%)	0,83 ± 0,24	0,95 ± 0,21	5,17E-5**	0,67 ± 0,28	0,84 ± 0,29	8,77E-5**	0,41 ± 0,19	0,6 ± 0,29	5,8E-9*
T_{FEF}(s)	8,35 ± 2,45	7,73 ± 2,63	ns**	9,53 ± 3,33	8,79 ± 3,42	ns*	12,31 ± 4,07	11,94 ± 5,33	ns*

Legenda: Pré-Bd = pré-broncodilatação; Pós-Bd = pós-broncodilatação; ns = não significativo ($p > 0,05$); * Teste t dependente; ** Wilcoxon.

Em uma análise comparativa entre os três grupos estudados, considerando os parâmetros fornecidos pela pletismografia de corpo inteiro Pré-Bd, foi evidenciada diferença entre GC e grupo AC apenas para VR (L) e CPT%, significativamente maiores neste, enquanto a condutância do sistema respiratório foi significativamente menor. Entre o GC e o grupo de ANC, somente não foi demonstrada diferença significativa para a CI (L). Observou-se que, excetuando a condutância que foi significativamente menor nestes com ANC, os demais parâmetros da pletismografia foram significativamente maiores na ANC. Para as análises comparativas entre os grupos AC e ANC, somente não houve diferença estatística para os parâmetros CI (L) e CPT (L); todos os demais parâmetros foram piores na ANC, fato compatível com a maior gravidade deste grupo cujo aprisionamento aéreo é secundário ao grau da obstrução.

Considerando os parâmetros fornecidos pela pletismografia de corpo inteiro Pós-Bd, foi observado que, entre o GC e o grupo de AC, houve diferença nos parâmetros VR (L e %) e CPT (%), maiores na AC. Entre o GC e o grupo de ANC, houve diferença nos parâmetros CI (%), VR (L e %), CPT (%), VR/CPT, todos maiores na ANC, e Gva (L e %) menor na asma. Entre os grupos AC e ANC, houve diferença significativa nos parâmetros VR (L e %), CPT% e VR/CPT, maiores na ANC, o que é compatível com a maior gravidade do grupo, refletindo maior aprisionamento aéreo (Tabela 7).

Tabela 7 - Parâmetros da pletismografia de corpo inteiro (análise entre os grupos controle, asma controlada e asma não controlada)

	<i>Pré-Bd</i>				<i>Pós-Bd</i>			
	Controle (1)	Asma	Asma não	<i>p</i>	Controle (1)	Asma	Asma não	<i>p</i>
		Controlada (2)	Controlada (3)			Controlada (2)	Controlada (3)	
CI (L)	3,41 ± 0,76	3,38 ± 0,74	3,87 ± 1,21	1,2;1,3;2,3*	3,36 ± 0,80	3,44 ± 0,76	3,95 ± 1,19	1,2;1,3;2,3**
CI (%)	120,96 ± 22,49	128,57 ± 27,64	163,56 ± 67,61	1,2;1-3;2-3**	119,19 ± 23,89	131,5 ± 30,99	169,02 ± 74,46	1,2;1-3;2,3**
VR (L)	1,32 ± 0,46	1,64 ± 0,72	2,65 ± 1,05	1-2;1-3;2-3**	1,29 ± 0,43	1,64 ± 0,71	2,17 ± 0,91	1-2;1-3;2-3**
VR (%)	88,57 ± 33,98	114,87 ± 48,9	189,06 ± 70,68	1,2;1-3;2-3**	86,58 ± 30,72	113,76 ± 45,4	154,18 ± 57,67	1-2;1-3;2-3**
CPT (L)	5,44 ± 1,01	5,58 ± 0,9	6,35 ± 1,57	1,2;1-3;2,3*	5,43 ± 1,09	5,6 ± 0,91	6,17 ± 1,6	1,2;1,3;2,3*
CPT (%)	95,44 ± 11,75	103,83 ± 13,85	120,6 ± 25,86	1-2;1-3;2-3**	94,98 ± 12,76	104,2 ± 14,18	117,03 ± 25,4	1-2;1-3;2-3**
VR/CPT (%)	24,75 ± 8,26	28,93 ± 8,95	40,73 ± 10,37	1,2;1-3;2-3*	24,29 ± 7,01	28,81 ± 8,65	34,28 ± 8,63	1,2;1-3;2-3*
Rva (cmH₂O/L/s)	3,38 ± 1,44	3,99 ± 1,77	7,61 ± 9,08	1,2;1-3;2-3**	2,32 ± 0,86	2,58 ± 1,24	2,83 ± 1,33	1,2;1,3;2,3**
Rva (%)	235,86 ± 100,32	273,18 ± 120,32	510,12 ± 601,51	1,2;1-3;2-3**	161,9 ± 60,28	182,2 ± 89,54	191,4 ± 86,9	1,2;1,3;2,3**
Gva (L/s/cmH₂O)	0,13 ± 0,05	0,11 ± 0,06	0,07 ± 0,05	1-2;1-3;2-3**	0,19 ± 0,12	0,17 ± 0,11	0,15 ± 0,07	1,2;1-3;2,3**
Gva (%)	55,08 ± 21,72	44,12 ± 25,47	30,79 ± 20,83	1-2;1-3;2-3**	80,38 ± 52,04	71,05 ± 45,21	60,73 ± 34,68	1,2;1-3;2,3**

Legenda: Pré-Bd = pré-broncodilatação; Pós-Bd = pós-broncodilatação; ns = não significativo ($p > 0,05$); *ANOVA; **Kruskal Wallis ANOVA.

Considerando os parâmetros fornecidos pela pletismografia de corpo inteiro, mas em outra análise que avaliou a resposta ao Bd dentro de cada um dos três grupos estudados, foi notória a melhora da Rva e da Gva nos três grupos, GC, AC e ANC. O grupo ANC demonstrou também redução de VR (L e %) e VR/CPT, denotando melhora do aprisionamento aéreo (Tabela 8).

Tabela 8 - Parâmetros da pletismografia de corpo inteiro (análise Pré-Bd e Pós-Bd dentro dos grupos)

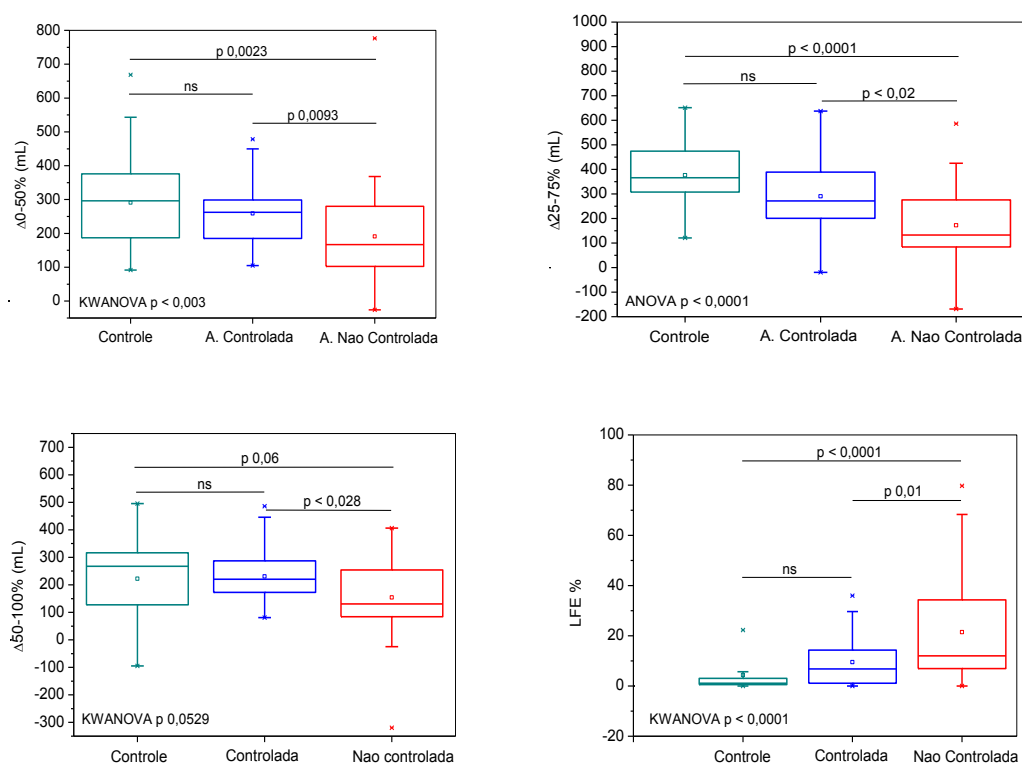
	Controle		<i>p</i>	Asma controlada		<i>p</i>	Asma não controlada		<i>p</i>
	<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>		<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>		<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>	
CI (L)	3,41 ± 0,76	3,36 ± 0,80	ns**	3,38 ± 0,74	3,44 ± 0,76	ns*	3,87 ± 1,21	3,95 ± 1,19	ns*
CI (%)	120,96 ± 22,49	119,19 ± 23,89	ns*	128,57 ± 27,64	131,5 ± 30,99	ns*	163,56 ± 67,61	169,02 ± 74,46	ns**
VR (L)	1,32 ± 0,46	1,29 ± 0,43	ns*	1,64 ± 0,72	1,64 ± 0,71	ns**	2,65 ± 1,05	2,17 ± 0,91	1,84E-5*
VR (%)	88,57 ± 33,98	86,58 ± 30,72	ns*	114,87 ± 48,9	113,76 ± 45,4	ns**	189,06 ± 70,68	154,18 ± 57,67	8,91E-6*
CPT (L)	5,44 ± 1,01	5,43 ± 1,09	ns*	5,58 ± 0,9	5,6 ± 0,91	ns*	6,35 ± 1,57	6,17 ± 1,6	ns*
CPT (%)	95,44 ± 11,75	94,98 ± 12,76	ns**	103,83 ± 13,85	104,2 ± 14,18	ns*	120,6 ± 25,86	117,03 ± 25,4	ns*
VR/CPT(%)	24,75 ± 8,26	24,29 ± 7,01	ns*	28,93 ± 8,95	28,81 ± 8,65	ns*	40,73 ± 10,37	34,28 ± 8,63	1,26E-4*
Rva(cmH₂O/L/s)	3,38 ± 1,44	2,32 ± 0,86	5,59E-4*	3,99 ± 1,77	2,58 ± 1,24	3,64E-5*	7,61 ± 9,08	2,83 ± 1,33	1,51E-9**
Rva (%)	235,86 ± 100,32	161,9 ± 60,28	7,15E-4**	273,18 ± 120,32	182,2 ± 89,54	8,17E-6**	510,12 ± 601,51	191,4 ± 86,9	1,63E-9**
Gva(L/s/cmH₂O)	0,13 ± 0,05	0,19 ± 0,12	7,55E-4**	0,11 ± 0,06	0,17 ± 0,11	3,82E-6**	0,07 ± 0,05	0,15 ± 0,07	6,99E-10**
Gva (%)	55,08 ± 21,72	80,38 ± 52,04	7,15E-4**	44,12 ± 25,47	71,05 ± 45,21	6,2E-6**	30,79 ± 20,83	60,73 ± 34,68	5,82E-10**

Legenda: Pré-Bd = pré-broncodilatação; Pós-Bd = pós-broncodilatação; ns = não significativo ($p > 0,05$); * Teste *t* dependente; ** Wilcoxon

Todas as variações do fluxo expiratório estudadas apresentaram o mesmo comportamento de diminuição com a gravidade da doença, diferentemente da LFE% que aumentou com a gravidade da asma (Figura 8). Considerando os parâmetros da NEP, em uma análise comparativa entre os três grupos estudados antes da aplicação do Bd:

- $\Delta 0-50\%$: não houve diferença entre GC e AC, mas houve diferença significativa entre GC e ANC e entre AC e ANC.
- $\Delta 25-75\%$: não houve diferença entre GC e AC, mas houve diferença significativa entre GC e ANC e entre AC e ANC.
- $\Delta 50-100\%$: não houve diferença entre GC e AC e entre GC e ANC, mas houve diferença significativa entre AC e ANC.
- LFE%: não houve diferença entre GC e AC, mas houve diferença significativa entre GC e ANC e entre AC e ANC.

Figura 8. Análise dos parâmetros da NEP nos três grupos antes do Bd

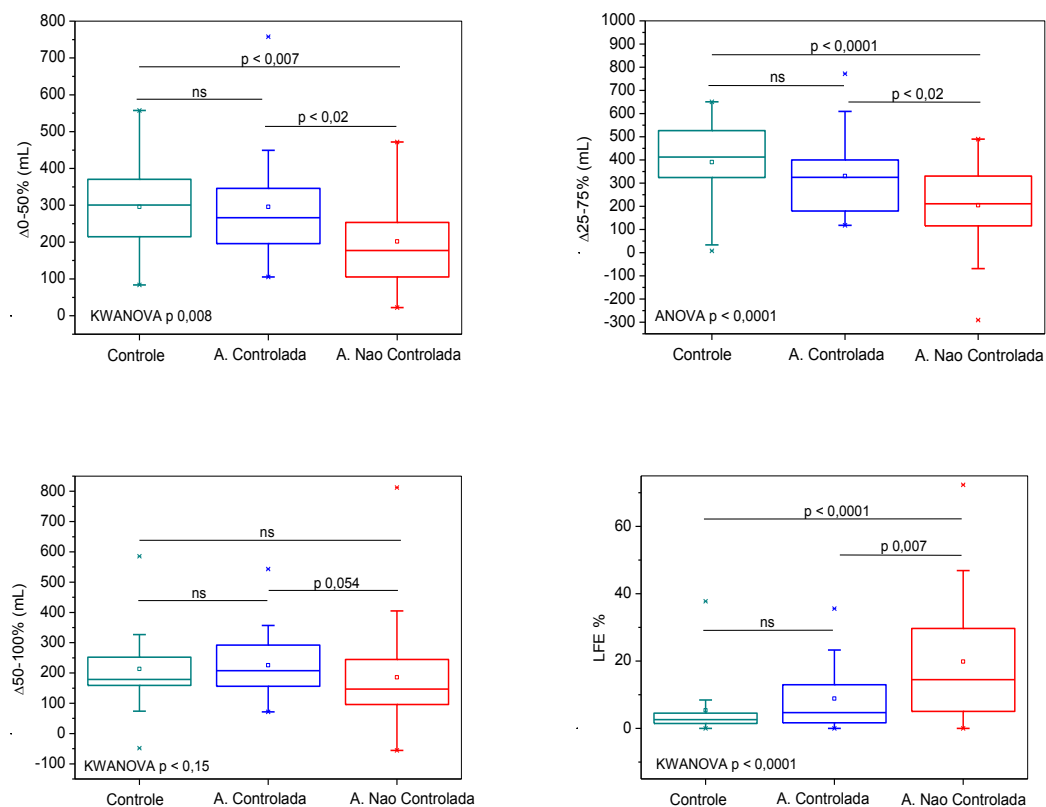


Legenda: $\Delta 0-50\%$ = variação de fluxo na metade inicial da expiração; $\Delta 50-100\%$ = variação de fluxo na metade final da expiração; $\Delta 25-75\%$ = variação de fluxo entre 25 e 75% do ciclo expiratório; LFE% = porcentagem do fluxo expiratório que a NEP não induziu aumento no fluxo em relação ao ciclo controle; A = Asma; ns = não significativo.

Após o Bd, todas as variações do fluxo expiratório estudadas apresentaram diminuição com a gravidade da doença enquanto a LFE% apresentou aumento com a gravidade da asma (Figura 9). Considerando os parâmetros da NEP, em uma análise comparativa entre os três grupos estudados após a aplicação do Bd:

- $\Delta 0-50\%$: não houve diferença entre GC e AC, mas houve diferença significativa entre GC e ANC e entre AC e ANC.
- $\Delta 25-75\%$: não houve diferença entre GC e AC, mas houve diferença significativa entre GC e ANC e entre AC e ANC.
- $\Delta 50-100\%$: não houve diferença significativa entre os três grupos estudados.
- LFE%: não houve diferença entre GC e AC, mas houve diferença significativa entre GC e ANC e entre AC e ANC.

Figura 9. Análise dos parâmetros da NEP nos três grupos após Bd



Legenda: $\Delta 0-50\%$ = variação de fluxo na metade inicial da expiração; $\Delta 50-100\%$ = variação de fluxo na metade final da expiração; $\Delta 25-75\%$ = variação de fluxo entre 25 e 75% do ciclo expiratório; LFE% = percentagem do fluxo expiratório que a NEP não induziu aumento no fluxo em relação ao ciclo controle; A = Asma; ns = não significativo.

Outra análise avaliou a resposta dos parâmetros da NEP ao Bd dentro de cada um dos três grupos estudados. Não foi observada variação significativa após o Bd em cada um dos parâmetros da NEP avaliados (Tabela 9).

Tabela 9 - Parâmetros da NEP (análise Pré-Bd e Pós-Bd dentro dos grupos)

	Controle		<i>p</i>	Asma controlada		<i>p</i>	Asma não controlada		<i>p</i>
	<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>		<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>		<i>Pré-Bd</i>	<i>Pós-Bd</i>	
Δ0-50	291,01 ± 136,28	295,88 ± 125,50	ns*	259,12 ± 99,65	295,59 ± 155,22	ns**	191,13 ± 146,10	201,83 ± 122,43	ns**
Δ25-75	376,42 ± 151,22	390,89 ± 172,18	ns*	290,62 ± 153,96	330,57 ± 170,02	ns*	172,32 ± 155,45	205,01 ± 163,41	ns*
Δ50-100	222 ± 143,51	213,19 ± 139,15	ns*	230,72 ± 103,05	225,78 ± 99,97	ns**	154,17 ± 139,53	185,41 ± 151,96	ns**
LFE%	4,36 ± 6,74	5,34 ± 8,86	ns**	9,48 ± 10,2	8,85 ± 10,10	ns**	21,46 ± 20,78	19,86 ± 18,47	ns**

Legenda: Pré-Bd= pré-broncodilatação; Pós-Bd= pós-broncodilatação; ns= não significativo ($p>0,05$); * Teste t dependente; **Wilcoxon.

Em uma avaliação qualitativa da LFE no GC, dentre os 25 voluntários, foram realizadas 254 medidas com a NEP, das quais 121 (47,6%) não apresentaram LFE (NFL), 122 (48%) apresentaram limitação final e 4,3% apresentaram LFE inicial e final sustentadas por toda expiração de forma contínua, ou não (Tabela 10).

Tabela 10 - Avaliação qualitativa da LFE no GC

Voluntário (n=25)	n° total de curvas aceitas (Pré-Bd e Pós-Bd) (n=254)	n° de curvas NFL (n=121)	n° de curvas LFE final (n=122)	n° de curvas LFE inicial + Final (n=11)
1	12	8	4	0
2	10	3	7	0
3	10	7	3	0
4	10	7	1	2
5	11	2	8	1
6	10	2	2	6
7	11	6	5	0
8	11	7	4	0
9	10	5	5	0
10	8	2	6	0
11	11	2	8	1
12	11	11	0	0
13	10	6	4	0
14	10	4	6	0
15	9	1	8	0
16	10	3	6	1
17	10	6	4	0
18	10	5	5	0
19	11	9	2	0
20	10	7	3	0
21	10	2	8	0
22	10	3	7	0
23	11	9	2	0
24	12	3	9	0
25	6	1	5	0

Legenda: Pré-Bd= pré-broncodilatação; Pós-Bd= pós-broncodilatação; NFL = não fluxo limitado; LFE = limitação do fluxo expiratório.

Na sequência, foi verificada a correlação da NEP com os parâmetros obtidos através da espirometria (Tabela 11). A LFE% e o $\Delta 25-75\%$ foram os parâmetros de melhor correlação.

- a) LFE%: correlacionou-se em grau moderado com VEF₁ (L e %) e com VEF₁/CVF, e razoavelmente com CVF (L e %), FEF_{25-75%} (L e %), FEF/CVF, T_{FEF}. A relação foi

indireta com os parâmetros citados de forma que, quanto maior a LFE%, menores foram os valores de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF_{25-75%}, FEF_{25-75%}/CVF e maiores foram os valores do T_{FEF} (único parâmetro cuja relação foi direta).

- b) $\Delta 0-50\%$: correlacionou-se diretamente e em grau razoável com CVF (L e %), VEF₁ (L e %), VEF₁/CVF e FEF_{25-75%} (L e %), de forma que quanto menor foram estes parâmetros, menor foi a variação do fluxo expiratório.
- c) $\Delta 25-75\%$: correlacionou-se em grau moderado com CVF (L) e VEF₁ (L) e razoavelmente com CVF (%), VEF₁ (%), VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} (L e %) e FEF/CVF. A relação foi direta, ou seja, quanto menor foram estes parâmetros, menor foi a variação do fluxo expiratório.
- d) $\Delta 50-100\%$: correlacionou-se diretamente e em grau razoável com CVF (L), VEF₁ (L) e FEF_{25-75%} (L), de forma que, quanto menor foram estes parâmetros, menor foi a variação do fluxo expiratório.

Tabela 11 - Correlação entre a NEP e os parâmetros obtidos através da espirometria

PARÂMETROS		CVF (L)	CVF (%)	VEF ₁ (L)	VEF ₁ (%)	VEF ₁ /CVF (L/s)	FEF _{25-75%} (L)	FEF _{25-75%} (%)	FEF/CVF (L/s)	T _{FEF} (s)
LFE	r	-0,463	-0,453	-0,539	-0,546	-0,513	-0,412	-0,411	-0,369	0,29
	r ²	0,214	0,205	0,291	0,298	0,263	0,169	0,169	0,136	0,084
	p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0,0001	0,0001	<0.0006	0,0075
Δ 0-50%	r	0,441	0,289	0,449	0,328	0,279	0,334	0,259	0,239	-0,156
	r ²	0,195	0,083	0,201	0,108	0,078	0,112	0,067	0,057	0,024
	p	<0.0001	0,0078	<0.0001	0,0023	0,0099	0,002	0,0172	0,0286	0,1571
Δ 25-75%	r	0,53	0,422	0,571	0,486	0,397	0,462	0,419	0,35	-0,206
	r ²	0,281	0,178	0,326	0,236	0,158	0,214	0,175	0,122	0,042
	p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002	<0.0001	<0.0001	0,0011	0,0602
Δ 50-100%	r	0,259	0,224	0,294	0,249	0,195	0,26	0,229	0,176	-0,177
	r ²	0,067	0,05	0,087	0,062	0,038	0,068	0,052	0,031	0,031
	p	0,0174	0,0407	0,0066	0,0227	0,0754	0,0168	0,0362	0,1098	0,1065

Legenda: a presença de correlações entre duas variáveis foram demarcadas em amarelo. Correlações razoáveis com grafia em azul e correlações moderadas com grafia em vermelho.

Outra análise avaliou a correlação da NEP com os parâmetros obtidos através da pletismografia de corpo inteiro (Tabela 12).

- a) LFE%: correlacionou-se em grau moderado com VR (%), VR/CPT, Rva (L e %) e razoavelmente com CI (%), VR (L), CPT (%) e Gva (L e %). Sua relação foi direta com os parâmetros VR (L e %), CPT (%), CI (%), VR/CPT e Rva (L e %) de forma que, quanto maior a LFE%, maiores foram os parâmetros citados. Gva apresentou relação indireta com a LFE, diminuindo com o aumento da LFE.
- b) $\Delta 0-50\%$: correlacionou-se razoavelmente e de forma indireta com CI (%), VR (%), CPT (%), VR/CPT, Rva (L e %), de forma que, quanto menor a variação do fluxo expiratório, maiores foram os parâmetros citados.
- c) $\Delta 25-75\%$: correlacionou-se indiretamente e razoavelmente com CI (%), VR (L e %), CPT (%), VR/CPT, Rva (L e %) e diretamente e razoavelmente com Gva (L e %). Logo, quanto menor a variação do fluxo expiratório, maiores foram os valores de CI (%), VR (L e %), CPT (%), VR/CPT, Rva (L e %) e menores foram os valores de Gva (L e %).
- d) $\Delta 50-100\%$: não se correlacionou com os parâmetros da pletismografia de corpo inteiro.

Tabela 12 - Correlação entre NEP e os parâmetros obtidos através da pletismografia de corpo inteiro

PARÂMETROS		CI (L)	CI (%)	VR (L)	VR (%)	CPT (L)	CPT (%)	VR/CPT (L/s)	Rva (cmH ₂ O/L/s)	Rva (%)	Gva (L/s/cmH ₂ O)	Gva (%)
LFE	r	-0,043	0,302	0,391	0,516	0,067	0,382	0,525	0,508	0,507	-0,344	-0,34
	r ²	0,002	0,091	0,153	0,267	0,005	0,146	0,276	0,258	0,257	0,118	0,115
	p	0,696	0,005	0,0002	<0,0001	0,5429	0,0003	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0014	0,0016
Δ 0-50%	r	0,05	-0,295	-0,248	-0,39	0,024	-0,355	-0,363	-0,263	-0,262	0,184	0,207
	r ²	0,003	0,087	0,062	0,152	0,0006	0,126	0,131	0,069	0,069	0,034	0,043
	p	0,652	0,0065	0,0229	<0,0003	0,826	0,0009	0,0007	0,0158	0,0159	0,094	0,059
Δ 25-75%	r	0,083	-0,303	-0,339	-0,488	0,007	-0,391	-0,464	-0,309	-0,305	0,303	0,316
	r ²	0,007	0,092	0,115	0,238	0,00005	0,153	0,215	0,095	0,093	0,092	0,0998
	p	0,451	0,005	0,0016	<0,0001	0,951	0,0002	<0,0001	0,0043	0,0048	0,005	0,0034
Δ 50-100%	r	0,026	-0,196	-0,172	-0,245	-0,032	-0,215	-0,212	-0,118	-0,112	-0,008	0,001
	r ²	0,0007	0,038	0,03	0,06	0,001	0,046	0,045	0,014	0,013	0,00006	0,000001
	p	0,813	0,074	0,118	0,025	0,772	0,05	0,05	0,285	0,312	0,943	0,993

Legenda: a presença de correlações entre duas variáveis foram demarcadas em amarelo. Correlações razoáveis com grafia em azul e correlações moderadas com grafia em vermelho

O ACSS apresentou correlação boa a excelente com CVF (%), VEF₁ (L e %), FEF_{25-75%} (L e %), correlação moderada com CVF(L), VEF₁/CVF, FEF/CVF e correlação razoável com T_{FEF}. Esta correlação foi direta com todos os parâmetros, exceto o T_{FEF}, de forma que quanto maior o ACSS, menor foi o T_{FEF} e maiores foram os demais parâmetros aferidos, fato compatível com a normalidade da função respiratória e o controle da doença (Tabela 13).

A escala de Borg modificada apresentou correlação razoável e indireta com CVF (L e %), VEF₁ (L e %), VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} (L e %) e FEF/CVF. Assim, quanto mais dispneico o paciente, menores foram estes parâmetros.

Tabela 13 - Correlação entre os parâmetros clínicos e os dados obtidos através da espirometria

PARÂMETROS		CVF	CVF	VEF ₁	VEF ₁	VEF ₁ /CVF	FEF _{25-75%}	FEF _{25-75%}	FEF/CVF	T _{FEF}
		(L)	(%)	(L)	(%)	(L/s)	(L)	(%)	(L/s)	(s)
ACSS	r	0,525	0,742	0,731	0,86	0,617	0,709	0,731	0,554	-0,329
	r ²	0,276	0,551	0,534	0,74	0,381	0,503	0,534	0,307	0,108
	p	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Borg pré-Bd	r	-0,3239	-0,259	-0,46	-0,391	-0,413	-0,379	-0,278	-0,296	0,116
	r ²	0,105	0,067	0,211	0,153	0,171	0,144	0,078	0,087	0,014
	p	0,0131	0,0501	0,0003	0,0024	0,0013	0,0033	0,0343	0,0243	0,3858

Legenda: a presença de correlações entre duas variáveis foram demarcadas em amarelo. Correlações razoáveis com grafia em azul e correlações moderadas a excelentes com grafia em vermelho.

A correlação do ACSS foi moderada e indireta com VR (L e %), VR/CPT, e razoável e indireta com CPT (%) e Rva (L e %), os quais aumentaram com a diminuição do ACSS. Já a correlação com Gva (L e %) foi razoável e direta, diminuindo com a diminuição do ACSS (Tabela 14).

Foi observada correlação razoável e direta da escala de Borg modificada com VR (L e %), CPT (%), CI (%), VR/CPT, Rva (L e %). Logo, quanto mais dispneico o paciente, maiores foram estes parâmetros, o que é compatível com aprisionamento de ar.

Tabela 14 - Correlação entre os parâmetros clínicos e os dados da pletismografia de corpo inteiro

PARÂMETROS		CI (L)	CI (%)	VR (L)	VR (%)	CPT (L)	CPT (%)	VR/CPT (L/s)	Rva (cmH ₂ O/L/s)	Rva (%)	Gva (L/s/cmH ₂ O)	Gva (%)
ACSS	r	-0,119	-0,218	-0,527	-0,581	-0,236	-0,32	-0,625	-0,448	-0,44	0,417	0,377
	r²	0,014	0,048	0,278	0,338	0,056	0,102	0,391	0,201	0,194	0,174	0,142
	p	0,3722	0,1008	<0,0001	<0,0001	0,0739	0,0143	<0,0001	0,0004	0,0005	0,0011	0,0035
Borg	r	0,059	0,253	0,368	0,421	0,142	0,341	0,459	0,369	0,362	-0,244	-0,236
	r²	0,004	0,064	0,135	0,177	0,02	0,116	0,211	0,136	0,131	0,06	0,056
	p	0,6620	0,0550	0,0045	0,0010	0,2895	0,0089	0,0003	0,0044	0,0053	0,0645	0,0752

Legenda: a presença de correlações entre duas variáveis foram demarcadas em amarelo. Correlações razoáveis com grafia em azul e correlações moderadas com grafia em vermelho

Houve correlação razoável do ACSS com os parâmetros da NEP aferidos no presente estudo, que foi direta com as variações do fluxo expiratório e indireta com a LFE. Logo, quanto menor o ACSS, menores foram as variações do fluxo expiratório e maiores as LFE (Tabela 15).

A escala de Borg modificada apresentou correlação razoável e direta com a LFE e razoável e indireta com $\Delta 0-50\%$ e $\Delta 25-75\%$. Assim, quanto mais dispneico o portador de asma, maior a LFE e menores as variações do fluxo.

Tabela 15 - Correlação entre os parâmetros clínicos e a NEP

PARÂMETROS		LFE	$\Delta 0-50\%$	$\Delta 25-75\%$	$\Delta 50-100\%$
ACSS	r	-0,479	0,345	0,45	0,389
	r ²	0,229	0,119	0,203	0,151
	p	0,0001	0,0079	0,0004	0,0026
Borg pré-Bd	r	0,378	-0,408	-0,325	-0,132
	r ²	0,143	0,167	0,106	0,017
	p	0,0035	0,0015	0,0129	0,3252

Legenda: a presença de correlações entre duas variáveis foram demarcadas em amarelo. Correlações razoáveis com grafia em azul.

4 DISCUSSÃO

Analisando os dados antropométricos, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos estudados, o que garante a homogeneidade da amostra (Tabela 2). Os obesos (IMC > 30 kg/m², Who, 2015) e os idosos foram excluídos do estudo, já que são fatores causais de redução da CRF e LFE (Tantucci, 2013; Tantucci & Grassi, 1999).

O ACSS é instrumento para estratificar a gravidade da asma, discernindo a doença controlada (AC) da doença não controlada (ANC), o que se confirmou neste estudo (Tabela 2).

Os portadores de asma apresentaram intensidade diferente da dispneia no pré-Bd, documentada pela aplicação da escala de Borg modificada que revelou dispneia significativamente maior naqueles com doença não controlada (ANC). Após a aplicação do Bd, houve reversibilidade ou minimamente diminuição do grau da obstrução, com melhora clínica evidenciada pela menor intensidade da dispneia que foi semelhante entre os dois grupos, AC e ANC (Tabela 3). Naqueles portadores de AC, que apresentavam dispneia mínima ou ausente no pré-Bd, não houve alteração significativa no grau da dispneia através da escala de Borg modificada após o uso do Bd, visto que já estavam clinicamente bem antes da medicação. Fato diferente foi observado no grupo portador de ANC que, após o uso do Bd, apresentaram melhora clínica significativa com diminuição do grau de dispneia pela escala de Borg modificada (Tabela 4).

As aferições registradas pela espirometria nos portadores de asma são compatíveis com o diagnóstico de obstrução das vias aéreas com melhora após o uso de Bd (Tabela 6), sendo estes achados característicos da doença (GINA, 2010; SBPT, 2002). Foi demonstrada piora funcional respiratória com a gravidade da asma (grupo ANC) (Tabela 5), de forma que, quanto mais descompensado clinicamente o paciente, maior a obstrução das vias aéreas.

A obstrução de vias aéreas, por sua vez, é causa de diminuição da condutância no sistema respiratório com consequente aprisionamento de ar (demonstrado pela pletismografia de corpo inteiro através do aumento de VR e VR/CPT), que é progressivamente maior com a gravidade da doença (grupo ANC) (Tabela 7), e que melhora após o uso do Bd (Tabela 8). Porém, as alterações secundárias na CI podem não ser refletidas na pletismografia de corpo inteiro (Walker et al., 2007), uma vez que a LFE é medida dinâmica e variável com o ciclo expiratório (por isto a necessidade de várias aferições para constituição de um valor médio),

enquanto os volumes pulmonares aferidos pela pletismografia são medidas estáticas que requerem a reprodução dos dados para ratificá-los.

Tantucci & Grassi, em 1999, sugeriram que a LFE secundária a obstrução aérea na asma seria geradora de comprometimento mecânico respiratório por promover hiperinsuflação dinâmica. Este trabalho, dentre outros (Calverly & Koulouris, 2005; Tantucci et al., 1999), têm proposto que a aferição da LFE através da NEP pode ser um método complementar para compreensão da mecânica respiratória dos indivíduos.

Ao serem analisados os parâmetros da NEP, foi demonstrado maior LFE nos portadores de asma em relação ao GC, o que é compatível com a fisiopatologia da doença (Koulouris, 2002; Tantucci & Grassi, 1999). A obstrução das VA propicia a LFE de forma que, quanto mais acentuada a obstrução ao fluxo de ar, maior será a LFE e conseqüentemente menores serão as variações do fluxo expiratório (Tamisier et al., 2005; Teixeira, 2012). Estes achados observados nas figuras 8 e 9 deste estudo foram similares aos obtidos por Teixeira (2012) nos portadores de DPOC, e podem ser fundamentados pela correlação dos parâmetros da NEP com os parâmetros da espirometria e da pletismografia analisados nesse estudo. Foi observada uma correlação moderada e inversa entre a LFE% e os parâmetros obstructivos fornecidos pela espirometria, de forma que, quanto menores os valores do $VEF_1(L \text{ e } \%)$ e VEF_1/CVF , mais acentuada a obstrução das vias aéreas e maior propensão à LFE% (Tabela 11). Em relação aos parâmetros da pletismografia analisados, houve correlação moderada e direta com a LFE%. A obstrução gera aumento da Rva, aumento da LFE%, com conseqüente aprisionamento aéreo denotado por aumento de VR (%) e VR/CPT na pletismografia (Tabela 12).

Considerando as variações do fluxo expiratório analisadas, o $\Delta 25-75\%$ foi o que melhor se correlacionou com os parâmetros da espirometria e da pletismografia de corpo inteiro, seguido pelo $\Delta 0-50\%$ e, com menor associação, o $\Delta 50-100\%$, que apresentou pouca correlação com a espirometria e nenhuma correlação com os parâmetros da pletismografia de corpo inteiro. No presente estudo, o $\Delta 25-75\%$ apresentou correlação moderada e direta com CVF (L) e $VEF_1(L)$, de forma que, quanto maiores os valores de CVF (L) e $VEF_1(L)$, melhor funcionalmente encontrava-se o indivíduo e maiores foram as variações do fluxo expiratório entre 25-75% do ciclo. A literatura propôs este índice, o $\Delta 25-75\%$, como inespecífico de limitação do fluxo de ar (Bisschop et al., 2005). Contudo, os dados do presente estudo sugerem que o $\Delta 25-75\%$ reflete as alterações fisiopatológicas que ocorrem nos brônquios de médio calibre, os mais afetados na asma. Isto porque a asma, doença obstructiva intratorácica que afeta primordialmente os brônquios de médio calibre, se expressa funcionalmente na

espirometria através das variáveis derivadas da CVF, incluindo o VEF_1 (GINA, 2010), fato comprovado neste estudo através da correlação entre espirometria e NEP.

Considerando o $\Delta 0-50\%$ neste estudo, as correlações observadas com os testes de função pulmonar foram razoáveis. Estudos têm proposto que a colapsidade das VAS é refletida no $\Delta 0-50\%$, sugerindo correlação deste parâmetro com obstrução extratorácica (Hirata et al., 2011; Teixeira, 2012). Objetivando minimizar a interferência das VAS neste estudo, é que foram excluídos os roncadores e portadores de SAOS e utilizados baixos níveis de NEP (-5 cmH₂O). Evidências sugerem sucesso nesta tentativa. Em uma análise qualitativa do comportamento das curvas fluxo-volume com e sem a NEP no GC, foi observado: dentre os 25 voluntários do GC, foram realizadas 254 medidas com a NEP, das quais 121 (47,6%) não apresentaram LFE, 122 (48%) apresentaram limitação final e apenas 11 voluntários apresentaram limitação inicial e limitação final associadas, em contiguidade ou não. Este fato sugere que, dentre o GC, as VAS podem ter interferido em apenas 4,3% das medidas. A LFE final observada em 48% dos voluntários do GC provavelmente se deve à respiração a partir de volume pulmonar expiratório final reduzido, já que se trata de um grupo composto por indivíduos hígidos, não obstrutivos, e considerando a variabilidade da respiração espontânea que permite pequenas variações do volume pulmonar expiratório final, que pode alterar o ponto em que a LFE acontece durante a expiração. Dentre os fatores causais desta variabilidade respiratória, estão a ansiedade e o desconforto.

Apesar dos parâmetros quantitativos propostos até o momento na literatura, o que prevalece é a avaliação qualitativa da LFE recomendada por Tamisier e colaboradores, em 2005, que sugeriu a presença de LFE inicial como secundária à obstrução extratorácica, e a LFE final devido obstrução intratorácica ou respiração a partir de volume pulmonar expiratório final reduzido. Baydur e colaboradores, em 2012 ratificaram esta proposição, considerando a avaliação do traçado da NEP como o melhor método até o presente momento para discernir obstrução extratorácica de obstrução intratorácica, sendo necessários novos estudos que avaliem os índices quantitativos.

Calverley & Koulouris, em 2005, sugeriram que os benefícios do uso do Bd não deveriam apenas focar nas alterações do VEF_1 , o que tradicionalmente ocorre. Propuseram a detecção da LFE como forma complementar de determinação da responsividade ao Bd. A literatura tem sugerido que a LFE seria reversível ao Bd na asma (Tantucci & Grassi, em 1999), fato não observado neste estudo (Tabela 9) e que pode ser justificado pela utilização da técnica da NEP apenas na posição sentada, sem avaliar os voluntários na posição supina. Isto porque, nos portadores de doenças pulmonares obstrutivas, a LFE é mais facilmente detectada

na posição supina, quando a respiração espontânea ocorre em volume pulmonar reduzido com consequente redução do fluxo expiratório máximo. Evidências apontam que a LFE, tanto nos pacientes portadores de asma quanto naqueles portadores de DPOC, tem sido mais frequentemente detectada na posição supina que na posição sentada (Tantucci & Grassi, 1999). Existem 3 estudos na literatura que descrevem a resposta da LFE na asma ao Bd e que corroboram estas evidências.

Boczkowski et al., em 1997, estudaram 13 pacientes com asma estáveis com idade entre 18 e 65 anos, 5 dos quais eram maiores de 50 anos (38%). Nenhum dos 13 pacientes apresentou LFE quando sentados e apenas 2 pacientes apresentaram LFE na posição supina que desapareceu após o uso de Bd. O estudo proposto por esta Dissertação igualmente avaliou aqueles portadores de asma estáveis, porém não considerou os voluntários com mais de 50 anos já que a idade favorece a LFE, nem avaliou os voluntários na posição supina, o que justifica os diferentes resultados encontrados.

Hsu et al., em 2005, sugeriram que a NEP na posição sentada não seria sensível para avaliação da resposta ao Bd nos portadores de doenças obstrutivas das vias aéreas. Observaram resposta significativa ao Bd em 14 dos 32 pacientes avaliados, mas apenas expressa pela espirometria, sem alteração da LFE, achados estes consistentes com o presente estudo.

Zhang et al., em 2006, avaliaram uma grande amostra composta por 65 portadores de asma, dos quais 60% eram NFL ($VEF_1 = 77\% \pm 18\%$) e 40% eram FL ($VEF_1 = 52\% \pm 15\%$). Estes dados são compatíveis com a literatura (Tamisier et al., 2005; Teixeira, 2012) e com o presente estudo (que inclui 59 portadores de asma), pois demonstraram maior propensão à LFE naqueles com doença obstrutiva mais grave e que apresentavam menores valores de VEF_1 . Zhang et al. somente evidenciaram LFE na posição supina: 11 pacientes apresentaram LFE apenas na posição supina (com valores de $VEF_1 = 64\% \pm 10\%$) e 15 pacientes apresentaram LFE nas posições supina e sentados (apresentavam piores valores do $VEF_1 = 43\% \pm 12\%$). Após o uso do BD, houve reversão completa da LFE em 9 pacientes e, 5 portadores de LFE quando em supina e sentados passaram a apresentar LFE apenas na posição supina.

Houve coerência entre os dados clínicos avaliados neste estudo e os parâmetros dos testes de função pulmonar. O ACSS apresentou correlação boa a excelente com VEF_1 (L e %), CVF (%) e $FEF_{25-75\%}$ (L e %). Esta correlação foi direta de forma que, quanto maior o ACSS, mais controlada a asma, maiores e melhores foram os parâmetros da espirometria (Tabela 13). Foi observada correlação moderada e inversa do ACSS com VR (L e %) e VR/CPT de forma

que, quanto menor o ACSS, mais descompensado clinicamente o portador da asma e maiores foram os valores de VR (L e %) e VR/CPT, o que é compatível com o aprisionamento de ar secundário ao grau da obstrução brônquica na doença não controlada (ANC) (Tabela 14). Houve correlação razoável e direta do ACSS com as variações do fluxo expiratório aferidas pela NEP e correlação razoável e indireta com a LFE, de modo que, quanto menor o ACSS, menor o controle da asma, menores as variações do fluxo expiratório e maior a LFE (Tabela 15). Estes dados são consistentes com a fisiopatologia da asma: obstrução das vias aéreas (demonstrada pela espirometria) levando à LFE (demonstrada pela NEP), aprisionamento aéreo secundário (demonstrado pela pletismografia de corpo inteiro) e pressão expiratória final positiva intrínseca (auto-PEEP), o que aumenta o trabalho respiratório, compromete a função dos músculos inspiratórios e causa dispneia (Calverley & Koulouris, 2005). O ACSS avalia toda esta cadeia descrita, desde o comprometimento da função pulmonar até o quadro clínico, motivo pelo qual é considerado um instrumento completo de avaliação do controle da asma.

A escala de Borg modificada, que avalia o grau da dispneia, apresentou correlação razoável com os dados da espirometria (Tabela 13), da pletismografia de corpo inteiro (Tabela 14) e da NEP (Tabela 15), de forma que, quanto maior o escore da escala de Borg modificada, maior o grau da dispneia referida pelo paciente, menores e piores os parâmetros da espirometria que refletem o grau da obstrução, maiores os parâmetros da pletismografia que são compatíveis com o aprisionamento de ar secundário a obstrução, maior LFE e menores as variações do fluxo $\Delta 0-50\%$ e $\Delta 25-75\%$. Não foi observada correlação do $\Delta 50-100\%$ com a escala de Borg neste estudo. Mahadev et al., em 2013, também demonstraram correlação da LFE aferida pela FOT com o escore da escala de Borg durante broncoconstrição induzida nos pacientes não asmáticos e durante o controle dos sintomas dos asmáticos quando tratados com anti-inflamatórios. Bisschop et al., em 2005, num grande estudo que avaliou 1318 idosos da população francesa, demonstraram que LFE e dispneia eram comuns nesta faixa etária. Observaram que a LFE se correlacionou com o grau de dispneia e estava aumentada nos indivíduos com doenças respiratórias e cardíacas comparados aos saudáveis. Zhang et al., em 2006, sugeriram que a medida da LFE pela técnica da NEP é mais útil na avaliação da dispneia em pacientes asmáticos que as medidas funcionais pulmonares rotineiras, o que divergiu dos achados do presente estudo em que o VEF_1 foi o parâmetro de função pulmonar que melhor se correlacionou com a escala de Borg ($r = -0,46$, $p < 0,01$), enquanto a correlação com a LFE foi menor ($r = 0,37$, $p < 0,01$).

Com as informações disponíveis até o momento na literatura sobre a técnica da NEP, ainda não há publicação padronizando os critérios de aceitação das curvas fluxo-volume para análise e sua interpretação (Dellaca et al., 2007). Isto provavelmente homogeneizaria a diversidade de considerações dos estudos atualmente disponíveis. Algumas proposições de critérios de aceitação são descritas a seguir.

Bisschop et al. (2005) consideraram aceitas as medidas que apresentavam uma diferença entre o volume inspirado final, entre o ciclo com a NEP e ciclo imediatamente precedente, menor que 10%, como forma de assegurar a regularidade da respiração e a validade da análise do fluxo expiratório. Teixeira (2012) e o presente estudo, também consideraram a mesma proposição.

Bisschop et al. (2005) também consideraram para aceitabilidade da medida que o volume expiratório durante a NEP deveria ser igual ou maior que o volume expiratório controle precedente.

Evidências de vazamento na peça bucal ou nasal, excluem a medida da análise, uma vez que é recomendado que o volume pulmonar expiratório final após a NEP retorne ao nível do volume pulmonar expiratório que o precedeu (Calverley & Koulouris, 2005; Baydur et al., 2004; Tamisier et al., 2005). Ausência de tosse e/ou fechamento de glote é descrito por Montemurro et al., (2010).

A estabilização e regularidade da respiração antes da aplicação da NEP é consenso (Baydur & Milic-Emili, 1997; Baydur et al., 2004; Boczkowski et al., 1997; Koulouris et al., 1995; Teixeira, 2012).

Dellaca et al., (2007) descartaram as manobras que apresentaram uma ou mais das quatro situações a seguir: 1) vazamento de ar durante a NEP, que provoca queda gradual no traçado do volume e não se recupera após aplicação da mesma; 2) duração da expiração com a NEP menor que a precedente; 3) alça fluxo-volume controle e alça fluxo-volume com a NEP muito diferentes, particularmente no volume e provavelmente devido a pequena fuga de ar não passível de correção; e 4) traçado do fluxo mostrando grande oscilação durante a aplicação da NEP, provavelmente devido a instabilidade das VAS induzida pela aplicação da NEP, e que compromete a identificação do início da LFE.

Portanto, existem limitações da técnica da NEP na determinação da LFE intratorácica:

- a) Ausência de critérios bem definidos e padronizados na literatura para qualidade das medidas.

- b) Variabilidade das medidas secundária à variabilidade da respiração espontânea, o que requer várias aferições e cálculo da média \pm desvio padrão (Tamisier et al., 2004; Dellaca et al., 2007; Walker et al., 2007).
- c) Variação dinâmica do volume pulmonar expiratório final durante respiração espontânea (Dellaca et al., 2007), pois a recomendação seria que as aferições fossem realizadas num mesmo volume expiratório final (Tamisier et al., 2004)
- d) História de roncos e/ou SAOS que aumentaria a colapsidade das VAS (Koulouris, 2002; Walker et al., 2007; Calverley & Koulouris, 2005).
- e) Possibilidade da ocorrência de artefatos das VAS que podem interferir no traçado inicial da expiração e pode ser minimizado, mas não evitado por completo, através da escolha de baixos níveis de NEP (Dellaca et al., 2007; Walker et al., 2007).

5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A força deste estudo consiste em apresentar a técnica da NEP como um novo instrumento de avaliação da função respiratória, não invasivo, de simples execução por requerer respiração espontânea, com perspectiva de permitir a realização de testes respiratórios naqueles grupos incapazes de realizar a manobra expiratória forçada exigida pela espirometria, como portadores de desordens musculares, idosos, crianças e pacientes ventilados mecanicamente, ampliando a aplicação dos testes de função pulmonar na prática clínica para otimização do tratamento e controle da doença. Entretanto, as limitações foram:

- a) Relacionadas à própria técnica da NEP, já descritas anteriormente.
- b) Dificuldade no recrutamento dos portadores da asma controlada (AC). Por estarem clinicamente bem, eram mais resistentes ao convite para a avaliação funcional respiratória e deslocamento até o LIB/UERJ. Aqueles com doença não controlada (ANC) tinham no convite um adjuvante ao tratamento e a melhora clínica almejada, o que facilitou o recrutamento justificando o maior n deste grupo.
- c) A variabilidade da asma, a sazonalidade da doença e as intercorrências como descompensações e/ou infecções postergaram algumas avaliações.
- d) O VEF_1 é parte integrante do ACSS, constituindo o componente fisiológico da asma e contribuindo para determinação do escore. Portanto, nas correlações deste escore com os parâmetros funcionais respiratórios da espirometria, da pletismografia de corpo inteiro e da NEP, indiretamente o VEF_1 está sendo correlacionado com cada um deles.
- e) Ausência de aferição da NEP na posição supina (a avaliação foi feita apenas quando os indivíduos estavam sentados). A posição supina é considerada importante uma vez que a LFE é mais facilmente detectada nesta posição naqueles portadores de doenças pulmonares obstrutivas.
- f) Certificação da posição neutra do pescoço uma vez que há evidências que a posição da cabeça exerce influência na colapsidade das VAS.
- g) Evitar reflexo e reação voluntária ao estímulo da NEP.
- h) Montemurro et al. (2010) propuseram a exclusão de LFE intratorácica nas aferições em que a curva fluxo-volume com a NEP em nenhum momento ficasse superposta (trecho limitado) à curva controle. Neste estudo, a semelhança de Baydur et al. (2004), foi relativamente comum a diminuição do fluxo expiratório com a NEP abaixo da curva controle, sendo que este achado predominou na porção final da expiração,

semelhante ao observado no GC deste estudo. Este padrão descrito não foi excluído conforme proposto por Montemurro et al. (2010) na avaliação dos portadores de asma pois pode corresponder não apenas a LFE extratorácica, mas também pode representar a associação de LFE inicial extratorácica com LFE final intratorácica (Baydur et al., 2004; Tamisier et al., 2005).

- i) Repetição da medida com níveis mais baixos de NEP, como $-3 \text{ cmH}_2\text{O}$, quando houvesse evidência de LFE extratorácica na análise qualitativa da curva fluxo-volume aferida.

CONCLUSÕES

Há aumento da LFE% e diminuição das variações do fluxo expiratório com o aumento da gravidade do distúrbio ventilatório obstrutivo na asma.

A LFE% e o $\Delta 25-75\%$ refletem as alterações fisiopatológicas que ocorrem nos brônquios de médio calibre por apresentarem correlação moderada com os parâmetros da espirometria incluindo o VEF₁.

O $\Delta 0-50\%$ apresenta correlação razoável com a espirometria. Expressa pouca interferência de colapsidade das VAS naqueles sem roncos primários e sem SAOS, quando baixos níveis de NEP são aplicados.

O $\Delta 50-100\%$ apresenta pouca associação com a espirometria e o ACSS, e nenhuma correlação com a pletismografia de corpo inteiro e com a escala de Borg modificada, o que sugere pouco contribuir para a fisiopatologia da asma.

Os parâmetros da NEP não apresentam responsividade ao Bd quando a aferição é realizada na posição sentada naqueles portadores de asma.

A escala de Borg modificada se correlaciona razoavelmente com os parâmetros da espirometria, da pletismografia de corpo inteiro e da NEP. O VEF₁ é o parâmetro de função pulmonar que melhor se correlaciona com a escala de Borg ($r = -0,46, p < 0,01$).

O ACSS apresenta correlação boa a excelente com os parâmetros da espirometria, correlação moderada com os parâmetros da pletismografia de corpo inteiro e correlação razoável com a NEP.

A NEP é capaz de detectar alterações na mecânica respiratória nos portadores de asma. Correlaciona-se com os testes de função pulmonar tradicionais e com os instrumentos de avaliação clínica utilizados no presente estudo, o ACSS e a escala de Borg modificada, sendo considerada uma técnica promissora.

REFERÊNCIAS

Aires MM. Fisiologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

Baydur A, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation during spontaneous breathing: comparison of patients with restrictive and obstructive respiratory disorders. *Chest*. 1997; 112: 1017-23.

Baydur A, Vigen C, Chen Z. Expiratory flow limitation in obstructive sleep apnea and COPD: a quantitative method to detect pattern differences using the negative expiratory pressure technique. *Open Respir Med J*. 2012; 6:111-20.

Baydur A, Wilkinson L, Mehdian R, Bains B, Milic-Emili J. Extratoracic expiratory flow limitation in obesity and obstructive and restrictive disorders: effects of increasing negative expiratory pressure. *Chest*. 2004; 125: 98-105.

Bisschop C, Marty ML, Tessier JF, Barberger-Gateau P, Dartigues JF, Guénard H. Expiratory flow limitation and obstruction in the elderly. *Eur Respir J*. 2005; 26: 594-601.

Boczkowski J, Murciano D, Pichot MH, Ferretti A, Pariente R, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation in stable asthmatic patients during resting breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 753-7.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 709, de 17 de dezembro de 2010.

Calverley PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J*. 2005; 25: 186-99.

Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Pathol Respir*. 1982; 18: 419-425.

DATASUS [Departamento de informática do SUS]. Ministério da Saúde [base de dados da internet]. Brasil: Ministério da Saúde. [Acesso em: 25.10.2015]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>

Dellaca RL, Duffy N, Pompilio PP, Aliverti A, Koulouris NG, Pedotti A, et al. *Eur Respir J*. 2007; 29: 363-74.

Forey P, Giroux-Metges M-A, Sarni D, Goetghebeur D, Thirion S, Milic-Emili J, et al. Evaluation of a new method for detection of obstructive disease in children asthma: the negative expiratory pressure (NEP). *Arch Pediatr*. 2005; 12: 1338-43.

Frappé E, Gautier-Guillot M, Barthélémy JC, Maudoux D, Roche F, Costes F. *Rev Mal Respir*. 2013; 30 (3): 179-86.

Global Initiative for Asthma (GINA). From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010. [acesso em 17.01.2012]. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>.

- Hirata RP, Aguiar IC, Nacif SR, Giannaci LC, Leitão Filho FSS, Santos IR, et al. Observational Study on efficacy of negative expiratory pressure test proposed as screening for obstructive sleep apnea syndrome among commercial interstate bus drivers – protocol study. *BMC Pulm Med.* 2011; 11: 57-63.
- Hsu CL, Kuo PH, Wang PH, Wu HD, Kuo SH, Yang PC. Negative expiratory pressure in the assessment of bronchodilator response: comparison of spirometry and the interrupter method. *J Formos Med Assoc.* 2005; 104 (1): 6-12.
- Jiricková A, Sulc J, Pohunek P, Kittnar O, Dohnalová A, Kofranek J. Prevalence of tidal expiratory flow limitation in preschool children with and without respiratory symptoms: application of the negative expiratory pressure (NEP) method. *Physiol Res.* 2009; 58: 373-82.
- Jones MH, Davis SD, Grant D, Christoph K, Kisling J, Tepper RS. Forced expiratory maneuvers in very young children: assessment of flow limitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 791-5.
- Jones MH, Davis SD, Kisling JA, Howard JM, Castile R, Tepper RS. Flow limitation in infants assessed by negative expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 713-7.
- Kosmas EN, Milic-Emili J, Polychronaki A, Dimitroulis I, Retsou S, Gaga M, et al. Exercise-induced flow limitation, dynamic hyperinflation and exercise capacity in patients with bronchial asthma. *Eur Respir J.* 2004; 24: 378-84.
- Koulouris NG. Negative expiratory pressure: a new tool. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2002; 57 (1): 69-75.
- Koulouris NG, Hardavella G. Physiological techniques for detecting expiratory flow limitation during tidal breathing. *Eur Respir Rev.* 2011; 20: 147-55.
- Koulouris NG, Kaltsakas G, Palamidis AF, Gennimata SA. Methods for assessing expiratory flow limitation during tidal breathing in COPD patients. *Pulm Med.* 2012; 2012: 234145.
- Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, et al. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J.* 1995; 8: 306-13.
- Mahadev S, Farah CS, King GG, Salome CM. Obesity, expiratory flow limitation and asthma symptoms. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 438-43.
- Montemurro LT, Bettinzoli M, Corda L, Braghini A, Tantucci C. Relationship between critical pressure and volume exhaled during negative pressure in awake subjects with sleep-disordered breathing. *Chest.* 2010; 137: 1304-9.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26: 948-68.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol.* 2006; 32 Supl 7: S447-74.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. J Bras Pneumol. 2002; 28 Supl 3: S1-238.

Suratt PM, Wilhoit SC, Cooper K. Induction of airway collapse with subatmospheric pressure in awake patients with sleep apnea. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1984; 57: 140-6.

Tamisier R, Wuyam B, Nicolle I, Pépin JL, Orliaguet O, Perrin CP, et al. Awake flow limitation with negative expiratory pressure in sleep disordered breathing. Sleep Med. 2005; 6: 205-13.

Tantucci C. Expiratory flow limitation definition, mechanisms, methods, and significance. Pulm Med. 2013; 2013:749860.

Tantucci C, Ellaffi M, Duguet A, Zelter M, Similowski T, Derenne J-P, et al. Dynamic hyperinflation and flow limitation during methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. Eur Respir J. 1999; 14: 295-301.

Tantucci C, Grassi V. Flow limitation: an overview. Monaldi Arch Chest Dis. 1999; 54: 353-7.

Tauber E, Fazekas T, Eichler I, Eichstill C, Gartner C, Koller DY, et al. Negative expiratory pressure: a new tool for evaluating lung function in children? Pediatr Pulmonol. 2003; 35: 162-8.

Tavares MGS, Pizzichini MMM, Steidle LJM, Nazário NO, Rocha CC, Perraro MC et al. Tradução e adaptação cultural do Asthma Control Scoring System (Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma para uso no Brasil). J Bras Pneumol. 2010; 36: 683-92.

Teixeira I. Análise do efeito do envelhecimento e da doença pulmonar obstrutiva crônica sobre a limitação ao fluxo expiratório por meio da técnica de pressão expiratória negativa [Tese]. Rio de Janeiro: 2012.

Teixeira I, Nunes LGMQ, Melo PL. Instrumentation for the analysis of airflow limitation by the negative expiratory pressure technique. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010; 2010: 919-22.

Valta P, Corbeil C, Lavoie A. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150: 1311-7.

Vanpee D, Swine C, Delwiche JP, Jamart J, Delanois L. Does negative expiratory pressure influence performances of spirometry in older patients? Eur Respir J. 2002; 20: 674-8.

Walker R, Paratz J, Holland AE. Reproducibility of the negative expiratory technique in COPD. Chest. 2007; 132: 471-6.

World Health Organization, Obesity and overweight, fact sheet no. 311, update January 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

Zhang NF, Chen AH, Chen RC, Li JM, Liu Q, Zhong NS. Expiratory flow limitation detected by negative expiratory pressure in patients with bronchial asthma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2006; 29 (12): 816-20.

APÊNDICE A – Critérios de elegibilidade ao estudo dentre os portadores de asma



Laboratório de Instrumentação Biomédica – LIB/UERJ

Nome: _____ Data
 de nascimento: _____ Telefones: _____
 Endereço: _____

1-Componente Clínico

	25%	20%	15%	10%	5%	Escores
Sintomas diurnos (dias por semana)	0	1-3	4-6	7	grave	
Sintomas noturnos (noites por semana)	0	raros	1-3	4-7	grave	
β2-agonista* d/s=doses por semana d/dia=doses por dia	0	1-3 d/s	4-6 d/s	1-3 d/dia	≥4 d/dia	
Limitação das atividades da vida diária	nenhuma	muito pouca	pouca	moderada	grave	

*excluindo dose diária permitida antes de fazer exercício

Escore Clínico (A): _____

2- Componente Fisiológico

	100%	80%	60%	40%	20%	Escores
PFE previsto <input type="checkbox"/> (%) MVP** <input type="checkbox"/>	≥90	80-89	70-79	61-69	≤60	
VEF ₁ previsto <input type="checkbox"/> (%) MVP** <input type="checkbox"/>	≥90	80-89	70-79	61-69	≤60	
ΔPFE diário (%) (PFE máx-mín) / PFE máx x 100	≤10	11-15	16-20	21-24	≥25	

**melhor valor prévio registrado/ *Dividir pelo número de medidas registradas.

Escore Fisiológico (B)*: _____

3-Componente Inflamatório

	100%	80%	60%	40%	20%	Escore
Eosinófilos (%)	0	<2	≥2-5	>5-8	>8	

Escore Inflamatório (C): _____

ESCORE GLOBAL: _____ [A () + B () + C ()] ÷ n***: _____

***n = número de componentes avaliados

Resultado do Escore Global:	
100%	Controle total da asma
80% a 99%	Controle adequado da asma
60% a 79%	Pobre controle
40% a 59%	Controle muito pobre da asma
< 40%	Asma não controlada

AO TELEFONE:

Quais medicações você faz uso para o controle da asma (com doses e intervalos)?

Além da ASMA, você tem ou já teve outros problemas pulmonares ou alérgicos (DPOC/tabagismo – registrar a carga tabágica, tuberculose, apnéia do sono, roncos, rinite alérgica, etc)? Citar o tratamento atual, se presente.

Outras comorbidades: () HAS () coronariopatia () IAM prévio () glaucoma
 () neoplasias - sítio: _____ () radioterapia () outros _____

Quais medicações extra pulmonares você faz uso (que deverão ser mantidas no dia do exame)?

OBS 1: beta bloqueadores para HAS ou coronariopatia ou glaucoma deverão, no dia do exame, ser postergados para após a avaliação funcional respiratória. Exemplos: atenolol, carvedilol, propranolol, sotalol (Sotacor), esmolol, bisoprolol, metoprolol, timolol.

OBS 2: Pacientes que tiverem os broncodilatadores suspensos para a realização da avaliação funcional respiratória, deverão vir acompanhados.

OBS 3: Solicitar ao paciente que traga todas as medicações que faz uso para o LIB no dia do exame, bem como todos os exames que dispõe incluindo espirometria e R-X de tórax.

Apto(a) aos exames? () Sim, agendado (a) para a data: ____/____/____

() Não. Motivo: _____

Entrevistador: _____ Data: ____/____/____

NO LIB:

1) Refazer o componente clínico do ACSS. Se asma controlada, prosseguir a avaliação. Somente após a espirometria deverá ser preenchido o componente fisiológico com o VEF1 previsto aferido. O componente inflamatório não será aferido no LIB. Portanto, o Escore Global do ACSS avaliado no LIB constará apenas dos componentes 1+2.

2) Avaliar os exames previamente realizados que o paciente trouxe. Preencher se disponível, o componente fisiológico com o MVP e o componente inflamatório na coluna equivalente a avaliação inicial (ao telefone), estabelecendo o Escore Global do ACSS inicial.

3)EXAME FÍSICO:

Peso: _____ Kg; Altura: _____ cm; IMC: _____ ($\leq 29,9$ kg/m²)

Pressão arterial (PA): _____ x _____ mmHg. Se PAS ≥ 160 mmHg **e/ou** PAD ≥ 90 mmHg, encaminhar ao médico de plantão. Ao iniciar a avaliação funcional respiratória, PA _____ x _____ mmHg.

Frequência cardíaca (FC): _____ bpm (< 100 bpm); Ritmo: () regular () irregular

Saturação arterial de O₂: _____ % ($\geq 92\%$)

Apto(a) aos exames? () Sim. Quais análises? _____

() Não. Motivo: _____

Examinador: _____ Data: ____/____/____

APÊNDICE B – Questionário do grupo controle

PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR – LIB/UERJ
PROTOCOLO GRUPO CONTROLE

Data: _____

QUESTIONÁRIO

Nome: _____

RG: _____; Idade: _____; Sexo: _____

Cor: _____

Peso: _____ Kg; Altura: _____ cm

Endereço: _____

Profissão: _____

Tabagismo atual? () Sim () Não Carga tabágica: _____ maços/ano

Asma brônquica? () Sim () Não

Tuberculose pulmonar? () Sim () Não

Co-morbidades: _____

APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo asma

Nome do voluntário portador de asma: _____
 Idade: _____ anos Código do paciente: _____

“Documento elaborado por aplicação das recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/CNS”

O Sr.(ª) está sendo convidado(a) a participar como voluntário do projeto de pesquisa “**Técnica de pressão expiratória negativa em indivíduos portadores de asma: mecânica ventilatória e efeito do broncodilatador**”, organizado pelo Laboratório de Instrumentação Biométrica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, por se enquadrar no perfil do estudo.

Este documento procura fornecer as informações necessárias para que você possa dar o seu consentimento para colaborar com esta pesquisa. A sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar o seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Você está livre para concordar ou não em participar deste estudo. Os exames e procedimentos aplicados serão gratuitos. Vale lembrar que você não corre nenhum risco de contrair qualquer doença durante a realização dos exames. Antes de assinar este termo, você deve tirar todas as suas dúvidas sobre o mesmo, não hesitando em fazer perguntas sobre qualquer ponto que julgar necessário esclarecer.

1. OBJETIVOS DO ESTUDO

É mensurar a limitação de fluxo expiratório durante a respiração espontânea através da técnica de pressão expiratória negativa em indivíduos asmáticos e analisar a resposta broncodilatadora ao salbutamol.

2. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO E SEUS CONSTRANGIMENTOS

Será necessário interromper o uso de agentes de ação broncodilatadora (cafeína, chocolate, cigarro, bebidas alcoólicas), e o uso de broncodilatadores de ação curta por 4 horas e de broncodilatadores de ação longa por 12 horas antes dos procedimentos.

Será realizada sua avaliação clínica e medidas antropométricas, seguida dos testes de função pulmonar: técnica de pressão expiratória negativa (NEP), pletismografia, espirometria e a administração de Salbutamol aerosol para avaliação da resposta broncodilatadora. Depois de decorridos 15 minutos, você será avaliado novamente seguindo a mesma sequência.

O Sr.(ª) precisará utilizar a medicação broncodilatadora inalatória (salbutamol) como protocolo para os exames de prova de função pulmonar e não sofrerá nenhum risco adicional (item 03). Isto não indica que você realmente necessita de tal medicação. Esta medicação, juntamente com os exames realizados, servirão para análise da sua biomecânica pulmonar ajudando a entender a sua fisiologia.

- 2.1 A sua avaliação clínica será feita pelo pneumologista.
- 2.2 Para avaliação antropométrica serão medidos seu peso corporal e sua altura.
- 2.3 Técnica de pressão expiratória negativa (primeiro exame): este é um exame não-invasivo. Você permanecerá sentado confortavelmente, a cabeça na posição neutra com um clipe nasal, sustentando as duas bochechas com as mãos, respirando normalmente conectado a um bocal. Após período de adaptação ao aparelho, será aplicada uma pressão negativa nas vias aéreas durante a expiração. Cada medida terá duração aproximadamente de 20 segundos. A aferição será realizada em cinco a dez momentos. Não existem riscos à saúde associados a este estudo.
- 2.4 Pletismografia de corpo inteiro (segundo exame): você permanecerá sentado em uma cabine hermeticamente fechada, utilizará um clipe nasal, respirando normalmente em um bocal de silicone, sustentando as duas bochechas com as mãos. Será solicitado uma respiração superficial e rápida (respiração cachorrinho) durante 12 segundos, ao término, respiração normal seguida de uma inspiração profunda e uma expiração completa. Sua duração é em média de 10 minutos. Este é um exame não-invasivo.

Rúbrica do voluntário

Rúbrica do pesquisador

- 2.5 Espirometria (terceiro exame): ainda sentado na cabine com um clipe nasal e conectado ao bocal de silicone, será solicitado que respire normalmente. Após período de adaptação, você realizará uma manobra de inspiração máxima seguida de uma expiração forte e rápida. O tempo exigido para uma expiração satisfatória será de 6 segundos para indivíduos sem doença obstrutiva e 15 segundos para os pacientes com doença obstrutiva, pois carecem de um tempo maior para esvaziamento pulmonar. São necessárias três manobras aceitáveis. Este é um exame não-invasivo.
- 2.6 Prova Broncodilatadora (quarta etapa): serão utilizados 400 µg de salbutamol aerosol. Será solicitado para que expire lentamente até não poder expelir mais ar dos pulmões. Será colocado o inalador com o espaçador entre os seus lábios, apertando-os bem, mas sem morder. Logo em seguida comece a inspirar pela boca e será liberado um jato com 100 µg do broncodilatador. Em seguida prenda a respiração durante 10 segundos. Serão realizados 4 *puffs* com intervalo de 1 minuto entre cada aplicação.

3. RISCOS POTENCIAIS E EFEITOS COLATERAIS

O Salbutamol é uma medicação liberada para uso em humanos pelo Ministério da Saúde, amplamente utilizada em todo o mundo. É um broncodilatador de ação rápida tendo sido usado em testes de broncodilatação em laboratórios de prova de função pulmonar. Os principais efeitos colaterais são taquicardia, tremor e dor de cabeça, que cessam com a suspensão do medicamento. Você será acompanhado por um médico pneumologista durante os exames. É importante a comunicação de qualquer sintoma. Caso ocorra efeito adverso fora do laboratório, é possível entrar em contato com o telefone 23340705 para orientações.

4. BENEFÍCIO DO ESTUDO

A relevância do estudo está em determinar a limitação ao fluxo expiratório através da técnica NEP, o que garantirá à classe médica um novo instrumento que não requer esforço por parte do paciente e não é invasivo, assim como avaliar o efeito do uso do salbutamol nestes casos.

5. NOVAS INFORMAÇÕES

O médico irá lhe informar a respeito de quaisquer descobertas que possam afetar a segurança do estudo e que possam influenciar sua motivação em participar do estudo.

6. SEGURANÇA DO VOLUNTÁRIO

- 6.1 Ética: este estudo será realizado de acordo com os princípios estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/CNS. O protocolo do estudo já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
- 6.2 Seguro: quanto à indenização, haverá cobertura assistencial em reparação a dano imediato ou tardio causado pela pesquisa. Quanto a ressarcimento, haverá cobertura, em compensação, exclusiva de despesas decorrentes da sua participação na pesquisa.
- 6.3 Confidencialidade: está garantida apenas pelo fato de que seu código como paciente (um número e iniciais) irá aparecer em todos os documentos escritos do estudo. As informações coletadas serão processadas por computador e poderão ser checadas pelas autoridades de saúde.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação no projeto de pesquisa acima descrito, concordo em participar e declaro ter recebido uma cópia deste documento.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou seu responsável legal

Assinatura do pesquisador

Testemunha

Testemunha

APÊNDICE D - Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo controle

Nome do voluntário saudável: _____
 Idade: _____ anos Código do voluntário: _____

“Documento elaborado por aplicação das recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/CNS”

O Sr.^(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário do projeto de pesquisa “**Técnica de pressão expiratória negativa em indivíduos portadores de asma: mecânica ventilatória e efeito do broncodilatador**”, organizado pelo Laboratório de Instrumentação Biométrica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

O Sr.^(a) será incluído no grupo de indivíduos saudáveis que farão parte do grupo controle do estudo. Este grupo é importante para critério de comparação com a doença.

Este documento procura fornecer as informações necessárias para que você possa dar o seu consentimento para colaborar com esta pesquisa. A sua participação não é obrigatória e a qualquer momento você poderá desistir de participar e retirar o seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. Você está livre para concordar ou não em participar deste estudo. Os exames e procedimentos aplicados serão gratuitos. Vale lembrar que você não corre nenhum risco de contrair qualquer doença durante a realização dos exames. Antes de assinar este termo, você deve tirar todas as suas dúvidas sobre o mesmo, não hesitando em fazer perguntas sobre qualquer ponto que julgar necessário esclarecer.

1. OBJETIVOS DO ESTUDO

É mensurar a limitação de fluxo expiratório durante a respiração espontânea através da técnica de pressão expiratória negativa em indivíduos asmáticos e analisar a resposta broncodilatadora ao salbutamol.

2. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO E SEUS CONSTRANGIMENTOS

Será necessário interromper o uso de agentes de ação broncodilatadora (caféina, chocolate, cigarro, bebidas alcoólicas) antes dos procedimentos.

Será realizada sua avaliação clínica e medidas antropométricas, seguida dos testes de função pulmonar: técnica de pressão expiratória negativa (NEP), pletismografia, espirometria e a administração de Salbutamol aerosol para avaliação da resposta broncodilatadora. Depois de decorridos 15 minutos, você será avaliado novamente seguindo a mesma sequência.

O Sr.^(a) precisará utilizar a medicação broncodilatadora inalatória (salbutamol) como protocolo para os exames de prova de função pulmonar e não sofrerá nenhum risco adicional (item 03). Isto não indica que você realmente necessita de tal medicação. Esta medicação, juntamente com os exames realizados, servirão para análise da sua biomecânica pulmonar ajudando a entender a sua fisiologia.

2.1. A sua avaliação clínica será feita pelo pneumologista.

2.2. Para avaliação antropométrica serão medidos seu peso corporal e sua altura.

2.3. Técnica de pressão expiratória negativa (primeiro exame): este é um exame não-invasivo. Você permanecerá sentado confortavelmente, a cabeça na posição neutra com um clipe nasal, sustentando as duas bochechas com as mãos, respirando normalmente conectado a um bocal. Após período de adaptação ao aparelho, será aplicada uma pressão negativa nas vias aéreas durante a expiração. Cada medida terá duração aproximadamente de 20 segundos. A aferição será realizada em cinco a dez momentos. Não existem riscos à saúde associados a este estudo.

2.4. Pletismografia de corpo inteiro (segundo exame): você permanecerá sentado em uma cabine hermeticamente fechada, utilizará um clipe nasal, respirando normalmente em um bocal de silicone, sustentando as duas bochechas com as mãos. Será solicitado uma respiração superficial e rápida (respiração cachorrinho) durante 12 segundos, ao término, respiração normal seguida de uma inspiração profunda e uma expiração completa. Sua duração é em média de 10 minutos. Este é um exame não-invasivo.

Rúbrica do voluntário

Rúbrica do pesquisador

- 2.5. Espirometria (terceiro exame): ainda sentado na cabine com um clipe nasal e conectado ao bocal de silicone, será solicitado que respire normalmente. Após período de adaptação, você realizará uma manobra de inspiração máxima seguida de uma expiração forte e rápida. O tempo exigido para uma expiração satisfatória será de 6 segundos para indivíduos sem doença obstrutiva e 15 segundos para os pacientes com doença obstrutiva, pois carecem de um tempo maior para esvaziamento pulmonar. São necessárias três manobras aceitáveis. Este é um exame não-invasivo.
- 2.6. Prova Broncodilatadora (quarta etapa): será utilizado 400 µg de Salbutamol aerosol. Será solicitado para que expire lentamente até não poder expelir mais ar dos pulmões. Será colocado o inalador com o espaçador entre os seus lábios, apertando-os bem, mas sem morder. Logo em seguida comece a inspirar pela boca e será liberado um jato com 100 µg do broncodilatador. Em seguida prenda a respiração durante 10 segundos. Serão realizados 4 *puffs* com intervalo de 1 minuto entre cada aplicação.

3. RISCOS POTENCIAIS E EFEITOS COLATERAIS

O Salbutamol é uma droga liberada para uso em humanos pelo Ministério da Saúde amplamente utilizada em todo o mundo. É um broncodilatador de ação rápida que tem sido usado em testes de broncodilatação em laboratórios de prova de função pulmonar. Os principais efeitos colaterais são taquicardia, tremor e dor de cabeça, que cessam com a suspensão do medicamento. Você será acompanhado por um médico pneumologista durante os exames. É importante a comunicação de qualquer sintoma. Caso ocorra efeito adverso fora do laboratório, é possível entrar em contato com o telefone 23340705 para orientações.

4. BENEFÍCIO DO ESTUDO

A relevância do estudo está em determinar a limitação ao fluxo expiratório através da técnica NEP, o que garantirá à classe médica um novo instrumento que não requer esforço por parte do paciente e não é invasivo, assim como avaliar o efeito do uso do salbutamol nestes casos.

5. NOVAS INFORMAÇÕES

O médico irá lhe informar a respeito de quaisquer descobertas que possam afetar a segurança do estudo e que possam influenciar sua motivação em participar do estudo.

6. SEGURANÇA DO VOLUNTÁRIO

- 6.1 Ética: este estudo será realizado de acordo com os princípios estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/CNS. O protocolo do estudo já foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Pedro Ernesto.
- 6.2 Seguro: quanto à indenização, haverá cobertura assistencial em reparação a dano imediato ou tardio causado pela pesquisa. Quanto a ressarcimento, haverá cobertura, em compensação, exclusiva de despesas decorrentes da sua participação na pesquisa.
- 6.3 Confidencialidade: está garantida pelo fato de que seu código como paciente (um número e iniciais) irá aparecer em todos os documentos escritos do estudo. As informações coletadas serão processadas por computador e poderão ser checadas pelas autoridades de saúde.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação no projeto de pesquisa acima descrito, concordo em participar e declaro ter recebido uma cópia deste documento.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente ou seu responsável legal

Assinatura do pesquisador

Testemunha

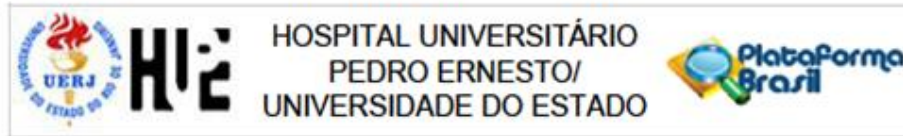
Testemunha

ANEXO A – Escala de Borg modificada

(Avaliação da Dispneia)

	Intensidade da Dispneia
0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Um pouco forte
5	Forte
6	
7	Muito forte
8	
9	Muito, muito forte
10	Máxima

ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Técnica de pressão expiratória negativa em portadores de asma: mecânica ventilatória e efeito do broncodilatador

Pesquisador: Pedro Lopes de Melo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09904913.3.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 230.971

Data da Relatoria: 13/03/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto de estudo transversal bem estruturado, bem detalhado com todas as etapas do estudo bem delineadas

Objetivo da Pesquisa:

Analisar as alterações de mecânica respiratória dos indivíduos portadores de asma, comparando dados obtidos pela pletismografia de corpo inteiro e pela espirometria com dados obtidos pela técnica da NEP

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Todos os procedimentos são não-invasivos. A suspensão temporária de broncodilatadores e o uso de drogas durante os procedimentos serão acompanhadas por pneumologistas e fazem parte de protocolos internacionais. Benefícios: Ampliar a cobertura diagnóstica e aplicação clínica dos testes de função pulmonar através da técnica NEP

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE bem detalhado contendo todas as informações necessárias ao paciente e adequado

Recomendações:

Nenhuma

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Via Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO/UNIVERSIDADE DO ESTADO



Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
3. O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 27 de Março de 2013

WILLE OIGMAN

(Coordenador)