

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

ALESSANDRA VACCARI

**APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS MODIFICADA NA
AVALIAÇÃO DA IMPEDÂNCIA RESPIRATÓRIA EM CRIANÇAS ASMÁTICAS**

Porto Alegre
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

ALESSANDRA VACCARI

**APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS MODIFICADA NA
AVALIAÇÃO DA IMPEDÂNCIA RESPIRATÓRIA EM CRIANÇAS ASMÁTICAS**

Tese de doutorado apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutora em Saúde da Criança pelo Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones

PORTO ALEGRE

2017

Ficha Catalográfica

V114 Vaccari, Alessandra

Aplicabilidade da Técnica de Oscilações Forçadas Modificada na Avaliação da Impedância Respiratória em Crianças Asmáticas / Alessandra Vaccari . – 2017.

68 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones.

1. Técnica de Oscilações Forçadas. 2. Teste de Função Pulmonar. 3. Impedância Respiratória. 4. Crianças. 5. Asma. I. Jones, Marcus Herbert. II. Título.

DOUTORANDA: Alessandra Vaccari

ENDEREÇO: Rua Comendador Rodolfo Gomes, 504 – ap. 304.

Bairro Menino Deus. Porto Alegre – RS

CEP: 90150-100

TELEFONE: (51) 998064957

E-MAIL: av.vaccari@gmail.com

COREN-RS: 173938

ÓRGÃO FINANCIADOR: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

CONFLITO DE INTERESSE: Nenhum

Dedico este estudo à:

MEU PAI: pelo apoio incondicional e princípios que construíram minha personalidade;

MINHA MÃE: pelo amor e orientação voltada para o caminho da intelectualidade;

MEU IRMÃO: pela atenção, compreensão e esforço para fazer dos meus sonhos realidade;

MINHA CUNHADA: pelo apoio, amizade e exemplo na arte da Enfermagem;

MINHA ALMA GÊMEA: pelo amor, apoio e companheirismo que torna meus dias mais felizes e completos;

MINHA VIDA: por fazer tudo valer à pena e ter sentido.

AGRADECIMENTOS

À **DEUS**, por ter me permitido chegar até aqui e realizar mais esse sonho.

Ao meu orientador **Prof. Dr. Marcus Herbert Jones** pela dedicação, disponibilidade, paciência e sabedoria, com certeza foi o pilar dessa conquista.

Aos amigos, meus presentes do IPB, **João Paulo Heinzmann Filho, Katy Ariane dos Santos Corrêa, Cíntia Dias de Barros, Morgana Thaís Carollo Fernandes, Gabriela Oxley, Frederico Friedrich e Cristian Roncada** pela paciência e auxílio nos momentos certos, principalmente naqueles onde tudo parecia estar perdido.

A equipe do FOT **Amanda Paz Santos, Bruna Freire Accorsi, Ingrid Rodrigues Fernandes, Juliana Pontes da Rosa, Kelly de Souza da Silva, Laís Corrêa Bridi, Larissa Araújo Cantele, Luisa Reichert, Maria Eduarda Deon Ceccato, Priscila Barth e Ronara Blos Hepp** pelo excelente trabalho de coleta de dados.

Aos demais colegas dos **laboratórios 13, 21 e 27**, muito obrigada pelos momentos de descontração e motivação. Agradeço pela disponibilidade diária de vocês.

A todos os **Funcionários do IPB**, agradeço por toda a disponibilidade e apoio. Em especial gostaria de agradecer a coordenadora do nosso laboratório, minha amiga de todas as horas, **Giovana dos Santos** por todo o apoio e incentivo demonstrado durante essa jornada.

Aos **Professores** da pós-graduação, em pediatria e saúde da criança, muito obrigada por ampliarem minha visão sobre pesquisa e pelo conhecimento transmitido durante as aulas.

A todos os **Doutorandos, Bolsistas, Residentes, Médicos e Professores** dos Serviços de Pneumologia Pediátrica e Pediatria do Hospital São Lucas da PUCRS pela disponibilidade e auxílio na coleta de dados.

As secretárias **Carla Rothmann e Elisangela Baraldi de Mello** pela dedicação, amizade, disponibilidade e eficiência de sempre, vocês são incríveis.

À **CAPES** pela bolsa concedida durante o curso e todo o incentivo à pesquisa.

Ao meu marido **Joemir Marchalek** pelo companheirismo e apoio durante toda minha jornada desde a graduação, inclusive durante a coleta de dados desse estudo.

A todos os meus **Familiares** e **Amigos** pela paciência e compreensão dos momentos em que não pude estar presente para que esse sonho se concretizasse.

Em *especial e com muito amor*, a todos os **Voluntários – Mães e Crianças** que possibilitaram a realização desse estudo, contribuindo com a ciência; sem vocês nada seria possível.



Não é sobre ter
Todas as pessoas do mundo pra si
É sobre saber que em algum
lugar

Alguém zela por ti
É sobre cantar e poder escutar
Mais do que a própria voz
É sobre dançar na chuva de vida
Que cai sobre nós

É saber se sentir infinito
Num universo tão vasto e bonito
É saber sonhar
E, então, fazer valer a pena cada
verso

Daquele poema sobre acreditar

Não é sobre chegar no topo do
mundo
E saber que venceu
É sobre escalar e sentir
Que o caminho te fortaleceu
É sobre ser abrigo
E também ter morada em outros
corações

E assim ter amigos contigo
Em todas as situações

A gente não pode ter tudo
Qual seria a graça do mundo se
fosse assim?

Por isso, eu prefiro sorrisos
E os presentes que a vida trouxe
Pra perto de mim

Não é sobre tudo que o seu
dinheiro
É capaz de comprar
E sim sobre cada momento
Sorriso a se compartilhar
Também não é sobre correr
Contra o tempo pra ter sempre
mais

Porque quando menos se espera
A vida já ficou pra trás

Segura teu filho no colo
Sorria e abraça teus pais
Enquanto estão aqui
Que a vida é trem-bala, parceiro
E a gente é só passageiro prestes
a partir

Laiá, laiá, laiá, laiá, laiá
Laiá, laiá, laiá, laiá, laiá

Segura teu filho no colo
Sorria e abraça teus pais
Enquanto estão aqui
Que a vida é trem-bala, parceiro
E a gente é só passageiro prestes
a partir

Ana Carolina Vilela da Costa

RESUMO

Introdução: a prevalência da asma está aumentando em todo o mundo; hoje é considerada um problema de saúde pública; é frequentemente subdiagnosticada e sua gravidade é também subestimada, aumentando consideravelmente morbidade e mortalidade, principalmente nas classes socioeconômicas e educacionais mais baixas. Na infância, a asma é a mais frequente entre as doenças crônicas e pode prejudicar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. A avaliação da função pulmonar pode auxiliar no diagnóstico e avaliação da gravidade da asma, (1) (1) há vários métodos disponíveis, entretanto alguns são inadequados para crianças pequenas ou para pessoas com dificuldades de coordenação motora ou déficit cognitivo. Um método que tem alto índice de sucesso em situações de pouca colaboração por parte do paciente é a técnica de oscilações forçadas (FOT); é um procedimento não invasivo que aplica oscilações na via aérea pela boca e mede a impedância do sistema respiratório. A parte real da impedância é chamada de resistência do sistema respiratório que reflete a resistência ao atrito; enquanto que a parte imaginária é chamada de reatância do sistema respiratório, que reflete propriedades elásticas e inerciais do pulmão. O FOT modificado mede variáveis da mecânica respiratória, além das aplicações de multifrequências (6 a 32 hertz), verifica as variáveis *within breath* em uma monofrequência de 10 hertz. Objetivo: explorar a aplicabilidade do FOT em portadores de asma, como ferramenta de diagnóstico e de avaliação de gravidade da obstrução. Métodos: estudo observacional, do tipo transversal com abordagem quantitativa. A população foi composta por sujeitos de 3 anos completos até 18 anos incompletos, recrutadas por conveniência nos meses de maio de 2016 a julho de 2017, no Serviço de Pneumologia Pediátrica e Pediatria em um hospital escola no sul do Brasil. O equipamento utilizado para a aquisição do FOT foi construído especificamente para este estudo. Os parâmetros medidos incluem impedância, resistência e reatância nas frequências entre 6 a 32 hertz e variáveis *within-breath* na monofrequência de 10 hertz. As análises foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* com um nível de significância de 5%. Os dados foram apresentados em média e desvio-padrão ou em mediana e intervalo interquartil, dependendo da normalidade da distribuição das variáveis.

Para a análise da performance das variáveis quanto ao diagnóstico de asma os indivíduos foram divididos em um grupo Asma e grupo Controle, formado por indivíduos saudáveis do ponto de vista respiratório a partir do questionário clínico. Para analisar as associações das variáveis obtidas com o FOT com os diferentes níveis de gravidade da asma e estado clínico, os sujeitos foram divididos em: controles, asma leve, asma moderada e asma exacerbação. O teste de correlação em postos *Spearman* foi usado na análise exploratória dos dados de função pulmonar e asma dicotômico. As comparações entre os grupos Asma e Controles foram feitas através do teste de *Mann-Whitney*; nas análises em que a asma foi classificada por gravidade em três níveis acordo com o tratamento ou estado clínico, foi utilizado *Kruskal-Wallis* por postos, não paramétrico. Para examinar o ordenamento destas diferenças nos diferentes níveis de asma utilizamos o teste não paramétrico de tendência *Jonckheere-Terpstra*. A *Receiver Operating Characteristic Curve* foi utilizada para avaliar a sensibilidade, especificidade e precisão das variáveis obtidas no teste de função pulmonar para a classificação correta dos sujeitos como controles ou asmáticos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição. Resultados: foram incluídos 204 sujeitos, após retirada as perdas, foram analisados 189 testes de FOT com um desempenho de 95,45% de sucesso na realizado do teste. A fim das análises estatísticas, os sujeitos foram separados em quatro grupos: controles saudáveis, asma leve, asma moderada e asma exacerbação. As variáveis do FOT com maior sensibilidade para a distinção dos sujeitos são: X6, X8, ReE-Rel, XeE, Xel, Xmax,E, Xmax,I, Xmean,E e Xmean,I. Conclusões: os achados do estudo indicam que o teste de FOT tem alto índice de sucesso e parece ser um método adequado para a avaliação da impedância respiratória em crianças e adolescentes, diferenciando sujeitos com asma e indivíduos saudáveis.

Descritores: Técnica de Oscilações Forçadas. Teste de Função Pulmonar. Impedância Respiratória. Crianças. Asma.

ABSTRACT

Introduction: the prevalence of asthma is increasing worldwide; today it is considered a public health problem; is often underdiagnosed and its severity is also underestimated, greatly increasing morbidity and mortality, especially in the lower socioeconomic and educational classes. In childhood, asthma is the most frequent among chronic diseases and can adversely affect the quality of life of patients and their families. The assessment of lung function may help in the diagnosis and assessment of asthma severity, there are several methods available, however some are inadequate for young children or for people with motor coordination difficulties or cognitive deficits. One method that has a high success rate in situations of poor patient collaboration is the forced oscillation technique (FOT); is a noninvasive procedure that applies airway oscillations through the mouth and measures the impedance of the respiratory system. The real part of the impedance is called the resistance of the respiratory system that reflects the resistance to friction; while the imaginary part is called the reactance of the respiratory system, which reflects the elastic and inertial properties of the lung. Modified FOT measures respiratory mechanics variables, in addition to multi-frequency applications (6 to 32 hertz), checks within breath variables at a 10 hertz monofrequency. Objective: to explore the applicability of FOT in patients with asthma, as a tool for diagnosis and assessment of the severity of obstruction. Methods: observational, cross-sectional study with quantitative approach. The population was composed of subjects from 3 years old to 18 years of age, recruited for convenience from May 2016 to July 2017, at the Pediatric Pulmonology and Pediatrics Service at a school hospital in southern Brazil. The equipment used for the FOT acquisition was built specifically for this study. The measured parameters include impedance, resistance and reactance in the frequencies between 6 to 32 hertz and within-breath variables in the monofrequency of 10 hertz. The analyzes were performed with the Statistical Package for the Social Sciences program with a significance level of 5%. The data were presented in mean and standard deviation or in median and interquartile range, depending on the normal distribution of the variables. For the analysis of the performance of the variables regarding the diagnosis of asthma the individuals were divided into an Asthma group and Control group, formed by healthy individuals from

the respiratory point of view from the clinical questionnaire. To analyze the associations of the variables obtained with FOT with the different levels of asthma severity and clinical status, subjects were divided into: controls, mild asthma, moderate asthma and asthma exacerbation. The Spearman rank correlation test was used in the exploratory analysis of lung function data and dichotomous asthma. Comparisons between the Asthma and Control groups were made using the Mann-Whitney test; in the analyzes in which asthma was classified by severity in three levels according to the treatment or clinical state, Kruskal-Wallis was used per stations, not parametric. To examine the ordering of these differences in the different levels of asthma we used the non-parametric Jonckheere-Terpstra trend test. The Receiver Operating Characteristic Curve was used to evaluate the sensitivity, specificity and accuracy of the variables obtained in the pulmonary function test for the correct classification of subjects as controls or asthmatics. The study was approved by the institution's Ethics Committee. Results: 204 subjects were included, after removing the losses, 189 FOT tests with a performance of 95.45% of success in the test were analyzed. For statistical analyzes, the subjects were divided into four groups: healthy controls, mild asthma, moderate asthma and asthma exacerbation. The FOT variables with the highest sensitivity for distinguishing subjects are: X6, X8, ReE-Rel, XeE, XeI, Xmax,E, Xmax,I, Xmean,E and Xmean,I. Conclusions: The study findings indicate that the FOT test has a high success rate and seems to be an adequate method for assessing respiratory impedance in children and adolescents, differentiating subjects with asthma and healthy individuals.

Keywords: Forced Oscillation Technique, Pulmonary Function Test, Respiratory Impedance, Children, Asthma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração do sinal do ST-FOT	24
Figura 2 - Ilustração da medida da impedância respiratória pelo método ST-FOT em uma criança.....	26
Figura 3 - Ilustração dos padrões espectrais do ST-FOT.....	27
Figura 4 - Análise temporal ou “within-breath” da impedância respiratória obtida por oscilações forçadas.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AX = Área da Reatância

eE = Final da Expiração

eI = Final da Inspiração

FOT = *Forced Oscillations Technique*

Fres = Frequência de Ressonância

g = Gramas

GINA = *Global Initiative for Asthma*

hPa = Hectopascal

Hz = Hertz

IMC = Índice de Massa Corporal

LABA = Agonistas dos Receptores Beta Adrenérgicos

m = Metros

mean,E = Média da Expiração

mean,I = Média da Inspiração

mm = Milímetros

n= número de indivíduos

Nº = Número

P1 = Transdutores de Pressão 1

P2 = Transdutores de Pressão 2

PUCRS = Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

ReE = Resistência no Final da Expiração

ReE-Rel = Diferença entre a Resistência no Final da Expiração e a Resistência no Final da Inspiração (delta)

Rel = Resistência no Final da Inspiração

Rint = Resistência pelo Método do Interruptor

Rmean,E = Média da Resistência Expiração

Rmean,I = Média da Resistência Inspiração

ROC = *Receiver Operating Characteristic Curve*

Rrs = Resistência Respiratória

s/L= segundos/Litros

S-FOT = *Spectral-Forced Oscillations Technique*

SPSS = *Statistical Package for the Social Sciences*

ST-FOT = *Spectral Temporal-Forced Oscillations Technique*

T-FOT = *Temporal-Forced Oscillations Technique/ within-breath/ Intra-breath*

X6 = Reatância em 6 Hz

X8 = Reatância em 8 Hz

XeE = Reatância no Final da Expiração

XeI = Reatância no Final da Inspiração

Xmax,E= Reatância Máxima na Expiração

Xmax,I = Reatância Máxima na Inspiração

Xmean,E = Média da Reatância Expiração

Xmean,I = Média da Reatância na Inspiração

Xrs = Reatância Respiratória

ZeE = Impedância no Final da Expiração

ZeI = Impedância no Final da Inspiração

Zmean,E = Média da Impedância Expiração

Zmean,I = Média da Impedância Inspiração

Zrs = Impedância Respiratória

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Asma	19
2.1.1 Epidemiologia	19
2.1.2 Fisiopatologia	20
2.1.3 Evolução da Doença.....	21
2.1.4 Diagnóstico e Classificação	21
2.1.5 Testes de Função Pulmonar	22
2.1.6 Tratamento	29
3 OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo Geral	30
3.2 Objetivo Específico.....	30
4 HIPÓTESE	31
5 MÉTODOS	32
5.1 Delineamento	32
5.2 População e Amostra	32
5.3 Coleta de Dados e Variáveis do Estudo	32
5.4 Análise Estatística	35
5.5 Aspectos Éticos.....	36
6 CONCLUSÕES	37
REFERÊNCIAS	38
Anexo A – Parecer Consubstanciado do CEP	41
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	45
Anexo C – Termo de Assentimento Informado.....	47
Apêndice A – Artigo Original	49

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença pulmonar frequente, cuja prevalência está aumentando em todo o mundo; hoje é considerada um problema de saúde pública, independentemente do nível de desenvolvimento do país. A asma é frequentemente subdiagnosticada e sua gravidade é também subestimada, aumentando consideravelmente morbidade e mortalidade, principalmente nas classes socioeconômicas e educacionais mais baixas.(1)

Na infância, a asma é a mais frequentes entre as doenças crônicas e pode prejudicar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. Adicionalmente, gera custos elevados ao sistema de saúde e a sociedade, da ordem de 2% de todo o orçamento da saúde.(1, 2)

No Brasil, a prevalência média de asma na infância é de 4,5%, variando de 2,6% até 9,7%.(2) O grande desafio para o diagnóstico de asma se refere ao reconhecimento precoce, e sua confirmação deve ser realizada por um método objetivo, pois os sinais e sintomas da asma não são exclusivos.(3)

A avaliação da função pulmonar, e particularmente a demonstração de obstrução reversível de vias aéreas pode auxiliar no diagnóstico e avaliação da gravidade da asma.(1) Existem vários métodos disponíveis para a mensuração da função pulmonar, entretanto alguns são inadequados para crianças pequenas ou para pessoas com dificuldades de coordenação motora ou déficit cognitivo.

Um método que tem alto índice de sucesso em situações de pouca colaboração por parte do paciente é a técnica de oscilações forçadas (*Forced Oscillations Technique*, FOT).(4-7)

Nesta pesquisa, utilizamos uma modificação do método de FOT tradicional, onde além da aquisição da impedância com multifrequências (espectral), acrescentamos uma medida por monofrequência onde se pode acompanhar as flutuações de resistência e reatância durante o ciclo respiratório. Esta técnica tem sido chamada de “within-breath” ou “intra-breath” FOT (temporal). Assim o método utilizado agrega medidas espectrais e temporais da impedância respiratória, doravante chamado *Spectral-Temporal* FOT ou ST-FOT.(4, 8)

Contudo, há necessidade de se desenvolver testes mais simples e capazes de detectar modificações mais sutis na mecânica pulmonar. Isto é particularmente

Introdução

importante em crianças pequenas, onde a colaboração é limitada e a aplicação da espirometria tem baixo índice de sucesso.(9) Considerando esta necessidade de métodos não invasivos de avaliação da função pulmonar em escolares e em especial, pré-escolares, este estudo tem como objetivo explorar a aplicabilidade do ST-FOT em portadores de asma, como ferramenta de diagnóstico e de avaliação de gravidade da obstrução.

Resultados prévios com crianças asmáticas sugerem uma maior sensibilidade do método de oscilações forçadas em comparação com espirometria, na detecção de obstrução, resposta a broncodilatador, teste de broncoprovocação e como desfecho em estudos de intervenção.(6, 10, 11)

Assim, o método que será utilizado acrescenta novos parâmetros na avaliação da mecânica pulmonar que podem ter maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de asma e na avaliação da gravidade da obstrução.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Será apresentado a seguir os principais conceitos sobre as temáticas relacionadas a esse estudo.

2.1 ASMA

É uma doença heterogênea que consiste em uma inflamação caracterizada por hiper-reatividade das vias aéreas inferiores, o que determina o estreitamento das vias limitando o fluxo de ar. É definida pela história de sintomas respiratórios, como sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse que varia ao longo do tempo e na intensidade, juntamente com fluxo de ar expiratório com limitação variável; esses sintomas são mais comuns particularmente à noite e pela manhã ao despertar e podem ser reversíveis espontaneamente ou necessitar de tratamento.(1, 12) Os episódios podem ser desencadeados por fatores como exercício físico, alérgenos ambientais e infecções do trato respiratório.(1)

Portanto, a asma é o resultado de uma interação entre genética, exposição ambiental e outros fatores específicos que levam ao desenvolvimento e a manutenção dos sintomas.(12) Assim, cada vez mais é reconhecido que a asma não tem apenas uma etiologia.(13)

Apesar das terapias atuais, cerca de 5-10% dos pacientes permanecem sintomáticos mesmo após receberem tratamento contínuo com drogas potentes.(13)

2.1.1 Epidemiologia

A asma é uma doença respiratória com alta prevalência afetando mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e com 100 milhões de novos diagnósticos previstos até 2025; o aumento do número de pessoas com asma ocorre mundialmente, entretanto tem uma tendência maior nos países não-industrializados.(1)

No Brasil, ocorrem uma média de 350.000 hospitalizações por ano(14), sendo mais frequente em crianças, resultando em alto absenteísmo escolar, falta dos pais ao trabalho e estresse emocional, prejudicando a qualidade de vida das crianças e familiares.(15)

Revisão de Literatura

De acordo com as diretrizes internacionais para controle da asma, os países da América Latina ficam aquém dos objetivos estabelecidos.(2) No Brasil, a asma já foi a terceira causa de hospitalização infantil no sistema único de saúde público, entretanto, na última década, o governo vem investindo em programas que oferecem medicações gratuitas, publicação de diretrizes para o manejo da asma e capacitação dos profissionais da rede, gerando bons resultados e decréscimo das taxas relacionadas a asma em todo o país.(16)

O programa de asma foi instituído pelo Ministério da Saúde brasileiro, com a proposta de levar o atendimento especializado e os medicamentos a toda a rede de atenção primária à saúde.(17)

A meta iniciou pela inserção dos medicamentos no componente estratégico do elenco da assistência farmacêutica por meio da Portaria Ministerial Nº 2084 de 26 de outubro de 2005, com financiamento das três esferas de governo.(17)

2.1.2 Fisiopatologia

Existem várias manifestações clínicas diferentes para a asma que são conduzidas por uma variedade de mecanismos fisiopatológicos.(13) Assim, várias células inflamatórias participam desses processos, liberando diversos mediadores como histamina, prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina óxido nítrico dentre outros. Esses mediadores são responsáveis pelo recrutamento de mais células e pela inflamação brônquica.(18)

A hiper-responsividade brônquica a estímulos como histamina, alérgenos e irritantes inaláveis, e a característica típica da asma.(3) A Obstrução brônquica na asma é causada por edema, hipersecreção de muco e contração da musculatura lisa peri-brônquica (broncoespasmo). Em casos mais graves, a obstrução pode ser causada também por remodelamento que resulta em espessamento fixo das vias aéreas.(18, 19)

Essas alterações, promovem o aumento exagerado da resistência do fluxo aéreo que é potencializado especialmente nas crianças menores de 5 anos, pelo pequeno calibre de suas vias aéreas inferiores.(12)

Com a expiração as vias aéreas reduzem ainda mais o seu calibre, há um progressivo aprisionamento de ar nos alvéolos. Conseqüentemente, o volume

Revisão de Literatura

corrente torna-se progressivamente menor. Sendo desenvolvidos os seguintes mecanismos compensatórios: aumento da frequência respiratória e utilização da musculatura acessória.(12)

A maioria dos pré-escolares com graves sibilos têm evidência de remodelação e inflamação das vias aéreas desde uma idade precoce(20), característico de asma já estabelecida, mas pouco se sabe sobre os mecanismos subjacentes, que em muitos casos parecem ser muito diferentes da idade escolar e na idade adulta.(21)

2.1.3 Evolução da Doença

A asma apresenta evolução variável, intercalando períodos sintomáticos e assintomáticos; sendo que alguns pacientes podem manter sintomas contínuos quando não tratados.(22)

Existe a possibilidade de os sintomas diminuírem ou até desaparecerem durante o crescimento da criança até a idade adulta, mas isso não significa a "cura" da asma. Entretanto, há fatores de risco para persistência dos sintomas durante toda a vida, que são: múltiplos episódios antes dos dois anos de idade, história pessoal de eczema e/ou atopia (teste cutâneo positivo, aumento de Imunoglobulina E e eosinófilos), apresentar função pulmonar alterada, história familiar de atopia e asma (pais, principalmente a mãe).(23) As crianças que apresentam esses fatores de risco devem ter uma atenção e tratamento mais cuidadosos, para evitar exacerbações frequentes e diminuição acentuada da função pulmonar quando adultos.(3, 22)

2.1.4 Diagnóstico e Classificação

De acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA), o diagnóstico da asma baseia-se na avaliação dos sintomas, da função pulmonar e da resposta ao tratamento. O exame físico pode ser normal, mas o achado mais frequente é a sibilância na ausculta pulmonar.(1, 24)

O diagnóstico da asma deve iniciar com a suspeita da doença em todas as crianças que apresentarem episódios recorrentes de tosse e sibilância. A sibilância deve ser confirmada preferencialmente pela ausculta pulmonar, pois os relatos de chiados no peito podem ter várias interpretações diferentes pelos familiares. A tosse geralmente é seca ou com expectoração clara à noite ou início da manhã.(1)

Revisão de Literatura

As principais características que sugerem o diagnóstico de asma são: episódios frequentes de sibilância; sibilância e/ou tosse induzida por exercício, choro ou riso; sibilância e/ou tosse induzida por alérgenos e não apenas infecções respiratórias; tosse noturna sem resfriado; sintomas que persistem após três anos de idade; duração de sintomas maior do que 10 dias e melhora dos sintomas com broncodilatadores beta₂ agonistas e corticóides.(1, 3)

Manter longos períodos sem sintomas e com controle da asma é o maior objetivo em um tratamento. O nível de controle compreende dois aspectos: o controle atual, referente as últimas 4 semanas, e o risco futuro, que compreende o risco de exacerbações, de instabilidade, de declínio da função pulmonar e de efeitos colaterais das medicações usadas.(25)

Atualmente, do ponto de vista prático para seu manejo, a asma é classificada em controlada (função pulmonar normal, sem limitação de atividades diárias, sem sintomas noturnos e sintomas diurnos menos de duas vezes por semana), parcialmente controlada (sintomas diurnos ou uso de broncodilatador de curta ação mais de duas vezes por semana, qualquer limitação funcional ou qualquer sintoma noturno) e não controlada (paciente com três ou mais parâmetros de asma parcialmente controlada).(1) Além dos sintomas sugeridos pelas diretrizes, o controle da asma é norteado por avaliação clínica da doença e fatores de risco para possíveis exacerbações.(26)

2.1.5 Testes de Função Pulmonar

A avaliação da função pulmonar é um componente importante pois permite documentar a característica central da asma que é a obstrução. Crianças com asma devem ter uma avaliação periódica da função pulmonar.(27)

A obstrução das vias aéreas pode ser demonstrada por diferentes métodos. O método mais frequentemente usado é a expiração forçada ou espirometria.(1, 3)

A espirometria permite avaliar a relação entre fluxos e volumes pulmonares, permitindo inferir a presença de obstrução; medindo volumes expirados e calcula o fluxo expiratório instantâneo, de modo que a obstrução será caracterizada pela redução de fluxos expiratórios máximos na comparação com valores de referência. Entretanto, se caracteriza por um método de difícil execução para crianças pequenas

Revisão de Literatura

e/ou pacientes que não conseguem controlar seu ciclo respiratório; também, seus resultados não são alterados em uma parcela das crianças asmáticas, inclusive aquelas com níveis severos da doença.(1, 3)

Medidas de resistência das vias aéreas são realizadas pelas medidas simultâneas de fluxo e pressão no sistema respiratório. Exemplos desta abordagem incluem o Rint (resistência pelo método do interruptor), medidas de resistência por oscilações forçadas, resistência específica das vias aéreas por pletismografia, entre outros. Estas técnicas evidenciam a obstrução e a sua reversibilidade após uso de drogas broncodilatadores. Em casos mais graves, a comprovação da reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo só pode ser demonstrada o uso de múltiplas drogas por tempo prolongado.(1, 3)

Entre os métodos que medem diretamente a resistência do sistema respiratório, o FOT é a que tem tido mais avanços tecnológicos e de aplicação clínica nos últimos anos.(28)

Os estudos com o FOT iniciaram em 1956, objetivando principalmente o detalhamento da mecânica pulmonar.(7) Sua utilização clínica, progrediu com o número crescente de estudos que relatam sua aplicação na avaliação ou manejo de doenças pulmonares obstrutivas, incluindo a asma, tanto em adultos como em crianças. Para essa técnica não são necessárias manobras especiais de respiração ou prática, e fornece muitas informações sobre o pulmão, sendo complementar a tradicional espirometria. Assim, é muito útil com crianças pequenas ou pacientes que não conseguem cooperar com a manobra necessária em outros testes.(7, 29)

O FOT(30), é um procedimento não invasivo que aplica oscilações na via aérea pela boca e mede a impedância do sistema respiratório (Zrs) que é expressada pela relação espectral entre a pressão resultante e o fluxo de ar.(10)

A parte real da Zrs é chamada de resistência do sistema respiratório (Rrs) que reflete a resistência ao atrito (na maior parte das vias aéreas); enquanto que a parte imaginária é chamada de reatância do sistema respiratório (Xrs), que reflete propriedades elásticas e inerciais do pulmão, que são dominantes nas frequências baixas de oscilações e as forças de inércia do gás das vias aéreas.(29, 30)

Na aplicação convencional do FOT é utilizado um sinal composto que contém múltiplas frequências que cobrem toda a faixa de interesse. As medições são

Revisão de Literatura

efetuadas ao longo de um número de ciclos respiratórios e a média dos resultados (ao longo do tempo e nas variações de volume corrente) proporciona o espectro de Zrs como uma função de frequência de medição, chamado de FOT multifrequências ou FOT espectral (S-FOT).(8, 30)

Sly, Hayden, Petak e Hantos desenvolveram uma modificação do FOT que mede a aplicações de multifrequências (espectrais) e monofrequência (temporais) de FOT, conhecido como *Spectral-Temporal FOT* (ST-FOT). Esta adaptação da FOT baseia-se num tubo de medição da Zrs muito preciso, que impõe carga mecânica mínima sobre o paciente.(8, 30)

No ST-FOT, as oscilações de pequena amplitude são sobrepostas à respiração espontânea basal, sem interferir na respiração normal do paciente, como ilustrado na figura 1.(4)

Figura 1 - Ilustração do sinal do ST-FOT

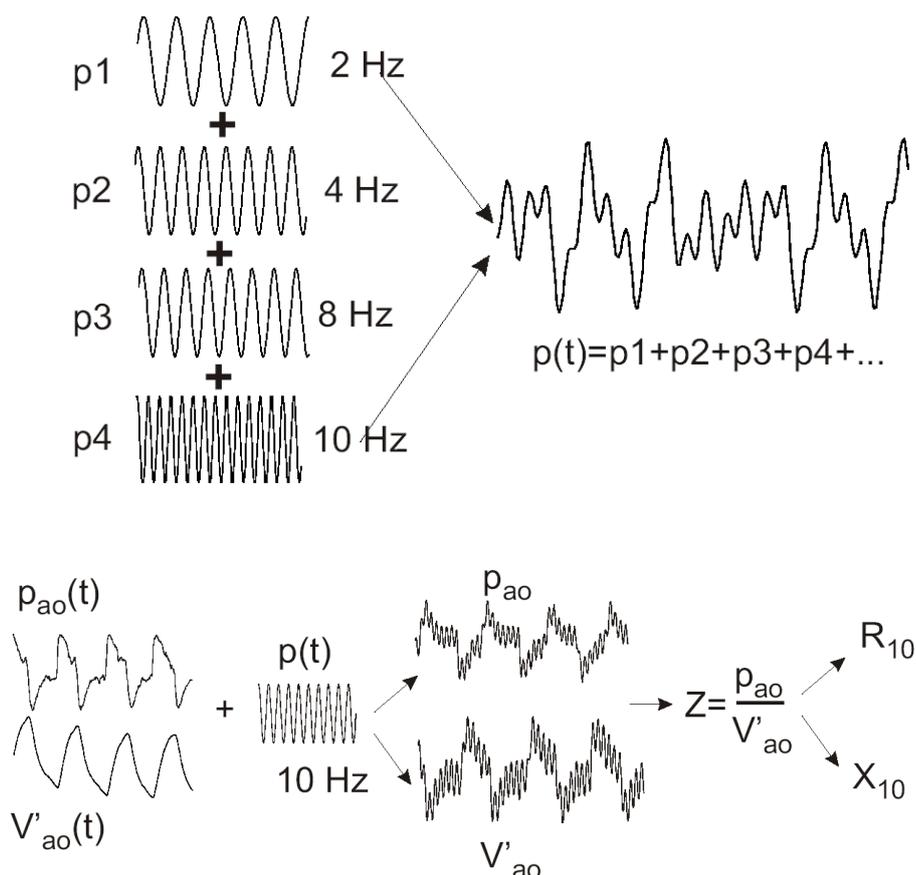


Figura 1A. O sinal de ST-FOT, consiste na combinação de várias frequências que serão sobrepostas à respiração do sujeito. Figura 1B. O cálculo da resistência e reatância na frequência de 10 Hertz. p1-4: frequências de oscilações; Hz= hertz; p= pressão; v'=fluxo. Fonte: Czövek et al, Thorax, 2016.(4)

Revisão de Literatura

A frequência de ressonância (Fres) é a frequência onde os componentes elásticos e inerciais de Xrs são iguais e opostos, anulando-se mutuamente; ou seja, os efeitos da complacência e da inertância pulmonar são iguais e a Xrs torna-se zero. Assim, a Fres pode ser reconhecida como a frequência onde Xrs cruza o zero.(29)

Já a área de reatância (Ax) é a reatância respiratória integrada em baixas frequências, entre a Fres e 6Hz; é um índice útil relacionado à complacência e reflete as mudanças no grau de obstrução das vias aéreas periféricas.(31)

Caracteristicamente um aumento da Rrs em frequências mais baixas, sem mudança nas frequências mais elevadas, com redução da Xrs em frequências menores, representa um aumento da resistência das vias aéreas periféricas. Por outro lado, um aumento da Rrs tanto em frequências mais baixas como elevadas, sem mudança na Xrs, representa o aumento da resistência das vias aéreas centrais.(30)

Os indivíduos normais (sem doenças respiratórias) quando realizam o exame de FOT apresentam Rrs com valores aproximadamente constantes e a Xrs, nas frequências mais baixas, são negativas devido ao predomínio do efeito associado à complacência respiratória (elastância, representada com valores negativos) sobre a inertância que é representada com valores positivos. A Fres representa o ponto onde a elastância e a inertância tem a mesma magnitude. Nas frequências acima da Fres a inertância é o componente mais importante da reatância.(7)

Pacientes com enfermidades obstrutivas geralmente apresentam níveis mais elevados de Rrs que diminuem com o aumento da frequência das oscilações e a Xrs, nas baixas frequências, são mais negativas devido a redução da complacência pulmonar, sendo que nos pacientes mais graves a Fres ocorre em frequências bem mais elevadas que os indivíduos normais, ou mesmo acima das frequências medidas.(7)

Assim, no paciente asmático os valores de Xrs podem ser mais alterados (mais negativos) em relação aos indivíduos normais do que os valores de Rrs, pois irão expressar alterações na elasticidade pulmonar e broncoconstrição periférica são os valores que melhor identificam as variáveis elásticas pulmonares; esses parâmetros estão agredidos pela fisiopatologia da asma.(7, 18)

Já, a resistência respiratória à passagem do fluxo de ar, expresso nos valores de Rrs, é espontaneamente compensada com alteração do padrão respiratório e do

Revisão de Literatura

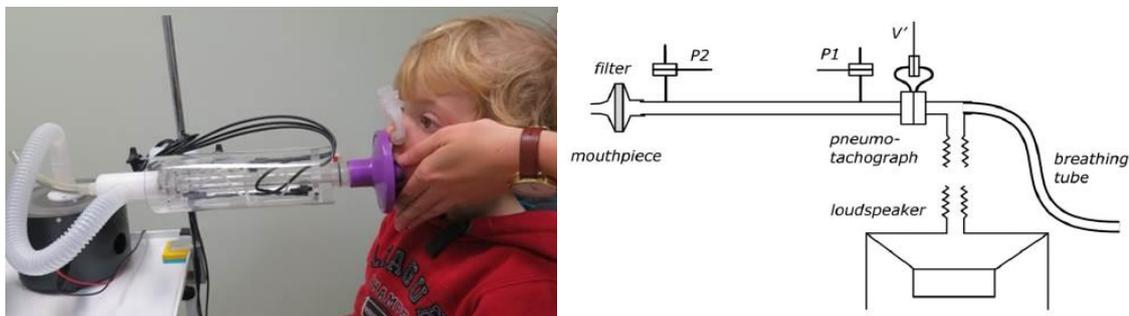
deslocamento do volume corrente e da capacidade residual funcional para uma posição mais próxima da capacidade pulmonar total, resultando em valores de Rrs menos “anormais” no asmático.(7, 18)

Portanto, o FOT tem potencial para descrever importantes características da fisiopatologia da asma com a vantagem de poder ser realizado em crianças pequenas ou pacientes que não conseguem realizar testes como a espirometria ou a pletismografia.(7, 18)

No ST-FOT, é utilizado um pneumotacógrafo (figura 2) para monitorar mudanças no volume pulmonar durante a respiração. O S-FOT mede a Zrs com um sinal composto, incluindo frequências entre 6 e 32 Hz; já o T-FOT capta de maneira transversal a Zrs a cada 0,1 segundos do ciclo respiratório.(8, 30)

A figura 2 mostra uma representação esquemática do equipamento, onde P1 e P2 são dois transdutores de pressão idênticos para medir as pressões de entrada e saída do tubo de onda; e demonstra uma criança de 3 anos posicionada para a realização do teste. Este método apresenta alto nível de sucesso, mesmo em crianças menores de 2 anos de idade.(4-7)

Figura 2 - Ilustração da medida da impedância respiratória pelo método ST-FOT em uma criança



Fonte: Czövek et al, Thorax, 2016.(4)

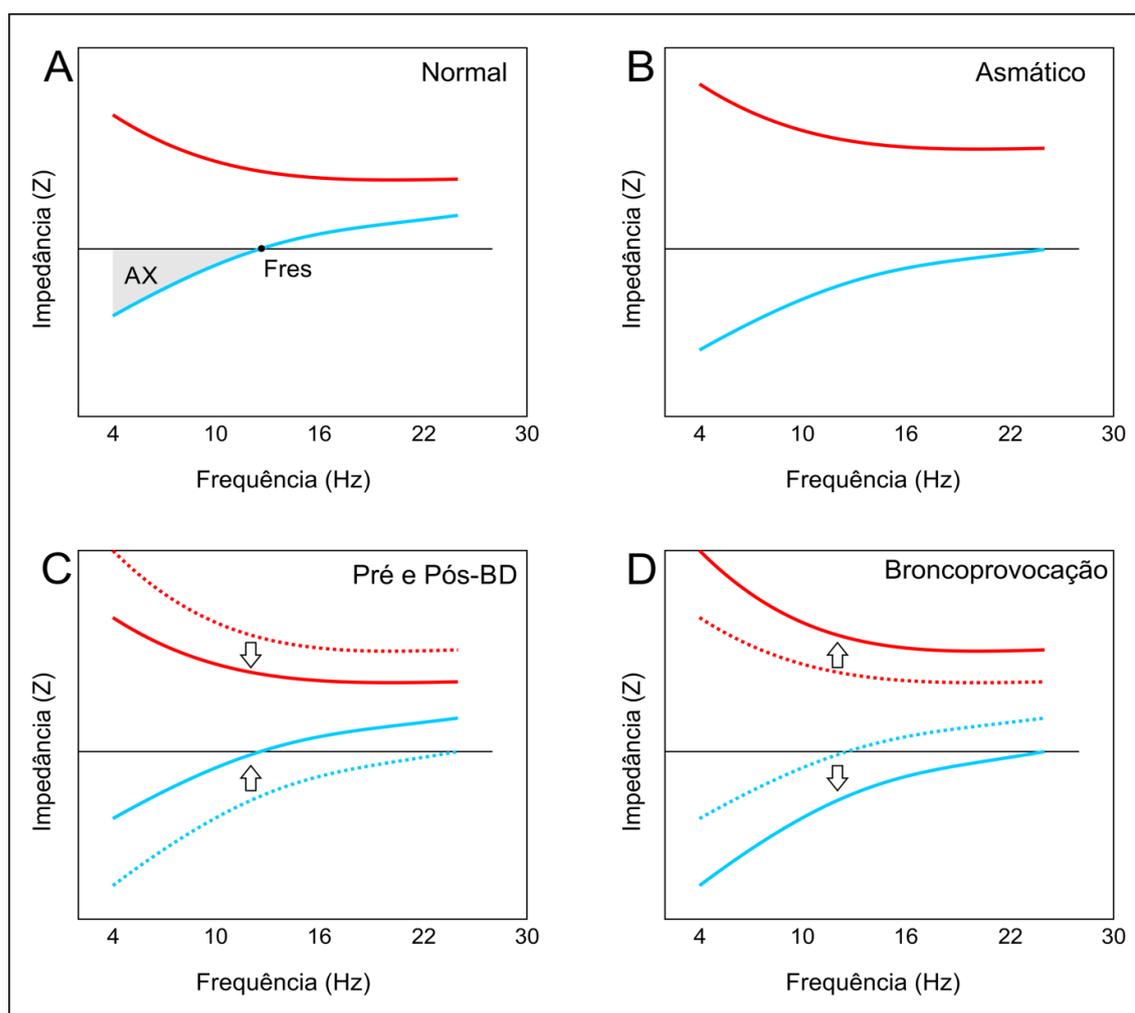
Assim, uma criança pequena (figura 2), com um tempo relativamente curto de atenção, pode ter sua função pulmonar medida com o ST-FOT durante sua ventilação espontânea, de 16 a 20 segundos cada medição. Um teste considerado de sucesso deverá contar com três medições reproduzíveis de S-FOT (sendo realizado no máximo 6 tentativas) e mais três medições reproduzíveis de T-FOT (nesse modo é realizado

Revisão de Literatura

apenas 3 tentativas), levando em torno de 5 minutos sua execução, contando as pausas entre as medições.(8)

A figura 3 ilustra as curvas espectrais de Rrs e Xrs em indivíduos saudáveis, indivíduos com obstrução e resposta ao broncodilatador e à broncoprovocação com metacolina.

Figura 3 - Ilustração dos padrões espectrais do ST-FOT



Na figura 3A podemos observar padrões normais de Rrs e Xrs no intervalo de frequência de 4 a 30 Hz. A frequência onde a reatância é zero é chamada de frequência de ressonância (Fres) e a área compreendida entre a Fres e a frequência de 4 Hz é chamada área da reatância (AX). O padrão obstrutivo de pequenas vias aéreas, frequentemente observado em pacientes asmáticos é ilustrado na figura 3B, onde se percebe um aumento da Rrs e redução da Xrs diminuem especialmente em frequências mais baixas. O FOT também detecta a reversibilidade brônquica significativa com a redução de Rrs e o aumento de Xrs, após administração de salbutamol. Esta reversão está ilustrada na figura 3C. Já na figura 3D podemos observar a reatividade brônquica com aumento de Rrs e a redução de Xrs, após teste de broncoprovocação com metacolina. As figuras B, C e D se referem a pacientes asmáticos.

Fonte: Czövek et al, Thorax, 2016.(4)

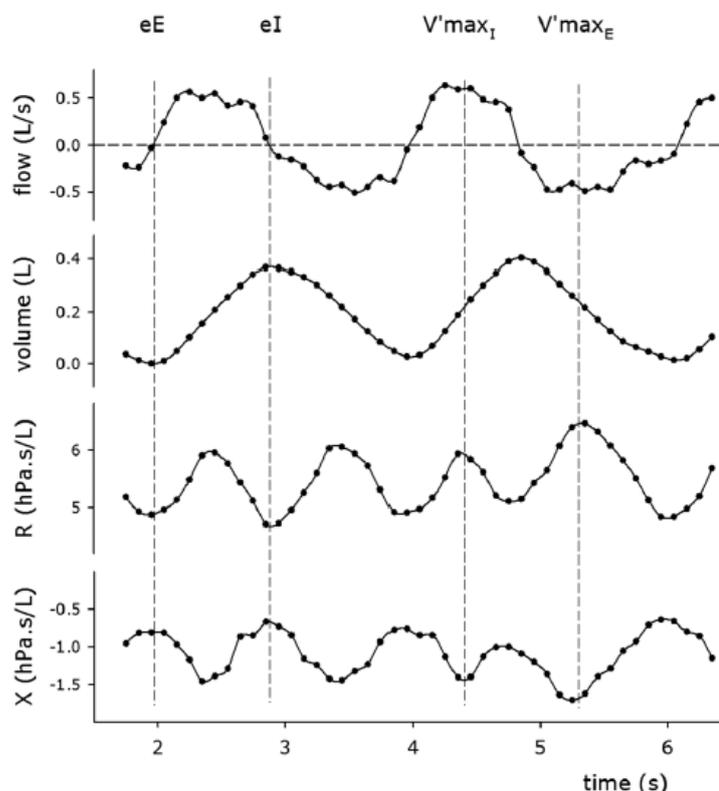
Revisão de Literatura

Como se pode ver, a curva espectral representa a média da Rrs e da Xrs do sistema respiratório durante todo o tempo de aquisição dos sinais (multifrequências). Isto significa que o ponto médio de Rrs e Xrs em cada frequência durante inspiração e expiração é apresentado no gráfico espectral.(4)

A medida da Xrs também pode ser analisada de maneira contínua durante o ciclo respiratório, separando inspiração e expiração. Isto requer que as medidas sejam restritas a uma frequência de aquisição (monofrequência).(4)

A figura 4 ilustra o sinal de Rrs e Xrs obtidos continuamente durante 2 ciclos respiratórios em uma criança pré-escolar. Este método tem sido chamado de “temporal” ou “within breath” pela possibilidade de descrever a oscilação da Zrs dentro de cada ciclo respiratório.(32-34) Esta análise pode ser mais sensível do que a análise espectral e tem o potencial de detectar diferenças funcionais em recém-nascidos, pré-escolares, escolares, adolescentes e adultos com doença respiratória.(11)

Figura 4 - Análise temporal ou “within-breath” da impedância respiratória obtida por oscilações forçadas



A partir destes dados pode-se estimar a média, mínimos e máximos de resistência e reatância, separadamente, na inspiração e expiração, assim como a variação do início ao fim da inspiração.
 Fonte: Lox A et al, Eur Respir J, 2017; Davidson RN et al, British Journal of Diseases of The Chest, 1986. (32, 34)

2.1.6 Tratamento

O tratamento da asma pode ser dividido em duas abordagens: tratamento da crise ou exacerbação, e o seguimento longitudinal de tratamento da cronicidade da doença. A avaliação da necessidade de tratamento de manutenção contínuo a médio ou longo prazo é o mais importante, pois as exacerbações são apenas a ponta do *iceberg* da asma.(3)

A GINA divide o manejo farmacológico em etapas, a serem seguidas dependendo da idade da criança: etapas 1 a 4 para crianças com 5 anos ou menores e etapas 1 a 5 para crianças maiores de 6 anos. As mesmas devem ser seguidas para o controle da asma e diminuição dos riscos futuros, e o tratamento somente deve progredir para próxima etapa após a avaliação da adesão correta do paciente ao tratamento.(1)

Levando em conta o controle dos sintomas e conseqüentemente a utilização do esquema terapêutico recomendado pelas etapas da GINA, podemos classificar a asma em: leve (etapas 1 e 2), moderada (etapa 3) e grave (etapas 4 e 5). Entretanto, ainda podemos encontrar aqueles pacientes que continuam com asma não controlada apesar do emprego das terapêuticas disponíveis, esses podem ser classificados como asma grave resistente ao tratamento.(1)

O FOT pode contribuir para o tratamento de crianças asmáticas por ser um exame mais detalhado das alterações respiratórias, facilitando a realização de testes de função pulmonar em condições onde as técnicas tradicionais não são adequadas.(7)

Pois o FOT, tem grande possibilidade de ser utilizado na prática clínica auxiliando o manejo do tratamento, suas análises são adequadas para a avaliação instantânea da Zrs, permitindo identificar as rápidas mudanças associadas a alterações no calibre das vias aéreas ao longo da respiração, principalmente nas exacerbações asmáticas.(7)

Contudo, o sucesso de um tratamento depende do vínculo do profissional com o paciente e sua família; auxiliando nos melhores resultados clínicos reduzindo a utilização dos recursos do sistema de saúde, e o mais importante, aumentando a satisfação e qualidade de vida da criança e sua família.(35)

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Explorar a aplicabilidade da Técnica de Oscilações Forçadas Espectrais e Temporais (ST-FOT) como ferramenta de diagnóstico e de avaliação em crianças com asma e comparar com indivíduos saudáveis do ponto de vista respiratório.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Descrever as variáveis derivadas das análises espectrais e temporais do FOT que melhor discriminam os portadores de asma de controles e que melhor se associam à gravidade da doença.

4 HIPÓTESE

A impedância do sistema respiratório é diferente nas crianças asmáticas quando comparadas com indivíduos saudáveis do ponto de vista respiratório. As anormalidades presentes nas variáveis do ST-FOT se correlacionam com sinais clínicos de gravidade da asma.

5 MÉTODOS

Será apresentado a seguir o caminho metodológico percorrido para a realização deste estudo.

5.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal com abordagem quantitativa.

5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população desta pesquisa foi composta por crianças e adolescentes recrutadas por conveniência no Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e no Serviço de Pediatria do Hospital São Lucas da PUCRS.

Para esse estudo não foi realizado cálculo amostral, a inclusão dos indivíduos ocorreu durante o período delimitado para coleta de dados e conforme disponibilidade de realização dos exames diários pela equipe de coleta de dados.

Foram incluídas crianças e adolescentes de 3 anos completos até 18 anos incompletos com história confirmada de asma (grupo Asma) e indivíduos saudáveis do ponto de vista respiratório (grupo Controle).

Foram excluídos: 1) os sujeitos cujos testes de função pulmonar não atingiram critérios mínimos de aceitabilidade (pela presença de artefatos), por pouca colaboração ou resultados não reprodutíveis, 2) portadores de doenças respiratórias crônicas além de asma, 3) fumantes e 4) pacientes em tratamento de asma com omalizumabe (Xolair). Crianças e adolescentes a partir de 3 anos completos até 18 anos incompletos realizaram os testes com a mesma metodologia usada em adultos, descrita a seguir.

5.3 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO

Os dados foram coletados durante 15 meses, sem interrupção, no período compreendido entre os meses de maio de 2016 a julho de 2017, durante os turnos da

Métodos

manhã e da tarde, em dias úteis, conforme a disponibilidade dos ambulatórios visitados.

De todos os participantes do estudo foram coletadas medidas demográficas, medidas antropométricas, história médica, exposição à fumaça do tabaco pré e pós-natal, história familiar de asma e alergias, dados clínicos da asma por meio de um questionário clínico, seguidas da avaliação da impedância do sistema respiratório pelo equipamento em validação, realizados por dois pesquisadores treinados para o estudo, pelos pesquisadores construtores do equipamento de ST-FOT utilizado.

O referido questionário clínico, além do já descrito, contou com perguntas da história clínica geral e respiratória do último ano de vida do participante, com ênfase nos últimos trinta dias antes do exame, com as seguintes informações: infecções respiratórias, ocorrência de sibilos e/ou tosse e/ou coriza e/ou febre, uso de broncodilatador, corticoide e/ou antibióticos.

A ausculta pulmonar dos participantes foi realizada imediatamente anterior ao teste por um profissional qualificado, como: enfermeiros, fisioterapeutas e/ou médicos. No caso de dúvida, o profissional foi orientado a solicitar uma segunda ausculta à um colega disponível.

A avaliação antropométrica foi realizada através da mensuração do peso e da altura até a obtenção de dois valores idênticos.

O peso foi obtido com os indivíduos em posição ortostática, com o mínimo de roupa, sem calçados e por uma balança digital (G-Tech, Glass 1 FW, Rio de Janeiro, Brasil) com precisão de 100 gramas.(36)

A altura foi obtida com os participantes descalços, com os pés em posição paralela, braços estendidos ao longo do corpo e com a cabeça em posição neutra. As medidas de altura foram obtidas através de um estadiômetro portátil (Altura Exata, TBW, São Paulo, Brasil) com precisão de 1 mm.(36) A partir dessas aferições, o índice de massa corporal (IMC: $\text{peso}(\text{kg}) / \text{altura}^2(\text{m})$) foi expresso em valor absoluto.(37)

O equipamento utilizado para a aquisição do exame de ST-FOT foi construído especificamente para este projeto por pesquisadores da universidade de SZEGED, Hungria, e as medidas são realizadas de acordo com diretrizes da *European Respiratory Society*.(8)

Métodos

Os parâmetros medidos incluem resistência (Rrs) e reatância (Xrs) nas frequências entre 6 e 32 Hz obtidos a partir de no mínimo 6 medições e máximo 9 medições.

A aceitabilidade foi definida por ausência de artefatos como fechamento glótico, vazamento na peça bucal e/ou no clipe nasal, movimentos de deglutição, que podem ser observados no traçado em tempo real de teste.

A reprodutibilidade das medições foi caracterizada por uma variação menor de 10% na Rrs.

Antes da realização dos testes o equipamento de ST-FOT foi calibrado conforme as especificações do fabricante. A calibração foi realizada diariamente, sempre que o equipamento foi ligado e/ou reiniciado, ou ainda, quando o *software* do equipamento solicita, isso pode ocorrer no caso de queda e/ou instabilidade de energia elétrica e/ou desconexão de alguma parte do equipamento.

O teste ST-FOT foi realizado com o sujeito na posição sentada, mantendo a cabeça em uma posição neutra e ventilando espontaneamente, com o uso de um clipe nasal e com as bochechas sustentadas por um dos pesquisadores, conforme já mostrado na figura 2.

O indivíduo deve ter suas bochechas firmemente apoiadas para minimizar o efeito da complacência dos tecidos moles das vias aéreas superiores, que pode resultar em uma impedância mecânica paralela com a do sistema respiratório.(7)

O paciente foi orientado a respirar, através de um bucal, espontaneamente ao nível de volume corrente, realizando respirações fisiológicas durante 16 a 20 segundos cada medição, dependendo da idade da criança. Nas crianças até 6 anos incompletos (pré-escolares) foram utilizados 16 segundos de medições e no restante da amostra 20 segundos (escolares e adolescentes).

Foram realizadas no mínimo 3 medições e no máximo 6 medições na fase espectral (multifrequências); e na fase temporal são realizadas apenas 3 medições (monofrequência).

As variáveis do ST-FOT analisadas foram:

- 1) Resistência e reatância médias no espectro de 6 a 32 Hz;
 - 2) Resistência média inspiratória e expiratória;
 - 3) Reatância média inspiratória e expiratória;
-

Métodos

- 4) Impedância média inspiratória e expiratória;
- 5) Resistência mínima e máxima na inspiração e expiração e a sua variação;
- 6) Reatância mínima e máxima na inspiração e expiração e a sua variação;
- 7) Impedância mínima e máxima na inspiração e expiração e a sua variação.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados em média e desvio-padrão ou em mediana e intervalo interquartil, dependendo da simetria das variáveis.

Para a análise da performance das variáveis quanto ao diagnóstico de asma os indivíduos foram divididos em um grupo Asma e grupo Controle, formado por indivíduos saudáveis do ponto de vista respiratório a partir do questionário clínico.

Para analisar as associações das variáveis obtidas com FOT com os diferentes níveis de gravidade da asma e estado clínico (sintomas e ausculta pulmonar no dia do teste), definimos como “grupo asma leve” os asmáticos que estavam utilizando tratamento classificado como etapa 1 e 2 da *Global Initiative for Asthma* (GINA), i.e., salbutamol associado ou não a corticóide inalatório; como “grupo asma moderada” os asmáticos que estavam utilizando tratamento classificado como etapa 3 e 4 da GINA (Corticóide inalatório e agonistas dos receptores beta adrenérgicos, LABA) e “grupo asma exacerbação” com os indivíduos que apresentaram ausculta pulmonar alterada (sibilos ou roncos) no dia do teste indiferente do seu tratamento de manutenção.(1)

O teste de correlação em postos *Spearman* foi usado na análise exploratória dos dados de função pulmonar e asma dicotômico (Asma e Controles) como em análises de associação com a gravidade da asma, dividindo os asmáticos em três níveis: leve, moderada e exacerbação. As comparações entre os grupos Asma e Controles foram feitas através do teste de *Mann-Whitney*; nas análises em que a asma foi classificada por gravidade em três níveis acordo com o tratamento ou estado clínico, foi utilizado *Kruskal-Wallis* por postos, não paramétrico, para testar se há diferenças entre os níveis de asma quanto à função pulmonar. Para examinar o ordenamento destas diferenças nos diferentes níveis de asma utilizamos o teste não paramétrico de tendência *Jonckheere-Terpstra*.

A área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) foi utilizada para avaliar a sensibilidade, especificidade e precisão das variáveis obtidas no teste

Métodos

de função pulmonar para a classificação correta dos sujeitos como controles ou asmáticos.

As análises foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18,0 (SPSS Inc., EUA), com um nível de significância de 5%.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob o número 1.534.134, sob o registro 54734416.2.0000.5336 (Anexo A).

De acordo com a Resolução 466/12 sobre Ética em Pesquisa com seres humanos, todos os participantes e seus pais ou representantes foram convidados pela equipe de pesquisa e após, somente os que aceitaram participar do estudo, assinaram a documentação necessária; para os pais ou responsáveis foi solicitado a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) e para as crianças alfabetizadas foi solicitado a leitura e assinatura do Termo de Assentimento Informado (Anexo C).

Todos os outros preceitos éticos foram respeitados de acordo com a legislação vigente no país.

6 CONCLUSÕES

Neste estudo mostramos que o FOT espectral com o acréscimo da análise *within-breath* tem alto índice de sucesso na obtenção de curvas aceitáveis e reproduzíveis e que este índice não foi menor em pré-escolares comparado com escolares e adolescentes.

Nossos dados também são promissores: na análise espectral (multifrequências) detectamos uma significativa modificação dos resultados de Rrs e Xrs em paralelo com a classificação clínica dos indivíduos. Este efeito da obstrução de vias aéreas é percebido tanto nas medidas espectrais (multifrequências) como nas medidas *within-breath* (monofrequência), e é mais evidente na Xrs.

A principal limitação do estudo é não contarmos com medidas simultâneas de fluxos e volumes por espirometria o que permitiria a comparação da performance do FOT com o método mais usado na avaliação funcional em asma. Outra limitação é a ausência de valores de referência das variáveis *within-breath* FOT, para o equipamento usado no estudo, o que favoreceria a hipótese de nulidade pela desconsideração de uma variável relevante no modelo. Como, mesmo sem estes ajustes, as diferenças foram significativas, acreditamos que com a disponibilidade, no futuro, de equações poderá refinar e aperfeiçoar o presente modelo, mas não o invalidar.

Em suma, os achados do presente estudo demonstraram que as crianças e adolescentes com asma apresentam diferenças na Xrs, tanto na análise espectral como na análise *within-breath* do FOT. Estas diferenças se acentuam com o aumento da gravidade da asma e tem potencial de uso como biomarcadores de diagnóstico ou de acompanhamento da asma em crianças.

A combinação de uma boa sensibilidade/especificidade com o seu alto índice de sucesso na obtenção de dados de qualidade e reproduzíveis faz desta técnica um excelente acréscimo à lista de ferramentas para analisar doenças obstrutivas na infância. Estes achados, que são promissores como marcadores em nível de grupo para diagnóstico de asma ou controle da doença, devem ser confirmados em outras populações e em estudos longitudinais onde sua utilidade clínica poderia ser validada.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017).
 2. Sole D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America - short review. *Asthma Res Pract.* 2017;3:4.
 3. SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. *J Bras Pneumol*2012.
 4. Czovek D, Shackleton C, Hantos Z, Taylor K, Kumar A, Chacko A, et al. Tidal changes in respiratory resistance are sensitive indicators of airway obstruction in children. *Thorax.* 2016;71(10):907-15.
 5. Gray D, Willemse L, Visagie A, Smith E, Czovek D, Sly PD, et al. Lung function and exhaled nitric oxide in healthy unsedated African infants. *Respirology.* 2015;20(7):1108-14.
 6. Gray D, Czovek D, Smith E, Willemse L, Alberts A, Gingl Z, et al. Respiratory impedance in healthy unsedated South African infants: effects of maternal smoking. *Respirology.* 2015;20(3):467-73.
 7. de Melo PL. Técnica de oscilações forçadas na prática pneumológica: Princípios e exemplos de potenciais aplicações. *Pulmão RJ.* 2015;24(1):42-8.
 8. Sly PD, Hayden MJ, Petak F, Hantos Z. Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(1):161-6.
 9. Batmaz SB, Kuyucu S, Arikoglu T, Tezol O, Aydogdu A. Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma.* 2016;53(2):179-86.
 10. Kamada T, Kaneko M, Tomioka H. The relationship between respiratory system impedance and lung function in asthmatics: A prospective observational study. *Respir Physiol Neurobiol.* 2017;239:41-5.
 11. Watts JC, Farah CS, Seccombe LM, Handley BM, Schoeffel RE, Bertolin A, et al. Measurement duration impacts variability but not impedance measured by the forced oscillation technique in healthy, asthma and COPD subjects. *ERJ Open Res.* 2016;2(2).
 12. Piva JP, Garcia PCR. *Medicina Intensiva em Pediatria: Revinter*; 2005.
 13. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1322-33.
-

Referências

14. Wehrmeister FC, Menezes AM, Cascaes AM, Martinez-Mesa J, Barros AJ. Time trend of asthma in children and adolescents in Brazil, 1998-2008. *Rev Saude Publica*. 2012;46(2):242-50.
 15. Sole D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):114-25.
 16. Antunes FP, Costa Mda C, Paim JS, Vieira-da-Silva LM, Santos CA, Cruz AA, et al. Trends in hospitalizations for respiratory diseases in Salvador, Bahia State, Brazil, 1998-2009. *Cad Saude Publica*. 2012;28(5):869-77.
 17. Portaria Nº 2084/GM de 28 de outubro de 2005, (2005).
 18. Vargas Becerra MH. Physiopathology of asthma. *Rev Alerg Mex*. 2009;56 Suppl 1:S24-8.
 19. Kumar V, Aster JC, Abbas A. Robbins & Cotran Patologia-Bases Patológicas das Doenças: Elsevier Brasil; 2015.
 20. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):858-64.
 21. O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, Bossley CJ, Sonnappa S, Zhu J, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1024-32, 32 e1-16.
 22. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926-38.
 23. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78.
 24. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1220-9.
 25. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
 26. Koolen BB, Pijnenburg MW, Brackel HJ, Landstra AM, van den Berg NJ, Merkus PJ, et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINA) criteria with the Childhood
-

Referências

- Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test (ACT). *Eur Respir J*. 2011;38(3):561-6.
27. Moeller A, Carlsen KH, Sly PD, Baraldi E, Piacentini G, Pavord I, et al. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. *Eur Respir Rev*. 2015;24(136):204-15.
28. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(3):191-9.
29. Shirai T, Kurosawa H. Clinical Application of the Forced Oscillation Technique. *Intern Med*. 2016;55(6):559-66.
30. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-41.
31. MacLeod D, Birch M. Respiratory input impedance measurement: forced oscillation methods. *Med Biol Eng Comput*. 2001;39(5):505-16.
32. Lorx A, Czovek D, Gingl Z, Makan G, Radics B, Bartusek D, et al. Airway dynamics in COPD patients by within-breath impedance tracking: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J*. 2017;49(2).
33. Silva KK, Faria AC, Lopes AJ, Melo PL. Within-breath respiratory impedance and airway obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(7):461-9.
34. Davidson RN, Greig CA, Hussain A, Saunders KB. Within-breath changes of airway calibre in patients with airflow obstruction by continuous measurement of respiratory impedance. *Br J Dis Chest*. 1986;80(4):335-52.
35. Cabana MD, Slish KK, Evans D, Mellins RB, Brown RW, Lin X, et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. *Pediatrics*. 2006;117(6):2149-57.
36. Group WHOMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta paediatrica*. 2006;450:76-85.
37. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *The Journal of nutrition*. 2007;137(1):144-8.
-

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS MODIFICADA NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS

Pesquisador: MARCUS HERBERT JONES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54734416.2.0000.5336

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.534.134

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa vinculado ao PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA. N=48 Pesquisador Responsável: MARCUS HERBERT JONES.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Gerar valores de referência de impedância respiratória em indivíduos saudáveis, do ponto de vista respiratório, de 0 a 18 anos de idade.
- Descrever a reprodutibilidade das medidas de impedância respiratória intra-teste e inter-teste.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os procedimentos que serão realizados podem causar desconforto nasal devido ao clipe nasal, sendo assim considera-se que além deste desconforto não haverá risco ao paciente. Além disso, os pesquisadores fornecerão todo o suporte necessário para estabelecer o quadro prévio estável do participante antes da liberação dos mesmos.

Benefícios:

Conhecer melhor o sistema respiratório em crianças saudáveis e com doenças respiratórias crônicas com análise do sistema da impedância/resistência pulmonar.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
 Bairro: Partenon CEP: 90.810-000
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação de Parecer: 1.534.134

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os sujeitos serão recrutados no Serviço de Neonatologia do Hospital São Lucas da PUCRS, no Serviço de Pediatria do Hospital São Lucas da PUCRS, no Serviço de Emergência Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS e no Centro de Extensão Universitária Vila Fátima.

O estudo será dividido em duas fases: a primeira, tem como objetivo gerar valores de referência e reprodutibilidade de Impedância em indivíduos saudáveis, do ponto de vista respiratório, denominado ESTUDO TRANSVERSAL, e a segunda, tem como objetivo descrever longitudinalmente a Impedância em indivíduos com doenças respiratórias, denominado ESTUDO LONGITUDINAL. Metodologia do ESTUDO TRANSVERSAL. A fase transversal do estudo deverá gerar valores de referência e reprodutibilidade de ST-FOT.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão anexados.

Recomendações:

Não há recomendações a fazer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS n° 466 de 2012 e da Norma Operacional n° 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_688157.pdf	03/05/2016 17:21:39		Aceito
Outros	carta_resposta_editavel.docx	03/05/2016 17:21:09	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	carta_respostaparecerpendencia.pdf	03/05/2016 17:19:00	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_anexo2.docx	03/05/2016 17:14:57	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCE / Termos de Assentimento /	TALE_anexo1.docx	03/05/2016 17:14:20	MARCUS HERBERT JONES	Aceito

Endereço: Av. Itália, 6881, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.810-900
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.534.134

Justificativa de Ausência	TALE_anexo1.docx	03/05/2016 17:14:20	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TGLE_anexo1.docx	03/05/2016 17:13:51	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Outros	Documento_Unificado_do_ProjetodePesquisa.pdf	01/04/2016 09:18:08	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Outros	Carta_de_Aprovacao_da_Comissao_Cientifica.pdf	01/04/2016 09:17:10	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Cronograma	Cronograma.pdf	01/04/2016 09:12:17	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Outros	Questionario.pdf	01/04/2016 08:52:00	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Assentimento.pdf	01/04/2016 08:51:41	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
TGLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Consentimento.pdf	01/04/2016 08:51:26	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Pesquisa.docx	31/03/2016 13:45:40	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Outros	Termo_Comp_Utl_dados.pdf	31/03/2016 13:45:20	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Outros	Carta_chefe_EmergenciaPUCRS.pdf	31/03/2016 13:31:35	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Outros	Carta_chefe_Serv_PedPUCRS.pdf	31/03/2016 13:30:55	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Outros	Carta_chefe_servico_NEOPUCRS.pdf	31/03/2016 13:30:12	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Outros	Carta_chefe_VilaFatima.pdf	31/03/2016 13:28:54	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Outros	Linck_lattes.docx	31/03/2016 13:28:27	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Orçamento	Orcamento.pdf	31/03/2016 13:28:01	MARCUS HERBERT JONES	Acerto
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	31/03/2016 13:27:20	MARCUS HERBERT JONES	Acerto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Ipiranga, 8881, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.519-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação de Processo: 1.534.134

PORTO ALEGRE, 06 de Maio de 2016

Assinado por:
Denise Cantarelli Machado
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.819-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Seu filho/filha está sendo convidado a participar da pesquisa denominada APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS MODIFICADA NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS desenvolvida pelo Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, coordenado pelo pesquisador Professor Doutor Marcus H. Jones.

Antes de aceitar a participação do seu filho/filha nesse estudo solicitamos que entenda todas as informações contidas neste termo de consentimento.

O objetivo principal deste estudo é descrever a função pulmonar de crianças e adolescentes através de um método recentemente desenvolvido que é mais rápido e menos desconfortável do que os métodos atualmente utilizados, chamado teste de oscilações forçadas (ST-FOT). Neste estudo serão convidados a participar crianças de zero a 18 anos de idade, com e sem doença respiratória.

Esse estudo é importante porque irá oferecer dados sobre o teste de oscilações forçadas em crianças e adolescentes de 0 a 18 anos, esse teste é mais fácil e tranquilo para ser realizado sem dor para o paciente.

Os procedimentos que serão realizados neste estudo com seu filho/filha, caso você concorde com a participação, são:

- Coleta de dados demográficos, história médica e histórico do diagnóstico. Estas informações são relativas à história médica e outras informações relevantes que serão importantes ao longo do estudo. Esses dados serão coletados em formato de um questionário clínico que você e/ ou seu filho/filha irão responder ao pesquisador.
 - Nas crianças e adolescentes de 0 a 18 anos sem doença respiratória:
 - Medida da impedância respiratória com o teste de oscilações forçadas: O exame é muito simples e consiste na criança ou adolescente respirar com uma máscara no rosto por 15 a 20 segundos. Esta coleta de dados é repetida 3 ou 4 vezes e não causa nenhum desconforto ou dor. Durante as medidas vibrações suaves são emitidas pelo equipamento e podem ser ouvidas. O exame pode ser feito com a criança dormindo ou acordada, mas não deverá falar ou chorar, pois isso interfere no resultado do exame, nas crianças até 2,5 anos de idade. A partir de 2,5 anos até 18 anos o exame é realizado acordado e sentado com um clipe no nariz e respirando através de um bocal e filtro bacteriano. As bochechas são apoiadas por um assistente, mesmo assim não deverá falar durante o teste.
 - Seu filho/filha será convidado a repetir o mesmo teste em 15 minutos após o primeiro ou 14 dias após o primeiro teste.
 - Nas crianças e adolescentes de 0 a 18 anos com doença respiratória:
 - Medida da impedância respiratória com o teste de oscilações forçadas: O exame é muito simples e consiste na criança ou adolescente respirar com uma máscara no rosto por 15 a 20 segundos. Esta coleta de dados é repetida 3 ou 4 vezes e não causa nenhum desconforto ou dor. Durante as medidas vibrações suaves são emitidas pelo equipamento e podem ser ouvidas. O exame pode ser feito com a criança dormindo ou acordada, mas não deverá falar ou chorar, pois isso interfere no resultado do exame, nas crianças até 2,5 anos de idade. A partir de 2,5 anos até 18 anos o exame é realizado acordado e sentado com um clipe no nariz e respirando através de um bocal e filtro bacteriano. As bochechas são apoiadas por um assistente, mesmo assim não deverá falar durante o teste.
 - No caso de doenças respiratórias agudas (bronquiolite viral aguda ou asma) o teste de oscilações forçadas será repetido durante o atendimento até a liberação do seu filho, caso seu filho/filha fique internado no hospital o teste será repetido diariamente até a alta hospitalar.
 - No caso de doenças respiratórias crônicas (asma, lactente sibilante, fibrose cística, doença pulmonar crônica da prematuridade, discinesia ciliar, bronquiolite obliterante) o teste de oscilações forçadas será realizado antes e após a utilização de broncodilatador por via inalatória (salbutamol) durante visitas regulares ambulatoriais a equipe médica, por um período de 12 meses, caso seu filho/filha fique internado no hospital o teste será repetido diariamente até a alta hospitalar.
-

Anexos

Ao participar deste estudo, seu filho/filha corre o risco de se sentir desconfortável em responder algumas perguntas para o pesquisador sobre a história da sua saúde e poderá sentir um desconforto ou ansiedade por ter que respirar através de uma máscara. Porém este desconforto é leve e passageiro, não gerando dor, entretanto, caso necessário o exame será interrompido imediatamente.

O benefício da participação do seu filho/filha consiste na possibilidade de entendermos melhor as alterações pulmonares que estão associadas à doença respiratória. Este exame ainda não faz parte da rotina de avaliação dos pacientes com doenças respiratórias. Além disso, você ajudará a gerar mais conhecimento sobre a presença de alterações pulmonares e associadas à asma brônquica, fibrose cística, entre outras e com isso ajudar a outros pacientes com a mesma condição.

Os dados e resultados individuais da pesquisa são confidenciais e não poderão ser utilizados para outro objetivo que não estejam descritos neste termo de consentimento, entretanto você terá acesso ao resultado do estudo bem como as publicações finais desta pesquisa. Os resultados deste estudo deverão ser publicados, mas as identidades dos participantes não serão reveladas em nenhum momento. O Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS poderá ter acesso aos dados da pesquisa para poder assegurar que seus direitos estão sendo protegidos.

Não haverá custos para os participantes do estudo. A participação é voluntária. Caso você opte pela não participação do seu filho/filha neste estudo, não haverá nenhum prejuízo. Seu filho/filha seguirá o acompanhamento nos Ambulatórios de Pediatria e/ou Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS, sem qualquer modificação.

Você e seu filho/filha poderão desistir de participar do estudo a qualquer momento e isto também não influenciará em seu atendimento nos locais onde o estudo está sendo desenvolvido.

Você poderá fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de decidir sobre a participação neste estudo. O pesquisador responsável por este projeto é o Dr. Marcus Jones. Ele e sua equipe estarão disponíveis nos telefones (51)33203353 para atender você em qualquer momento que for necessário.

Você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, localizado na Avenida Ipiranga, 6681, Prédio 40, sala 505, em Porto Alegre, através do telefone/fax (51): 33203345 (8:00-12:00h e 13:30-17h) ou pelo e-mail: cep@pucrs.br. Se você concordar com a participação neste estudo, será solicitado que você assine duas vias deste documento. O pesquisador também assinará as duas vias e fornecerá uma via para você.

Favor preencher abaixo, se concordar em participar do estudo:

Eu,....., concordo em participar do Projeto intitulado: "APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS MODIFICADA NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS". Fui informado sobre os reais objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada, estou ciente de que o estudo pretende descrever a função pulmonar de crianças e adolescentes através de um método recentemente desenvolvido que é mais rápido e menos desconfortável do que os métodos atualmente utilizados, chamado teste de oscilações forçadas (ST-FOT). Declaro ainda que as minhas dúvidas foram esclarecidas e sei que poderei entrar em contato, caso haja dúvidas. Além disso, sei que as informações dadas neste estudo são confidenciais e que poderei não participar do estudo a qualquer momento; apenas preciso informar aos pesquisadores a minha decisão, sem que isso interfira com você é atendido nos locais onde o estudo está sendo realizado. Declaro que recebi via do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

PARTICIPANTE

Nome completo: _____

Assinatura: _____ Data: _____

REPRESENTANTE LEGAL

Nome completo: _____

Assinatura: _____ Data: _____

PESQUISADOR

Nome completo: _____

Assinatura: _____ Data: _____

ANEXO C – Termo de Assentimento Informado

Você está sendo convidado a participar da pesquisa denominada APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS MODIFICADA NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS desenvolvida pelo Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, coordenado pelo pesquisador Professor Doutor Marcus H. Jones.

Antes de aceitar participar nesse estudo solicitamos que entenda todas as informações contidas neste termo de consentimento.

O objetivo principal deste estudo é descrever a função pulmonar de crianças e adolescentes através de um método recentemente desenvolvido que é mais rápido e menos desconfortável do que os métodos atualmente utilizados, chamado teste de oscilações forçadas (ST-FOT). Neste estudo serão convidados a participar crianças de zero a 18 anos de idade, com e sem doença respiratória.

Esse estudo é importante porque irá oferecer dados sobre o teste de oscilações forçadas em crianças e adolescentes de 0 a 18 anos, esse teste é mais fácil e tranquilo para ser realizado sem dor para o paciente.

Os procedimentos que você irá realizar neste estudo, caso você concorde em participar são:

- Coleta de dados demográficos, história médica e histórico do diagnóstico. Estas informações são relativas à história médica e outras informações relevantes que serão importantes ao longo do estudo. Esses dados serão coletados em formato de um questionário clínico que você irá responder ao pesquisador.
- Nas crianças e adolescentes de 0 a 18 anos sem doença respiratória:
 - Medida da impedância respiratória com o teste de oscilações forçadas: O exame é muito simples e consiste na criança ou adolescente respirar com uma máscara no rosto por 15 a 20 segundos. Esta coleta de dados é repetida 3 ou 4 vezes e não causa nenhum desconforto ou dor. Durante as medidas vibrações suaves são emitidas pelo equipamento e podem ser ouvidas. O exame pode ser feito com a criança dormindo ou acordada, mas não deverá falar ou chorar, pois isso interfere no resultado do exame, nas crianças até 2,5 anos de idade. A partir de 2,5 anos até 18 anos o exame é realizado acordado e sentado com um clipe no nariz e respirando através de um bocal e filtro bacteriano. As bochechas são apoiadas por um assistente, mesmo assim não deverá falar durante o teste.
 - Você será convidado a repetir o mesmo teste em 15 minutos após o primeiro ou 14 dias após o primeiro teste.
- Nas crianças e adolescentes de 0 a 18 anos com doença respiratória:
 - Medida da impedância respiratória com o teste de oscilações forçadas: O exame é muito simples e consiste na criança ou adolescente respirar com uma máscara no rosto por 15 a 20 segundos. Esta coleta de dados é repetida 3 ou 4 vezes e não causa nenhum desconforto ou dor. Durante as medidas vibrações suaves são emitidas pelo equipamento e podem ser ouvidas. O exame pode ser feito com a criança dormindo ou acordada, mas não deverá falar ou chorar, pois isso interfere no resultado do exame, nas crianças até 2,5 anos de idade. A partir de 2,5 anos até 18 anos o exame é realizado acordado e sentado com um clipe no nariz e respirando através de um bocal e filtro bacteriano. As bochechas são apoiadas por um assistente, mesmo assim não deverá falar durante o teste.
 - No caso de doenças respiratórias agudas (bronquiolite viral aguda ou asma) o teste de oscilações forçadas será repetido durante o atendimento até sua liberação, caso você fique internado no hospital o teste será repetido diariamente até a alta hospitalar.
 - No caso de doenças respiratórias crônicas (asma, lactente sibilante, fibrose cística, doença pulmonar crônica da prematuridade, discinesia ciliar, bronquiolite obliterante) o teste de oscilações forçadas será realizado antes e após a utilização de broncodilatador por via inalatória (salbutamol) durante visitas regulares ambulatoriais a equipe médica, por um período de 12 meses, caso você fique internado no hospital o teste será repetido diariamente até a alta hospitalar.

Ao participar deste estudo, você corre o risco de se sentir desconfortável em responder algumas perguntas para o pesquisador sobre a história da sua saúde e poderá sentir um desconforto ou

Anexos

ansiedade por ter que respirar através de uma máscara. Porém este desconforto é leve e passageiro, não gerando dor, caso necessário o exame será interrompido imediatamente.

O benefício da sua participação consiste na possibilidade de entendermos melhor as alterações pulmonares que estão associadas à doença respiratória. Este exame ainda não faz parte da rotina de avaliação dos pacientes com doenças respiratórias. Além disso, você ajudará a gerar mais conhecimento sobre a presença de alterações pulmonares e associadas à asma brônquica, fibrose cística, entre outras e com isso ajudar a outros pacientes com a mesma condição.

Os dados e resultados individuais da pesquisa são confidenciais e não poderão ser utilizados para outro objetivo que não estejam descritos neste termo de consentimento, entretanto você terá acesso ao resultado do estudo bem como as publicações finais desta pesquisa. Os resultados deste estudo deverão ser publicados, mas as identidades dos participantes não serão reveladas em nenhum momento. O Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS poderá ter acesso aos dados da pesquisa para poder assegurar que seus direitos estão sendo protegidos.

Não haverá custos para os participantes do estudo. A participação é voluntária. Caso você opte pela sua não participação neste estudo, não haverá nenhum prejuízo. Você seguirá o acompanhamento nos Ambulatórios de Pediatria e/ou Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS, sem qualquer modificação.

Você poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento e isto também não influenciará em seu atendimento nos locais onde o estudo está sendo desenvolvido.

Você poderá fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de decidir sobre a participação neste estudo. O pesquisador responsável por este projeto é o Dr. Marcus Jones. Ele e sua equipe estarão disponíveis nos telefones (51)33203353 para atender você em qualquer momento que for necessário.

Você também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, localizado na Avenida Ipiranga, 6681, Prédio 40, sala 505, em Porto Alegre, através do telefone/fax (51): 33203345 (8:00-12:00h e 13:30-17h) ou pelo e-mail: cep@pucrs.br. Se você concordar com a participação neste estudo, será solicitado que você assine duas vias deste documento. O pesquisador também assinará as duas vias e fornecerá uma via para você.

Favor preencher abaixo, se concordar em participar do estudo:

Eu,....., concordo em participar do Projeto intitulado: "APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS MODIFICADA NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS". Fui informado sobre os reais objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada, estou ciente de que o estudo pretende descrever a função pulmonar de crianças e adolescentes através de um método recentemente desenvolvido que é mais rápido e menos desconfortável do que os métodos atualmente utilizados, chamado teste de oscilações forçadas (ST-FOT). Declaro ainda que as minhas dúvidas foram esclarecidas e sei que poderei entrar em contato, caso haja dúvidas. Além disso, sei que as informações dadas neste estudo são confidenciais e que poderei não participar do estudo a qualquer momento; apenas preciso informar aos pesquisadores a minha decisão, sem que isso interfira com você é atendido nos locais onde o estudo está sendo realizado. Declaro que recebi via do presente Termo de Assentimento Informado.

PARTICIPANTE

Nome completo: _____
Assinatura: _____ Data: _____

PESQUISADOR

Nome completo: _____
Assinatura: _____ Data: _____

APÊNDICE A – Artigo Original**TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS E SUA APLICABILIDADE NA
AVALIAÇÃO DA IMPEDÂNCIA RESPIRATÓRIA EM CRIANÇAS ASMÁTICAS****FORCED OSCILLATIONS TECHNIQUE AND ITS APPLICABILITY IN THE
EVALUATION OF RESPIRATORY IMPEDANCE IN ASTHMA CHILDREN**

Alessandra Vaccari, Marcus Herbert Jones

Centro Infant - Instituto de Pesquisas Biomédicas – PUCRS

RESUMO

Objetivo: explorar a aplicabilidade da técnica de oscilação forçada (FOT) em pacientes com asma, como ferramenta para o diagnóstico e avaliação da gravidade da obstrução. Métodos: estudo observacional, transversal com abordagem quantitativa. A população foi composta por indivíduos de 3 anos a 18 anos de idade, recrutados por conveniência de maio de 2016 a julho de 2017, no Serviço Pneumologia Pediátrica e Pediatria em um hospital escola no sul do Brasil. O equipamento utilizado para a aquisição FOT foi construído especificamente para este estudo. Os parâmetros medidos incluem impedância, resistência e reatância nas frequências entre 6 a 32 hertz e variáveis *within-breath* obtidas em 10 hertz. Resultados: foram recrutados 204 indivíduos, 189 indivíduos foram incluídos na análise, com taxa de sucesso global de 95,45%. A análise de correlação foi capaz de detectar as variáveis associadas à asma ou à gravidade da asma com os indivíduos divididos em quatro grupos: controles saudáveis, asma leve, asma moderada e asma exacerbação. As variáveis FOT com maior sensibilidade foram: X6, X8, ReE-Rel, XeE, Xel, Xmax,E, Xmax,I, Xmean,E e Xmean,I. A análise da curva ROC confirmou o desempenho dessas variáveis com área abaixo da curva entre 0,6 e 0,7. Conclusões: as medidas de reatância com *within-breath* FOT é um biomarcador promissor para estudos de asma. Nossas descobertas sugerem que o FOT tem uma alta taxa de sucesso e pode ser potencialmente utilizado como teste de detecção e acompanhamento em crianças com asma.

Apêndice

Descritores: Técnica de Oscilações Forçadas, Teste de Função Pulmonar, Impedância Respiratória, Crianças, Asma.

ABSTRACT

Objective: to explore the applicability of the forced oscillation technique (FOT) in asthma patients, as a tool for diagnosis and assessment of the severity of obstruction. **Methods:** observational, cross-sectional study with quantitative approach. The population was composed of subjects from 3 years old to 18 years of age, recruited for convenience from May 2016 to July 2017, at the Pediatric Pulmonology and Pediatrics Service at a school hospital in southern Brazil. The equipment used for the FOT acquisition was built specifically for this study. The measured parameters include impedance, resistance and reactance in the frequencies between 6 to 32 hertz and within-breath variables obtained at 10 hertz. **Results:** 204 subjects were recruited and 189 subjects were included in the analysis, with a success rate 95.45%. Correlation analysis was able to detect the variables associated with asthma or asthma severity with the subjects were divided into four groups: healthy controls, mild asthma, moderate asthma and asthma exacerbation. The FOT variables with the highest sensitivity were: X6, X8, ReE-ReI, XeE, XeI, Xmax,E, Xmax,I, Xmean,E and Xmean,I. ROC curve analysis confirmed the performance of these variables with area under the curve between 0.6 and 0.7. **Conclusions:** Measurements of reactance with “intra-breath” FOT is a promising biomarker for asthma studies. Our findings suggest that FOT has a high success rate and could be potentially used as a test for detection and follow-up in children with asthma.

Keywords: Forced Oscillation Technique, Pulmonary Function Test, Respiratory Impedance, Children, Asthma.

INTRODUÇÃO

A prevalência de asma está aumentando em todo o mundo; hoje é considerada um problema de saúde pública. Na infância, a asma é a mais frequentes entre as doenças crônicas e pode prejudicar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.

Apêndice

Adicionalmente, gera custos elevados ao sistema de saúde e a sociedade, da ordem de 2% de todo o orçamento da saúde.(1, 2)

A asma é frequentemente subdiagnosticada e sua gravidade é também subestimada, aumentando consideravelmente morbidade e mortalidade, principalmente nas classes socioeconômicas e educacionais mais baixas.(1, 3-5)

No Brasil, a prevalência média de asma na infância é de 4,5%, variando de 2,6% até 9,7%.(2) O grande desafio para o diagnóstico de asma se refere ao reconhecimento precoce, e sua confirmação deve ser realizada por um método objetivo, pois os sinais e sintomas da asma não são exclusivos.(6)

A avaliação da função pulmonar, e particularmente a demonstração de obstrução reversível de vias aéreas pode auxiliar no diagnóstico e avaliação da gravidade da asma.(1, 7) Um método que tem alto índice de sucesso em situações de pouca colaboração por parte do paciente é a técnica de oscilações forçadas (*Forced Oscillations Technique*, FOT).(8-11)

Resultados prévios de testes de FOT com crianças asmáticas sugerem uma maior sensibilidade do método em comparação com espirometria, na detecção de obstrução, resposta a broncodilatador, teste de broncoprovocação e como desfecho em estudos de intervenção.(10, 12, 13) E este método apresenta alto nível de sucesso, mesmo em crianças menores de 2 anos de idade.(8-11) Assim, uma criança pequena, com um tempo relativamente curto de atenção (5 minutos), pode ter sua função pulmonar medida com o FOT durante sua ventilação espontânea.(14)

O FOT gera valores da impedância respiratória (Zrs) a partir de sinais captados pelo equipamento em multifrequências (de 6 a 32 hertz, Hz) e monofrequência (10 Hz). A curva espectral representa a média da resistência (Rrs) e da reatância (Xrs) do sistema respiratório durante o tempo de aquisição. A Rrs e Xrs são representados pelo seu valor médio da inspiração e expiração em cada frequência.(15) Também é possível analisar as flutuações da Zrs durante o ciclo respiratório, continuamente, com uso de uma frequência fixa, técnica que é usualmente chamada de “*within-breath*” ou “*intra-breath*”.(16-18) Esta análise pode ser mais sensível do que a análise espectral e demonstrou sua utilidade em detectar diferenças funcionais em recém-nascidos,

Apêndice

pré-escolares, escolares, adolescentes e adultos com doença respiratória.(8, 9, 13, 19-22)

Há uma premente necessidade de se desenvolver testes mais simples e capazes de detectar modificações mais sutis na mecânica pulmonar. Isto é particularmente importante em crianças pequenas, onde a colaboração é limitada e a aplicação da espirometria tem baixo índice de sucesso.(19) Considerando esta necessidade, este estudo tem como objetivo explorar a aplicabilidade do FOT em crianças e adolescentes portadores de asma, como ferramenta de diagnóstico e de avaliação de gravidade da obstrução.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal com abordagem quantitativa. A população estudada foi composta por crianças e adolescentes de 3 anos completos até 18 anos incompletos, recrutadas por conveniência nos meses de maio de 2016 a julho de 2017, no Serviço de Pneumologia Pediátrica e no Serviço de Pediatria do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Foram incluídos sujeitos com história confirmada de asma e indivíduos saudáveis do ponto de vista respiratório e excluídos os sujeitos com testes não satisfatórios, portadores de outras doenças respiratórias, fumantes e pacientes em tratamento de asma com a utilização da medicação omalizumabe.

Foram coletadas medidas demográficas, medidas antropométricas, história médica incluindo prematuridade, história familiar de asma e alergias, dados clínicos da asma por meio de um questionário clínico, seguidas da avaliação da Zrs pelo equipamento em validação, realizados por dois pesquisadores treinados para o estudo.

O equipamento utilizado para a aquisição do teste de FOT foi construído especificamente para este projeto por pesquisadores da universidade de SZEGED, Hungria, e as medidas são realizadas de acordo com diretrizes da *European Respiratory Society*.(14) Os parâmetros medidos incluem Zrs, Rrs e Xrs nas frequências entre 6 a 32 Hz e variáveis *within-breath* com monofrequência de 10 Hz.

Apêndice

A aceitabilidade das medições foi definida por ausência de artefatos como fechamento glótico, vazamento na peça bucal e/ou no clipe nasal, movimentos de deglutição, que podem ser observados no traçado em tempo real do teste. A reprodutibilidade das medições foi caracterizada por uma variação menor de 10% na Rrs.

O FOT foi realizado com o sujeito na posição sentada, mantendo a cabeça em uma posição neutra e ventilando espontaneamente, com o uso de um clipe nasal e com as bochechas sustentadas por um dos pesquisadores. O paciente foi orientado a respirar, através de um bucal, espontaneamente ao nível de volume corrente, realizando respirações fisiológicas durante 16 a 20 segundos cada medição, dependendo da idade da criança. Foram realizadas no mínimo 3 medições e no máximo 6 medições na fase multifrequências; e na fase *within-breath* (monofrequência) são realizadas apenas 3 medições.

Os dados foram apresentados em média e desvio-padrão ou em mediana e intervalo interquartilico, dependendo da normalidade da distribuição das variáveis.

Para a análise da performance das variáveis quanto ao diagnóstico de asma os indivíduos foram divididos em um “grupo asma” e “grupo controle”, formado por indivíduos saudáveis do ponto de vista respiratório a partir do questionário clínico. Para analisar as associações das variáveis obtidas com FOT com os diferentes níveis de gravidade da asma e estado clínico (sintomas e ausculta pulmonar no dia do teste), definimos como “grupo asma leve” os asmáticos que estavam utilizando tratamento classificado como etapa 1 e 2 da *Global Initiative for Asthma* (GINA), isto é, salbutamol associado ou não a corticóide inalatório; como “grupo asma moderada” os asmáticos que estavam utilizando tratamento classificado como etapa 3 e 4 da GINA, incluindo corticóide inalatório e agonistas dos receptores beta adrenérgicos (LABA) e “grupo asma exacerbação” com os indivíduos que apresentaram ausculta pulmonar alterada (sibilos ou roncos) no dia do teste indiferente do seu tratamento de manutenção.(1)

O teste de correlação em postos *Spearman* foi usado na análise exploratória dos dados de função pulmonar e asma dicotômico (asma e controles) como em análises de associação com a gravidade da asma, dividindo os asmáticos em três níveis: leve, moderada e exacerbação. As comparações entre os grupos asma e

Apêndice

controles foram feitas através do teste de *Mann-Whitney*; nas análises em que a asma foi classificada por gravidade em três níveis acordo com o tratamento ou estado clínico, foi utilizado *Kruskal-Wallis* por postos, não paramétrico, para testar se há diferenças entre os níveis de asma quanto à função pulmonar. Para examinar o ordenamento destas diferenças nos distintos níveis de asma utilizamos o teste não paramétrico de tendência *Jonckheere-Terpstra*.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) foi utilizada para avaliar a sensibilidade, especificidade e precisão das variáveis obtidas no teste de função pulmonar para a classificação correta dos sujeitos como controles ou asmáticos.

As análises foram realizadas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18,0 (SPSS Inc., EUA), com um nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS sob o número 1.534.134 e todos os outros preceitos éticos foram respeitados de acordo com a legislação vigente no país.

RESULTADOS

No total do estudo foram incluídas 204 crianças e adolescentes, após a análise criteriosa do questionário clínico foram excluídos 6 testes nos quais os indivíduos apresentaram outras doenças respiratórias, como infecções aéreas recentes e história de bronquiolite. Ao final foram analisados 198 testes. Após a análise de aceitabilidade e reprodutibilidade foram excluídos 9 testes por baixa qualidade dos dados de Zrs, restando 189 sujeitos, com um índice de sucesso global de 95,45%. A análise do índice de sucesso do teste por faixa etária mostrou uma taxa de 94,12% (32/34), 95% (114/120) e 97,73% (n=43/44) em pré-escolares, escolares e adolescentes, respectivamente.

O grupo controle foi constituído por 79 indivíduos e o grupo asma 110 indivíduos; a média de idade foi de $9,8 \pm 3,0$ anos, com um IMC de $18,62 \pm 4,62$ no grupo controle e $9,1 \pm 3,2$ anos, com um IMC de $19,90 \pm 5,36$ no grupo asma. Os dados de caracterização da amostra estão apresentados na tabela 1. Nos dois grupos a maioria dos pacientes era do sexo masculino, sendo 52 (65,8%) indivíduos no grupo controle

Apêndice

e 62 (56,4%) no grupo asma. Etnicamente, a maioria dos pacientes se declarou branco, sendo 60 (75,9%) no grupo controle e 80 (72,7%) no grupo asma (tabela 1). Os indivíduos do grupo asma relataram maior respostas positivas para familiares com asma 79 (71,8%) e familiares com rinite 81 (73,6%) que o grupo controle, sendo o $p < 0,05$. Já para a relação de familiar com outras alergias não houve diferença entre os grupos. Quanto à gravidade da asma classificamos 41 indivíduos (37%) como asma leve, 48 indivíduos (44%) como asma moderada e 21 indivíduos (19%) como asma exacerbação.

Os resultados do teste de FOT multifrequências estão apresentados na figura 1. Na figura 1A, está representada as curvas espectrais de Rrs e Xrs dos grupos controle e asma. Observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas baixas frequências: Rrs nas frequências de 6 a 10 Hz e Xrs nas frequências 6 a 16 Hz ($p < 0,05$ para todas as comparações, Teste *Mann-Whitney*). A figura 1B ilustra as curvas espectrais do grupo controle e os grupos asma leve, asma moderada e asma exacerbação. Há diferenças significativas entre os quatro grupos em Rrs6, Rrs8, Rrs12, e Xrs6 a Xrs18 Hz ($p < 0,05$ para todas as comparações com teste *Kruskal-Wallis* por postos). Examinando a distribuição da impedância entre os grupos no domínio espectral com o teste de *Jonckheere-Terpstra* ($p < 0,05$) detectamos uma tendência significativa em Rrs nas frequências 6 a 18 Hz e em Xrs de 6 a 22 Hz.

A figura 2 ilustra as oscilações da impedância durante o ciclo respiratório nos grupos controle, asma leve, asma moderada e asma exacerbação. Estão apresentados o final da expiração (eE), a média da inspiração (mean,I), o final da inspiração (eI) e a média da expiração (mean,E) da Rrs (Figura 2A), Xrs (Figura 2B) e Zrs (Figura 2C). A Xrs foi a variável com maior diferença entre os grupos e mais associada com a gravidade da asma.

Na figura 3, estão apresentadas as variáveis da Xrs obtidas com *within-breath* FOT na monofrequência de 10 Hz mais significativamente associadas com a gravidade da asma: média da Xrs no final da Inspiração (XeI), média da Xrs no final da inspiração (XeE), Xrs máxima na inspiração (Xmax,I), Xrs máxima da expiração (Xmax,E), Xrs média na inspiração (Xmean,I) e Xrs média na expiração (Xmean,E). Todas estas variáveis têm distribuição significativamente distinta quando aplicamos

Apêndice

os testes de *Kruskal-Wallis* e estas diferenças estão ordenadas em paralelo com a gravidade clínica, demonstrado pelo teste de tendência Jonckheere-Terpstra. Ou seja, quanto mais graves ou sintomáticos são os indivíduos mais negativos são os valores da Xrs, tanto na inspiração como na expiração.

Na tabela 2 apresentamos os coeficientes de correlação entre as variáveis do FOT que foram mais significativas. Na parte superior da tabela estão as correlações do FOT com asma dicotômica e na parte inferior com a classificação de asma nos três níveis do estudo.

Para avaliar a performance destas variáveis, realizamos análise de sensibilidade e especificidade com a curva ROC nas variáveis apontadas na tabela 2 e outras variáveis sugeridas na literatura, como Rel-ReE (diferença entre a resistência no final da expiração e a resistência no final da inspiração, delta). A tabela 3 mostra que as variáveis mais sensíveis para diferenciação de asma e controles, bem como, a diferenciação de asma exacerbação e controles saudáveis são: X6, X8, ReE-Rel, XeE, Xel, Xmax,E, Xmax,I, Xmean,E e Xmean,I.

As duas variáveis do FOT com maior sensibilidade para diferenciar os indivíduos asmáticos em crise de exacerbação dos indivíduos saudáveis são X6 com uma área sob a curva de 70,9% ($p=0,003$) e Xmean,I com uma área sob a curva de 70,4% ($p=0,004$), conforme demonstrado na figura 4.

DISCUSSÃO

Neste estudo mostramos que a FOT espectral com o acréscimo da análise *within-breath* tem alto índice de sucesso na obtenção de curvas aceitáveis e reprodutíveis e que este índice não foi menor em pré-escolares comparado com escolares e adolescentes.

Esta observação apoia a proposição de que FOT é uma ferramenta útil na avaliação funcional e continuada de crianças a partir dos 3 anos de idade. Os nossos índices de sucesso são comparáveis e até mais altos do que os relatados na literatura.(23, 24)

Quanto a sua utilidade clínica, nossos dados também são promissores: na análise espectral (multifrequências) detectamos uma significativa modificação dos

Apêndice

resultados de Rrs e Xrs em paralelo com a classificação clínica dos indivíduos. Este efeito da obstrução de vias aéreas que é percebida tanto nas medidas espectrais (multifrequências) como nas medidas *within-breath* (monofrequência), e é mais evidente na Xrs.

Resultados prévios com crianças asmáticas sugerem uma maior sensibilidade do FOT em comparação com espirometria, na detecção de obstrução, resposta a broncodilatador, teste de broncoprovocação e como desfecho em estudos de intervenção.(10, 12, 13, 19)

Em estudo recentemente concluído em crianças com asma e controles saudáveis, encontramos equivalência na performance entre os índices VEF1/FVC e R20 (resistência em 20Hz), ambas variáveis com área sob a curva de 0,66.(25) Neste estudo, os resultados de Rrs não tiveram capacidade de discriminar asmáticos leves de controles saudáveis, com área sob a curva próximos à 0,55. O entendimento fisiológico é de que asmáticos leves apresentam obstrução de vias aéreas cujo aumento da Rrs pode ser facilmente compensado com discreto aumento de volumes pulmonares, em particular da capacidade residual funcional.

Como se pode ver nas figuras 1 e 2, os indivíduos com asma mais sintomática, e conseqüentemente, mais medicados, tem Rrs elevada, fenômeno que não é inteiramente compensado por elevação do volume corrente e da capacidade residual funcional.

Entretanto, este mecanismo de deslocamento do volume corrente com redução da Rrs e conseqüentemente do trabalho respiratório não atenua os efeitos sobre a Xrs. Mesmo em sujeitos com asma leve há uma significativa redução da Xrs, mais evidente em baixas frequências onde predominam as forças elásticas. Isto se deve à obstrução periférica, que atenua as oscilações nestas áreas, reduzindo a contribuição de áreas periféricas na estimativa de complacência.(26)

Conseqüentemente, a estimativa de complacência pulmonar, que é o principal componente da Xrs em baixas frequências, fica restrita às áreas com boa ventilação, excluindo volumes com pouca ou nenhuma ventilação. Portanto, o método de *within-breath* FOT, que utilizamos neste estudo, acrescenta novos parâmetros na avaliação funcional que parecem ter maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de

Apêndice

asma e na avaliação da gravidade da obstrução, principalmente nos pacientes com exacerbação da doença.

Estudo anterior com *within-breath* FOT sugeriu que a principal variável discriminadora seria a Rel-ReE.(8) No presente estudo, esta variável foi significativa apenas comparação entre controles e indivíduos asmáticos em exacerbação, com área sob a curva de 0,679 e sensibilidade de 0,81.

Os nossos achados concordam com a utilidade de Rel-ReE em pré-escolares com sibilância publicados por Czovek e colaboradores(8) mas não obtivemos a mesma performance em asmáticos clinicamente estáveis e assintomáticos, com asma controlada. Isto pode ser devido às diferenças nos graus de doença ou de tratamento, ou mesmo pelo da nossa amostra ter incluído indivíduos até 18 anos incompletos.

O presente estudo tem limitações que merecem ser discutidas. A principal limitação atual é não contarmos com medidas simultâneas de fluxos e volumes por espirometria o que permitiria a comparação da performance do FOT com o método mais usado na avaliação funcional em asma. Estudos prévios sugerem performance semelhante(19) ou levemente superior com o FOT(27). Os resultados do nosso estudo, com área sob a curva entre 0,6 a 0,7 nas variáveis de Xrs *within-breath* FOT apoiam estes achados.

Outra limitação é a ausência de valores de referência das variáveis *within-breath* FOT, para o equipamento usado no estudo, o que favoreceria a hipótese de nulidade pela desconsideração de uma variável relevante no modelo. Como, mesmo sem estes ajustes, as diferenças foram significativas, acreditamos que com a disponibilidade, no futuro, de equações poderá refinar e aperfeiçoar o presente modelo, mas não o invalidar.

Por fim, outras limitações inerentes ao desenho do estudo é o relativamente pequeno número de indivíduos estudados, que limita análises em subgrupos, e a ausência de teste broncodilatador que poderia ampliar o poder de discriminar portadores de asma com o FOT, da mesma maneira que auxilia na espirometria.(8, 23, 28, 29)

Em suma, os achados do presente estudo demonstraram que as crianças e adolescentes com asma apresentam diferenças na Xrs, tanto na análise espectral

Apêndice

como na análise *within-breath* do FOT. Estas diferenças se acentuam com o aumento da gravidade da asma e tem potencial de uso como biomarcadores de diagnóstico ou de acompanhamento da asma em crianças.

A combinação de uma boa sensibilidade/especificidade com o seu alto índice de sucesso na obtenção de dados de qualidade e reprodutíveis faz desta técnica um excelente acréscimo à lista de ferramentas para analisar doenças obstrutivas na infância. Estes achados, que são promissores como marcadores em nível de grupo para diagnóstico de asma ou controle da doença, devem ser confirmados em outras populações e em estudos longitudinais onde sua utilidade clínica poderia ser validada.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2017).
 2. Sole D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America - short review. *Asthma Res Pract.* 2017;3:4.
 3. Cardoso TA, Roncada C, Silva ERD, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2017;43(3):163-8.
 4. Roncada C, de Oliveira SG, Cidade SF, Sarria EE, Mattiello R, Ojeda BS, et al. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma.* 2016;53(5):498-504.
 5. Roncada C, Oliveira SG, Cidade SF, Rafael JG, Ojeda BS, Santos BR, et al. Asthma treatment in children and adolescents in an urban area in southern Brazil: popular myths and features. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.* 2016;42(2):136-42.
 6. SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. *J Bras Pneumol*2012.
 7. Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PL, Carlsen KH, Eber E, Frischer T, et al. Monitoring asthma in children. *Eur Respir J.* 2015;45(4):906-25.
 8. Czovek D, Shackleton C, Hantos Z, Taylor K, Kumar A, Chacko A, et al. Tidal changes in respiratory resistance are sensitive indicators of airway obstruction in children. *Thorax.* 2016;71(10):907-15.
-

Apêndice

9. Gray D, Willemse L, Visagie A, Smith E, Czovek D, Sly PD, et al. Lung function and exhaled nitric oxide in healthy unsedated African infants. *Respirology*. 2015;20(7):1108-14.
 10. Gray D, Czovek D, Smith E, Willemse L, Alberts A, Gingl Z, et al. Respiratory impedance in healthy unsedated South African infants: effects of maternal smoking. *Respirology*. 2015;20(3):467-73.
 11. de Melo PL. Técnica de oscilações forçadas na prática pneumológica: Princípios e exemplos de potenciais aplicações. *Pulmão RJ*. 2015;24(1):42-8.
 12. Kamada T, Kaneko M, Tomioka H. The relationship between respiratory system impedance and lung function in asthmatics: A prospective observational study. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;239:41-5.
 13. Watts JC, Farah CS, Seccombe LM, Handley BM, Schoeffel RE, Bertolin A, et al. Measurement duration impacts variability but not impedance measured by the forced oscillation technique in healthy, asthma and COPD subjects. *ERJ Open Res*. 2016;2(2).
 14. Sly PD, Hayden MJ, Petak F, Hantos Z. Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(1):161-6.
 15. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-41.
 16. Lorx A, Czovek D, Gingl Z, Makan G, Radics B, Bartusek D, et al. Airway dynamics in COPD patients by within-breath impedance tracking: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J*. 2017;49(2).
 17. Silva KK, Faria AC, Lopes AJ, Melo PL. Within-breath respiratory impedance and airway obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(7):461-9.
 18. Davidson RN, Greig CA, Hussain A, Saunders KB. Within-breath changes of airway calibre in patients with airflow obstruction by continuous measurement of respiratory impedance. *Br J Dis Chest*. 1986;80(4):335-52.
 19. Batmaz SB, Kuyucu S, Arikoglu T, Tezol O, Aydogdu A. Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2016;53(2):179-86.
 20. Hantos Z, Czovek D, Gyurkovits Z, Szabo H, Maar BA, Radics B, et al. Assessment of respiratory mechanics with forced oscillations in healthy newborns. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(4):344-52.
-

Apêndice

21. Petak F, Czovek D, Novak Z. Spirometry and forced oscillations in the detection of airway hyperreactivity in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(10):956-65.
 22. Gray D, Willemse L, Visagie A, Czovek D, Nduru P, Vanker A, et al. Determinants of early-life lung function in African infants. *Thorax*. 2017;72(5):445-50.
 23. Malmberg LP, Pelkonen A, Poussa T, Pohjanpalo A, Haahtela T, Turpeinen M. Determinants of respiratory system input impedance and bronchodilator response in healthy Finnish preschool children. *Clinical physiology and functional imaging*. 2002;22(1):64-71.
 24. Mochizuki H, Hirai K, Tabata H. Forced oscillation technique and childhood asthma. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2012;61(3):373-83.
 25. Fernandes MTC. Efeito da asma e do sobrepeso na função pulmonar de crianças. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança]: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2016.
 26. Bates JH. Systems physiology of the airways in health and obstructive pulmonary disease. *Wiley interdisciplinary reviews Systems biology and medicine*. 2016;8(5):423-37.
 27. Heijkenskjold Rentzhog C, Janson C, Berglund L, Borres MP, Nordvall L, Alving K, et al. Overall and peripheral lung function assessment by spirometry and forced oscillation technique in relation to asthma diagnosis and control. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2017.
 28. Ito S, Uchida A, Isobe Y, Hasegawa Y. Responsiveness to bronchodilator procaterol in COPD as assessed by forced oscillation technique. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;240:41-7.
 29. Skylogianni E, Douros K, Anthracopoulos MB, Fouzas S. The Forced Oscillation Technique in Paediatric Respiratory Practice. *Paediatr Respir Rev*. 2016;18:46-51.
-

Apêndice

Tabela 1 - Caracterização da Amostra

		Grupos				Asma (total) n=110
		Controles n=79	Asma Leve n=41	Asma Moderada n=48	Asma Exacerbação n=21	
Idade		9,8±3,0	10,1±3,6	8,2±2,5	9,4±3,5	9,1±3,2
Altura		138,9±17,0	140,1±17,0	130,3±14,8	133,7±19,5	134,6±17,0
Peso		36,87±14,78	42,22±16,28	34,02±11,36	34,95±16,65	37,25±14,79
IMC		18,62±4,62	20,85±5,50	19,74±5,60	18,43±4,23	19,90±5,36
Sexo	Masculino	52(65,8)	23(56,1)	29(60,4)	10(47,6)	62(56,4)
	Feminino	27(34,2)	18(43,9)	19(39,6)	11(52,4)	48(43,6)
Etnia	Branca	60(75,9)	29(70,7)	34(70,8)	17(81,0)	80(72,7)
	Outras	19(24,1)	12(29,2)	14(29,2)	4(19,1)	30(27,2)
Familiar Asmático	Sim	38(48,1)	24(58,5)	37(77,1)	18(85,7)	79(71,8)
	Não	41(51,9)	17(41,5)	11(22,9)	3(14,3)	31(28,2)
Familiar com Rinite	Sim	36(45,6)	28(68,3)	38(79,2)	15(71,4)	81(73,6)
	Não	43(54,4)	13(31,7)	10(20,8)	6(28,6)	29(26,4)
Familiar com Alergias	Sim	21(26,6)	9(25,0)	13(33,3)	10(58,8)	32(34,8)
	Não	58(73,4)	27(75,0)	26(66,7)	7(41,2)	60(65,2)

IMC= Índice de Massa Corporal; n= número de indivíduos
Resultados expressos em Média±Desvio Padrão ou n(%)

Tabela 2 - Correlação das Variáveis do FOT com os Grupos do Estudo

Grupos		X6	X8	Fres	ReE	Rel	XeE	Xel	Xmax,E	Xmax,I	Xmean,E	Xmean,I
Controle, Asma	CC	-0.198	-0.179	0.177	0.123	0.107	-0.178	-0.172	-0.189	-0.171	-0.195	-0.188
	Sig	0.006*	0.014*	0.019*	0.091	0.143	0.014*	0.018*	0.009*	0.019*	0.007*	0.009*
	N	189	189	174	189	189	189	189	189	189	189	189
Controle, Leve, Moderada, Exacerbação	CC	-0.256	-0.231	0.213	0.161	0.151	-0.201	-0.202	-0.206	-0.187	-0.224	-0.235
	Sig	0.000*	0.001*	0.005*	0.027*	0.038*	0.006*	0.005*	0.004*	0.010*	0.002*	0.001*
	N	189	189	174	189	189	189	189	189	189	189	189

FOT= *Forced Oscillations Technique*; CC= Coeficiente de Correlação (correlação em postos *Spearman*); Sig*= Significância $p < 0,05$ (2-tailed); X6= reatância em 6 Hz; X8= reatância em 8 Hz; Fres= frequência de ressonância; ReE= resistência no final da expiração; Rel= resistência no final da inspiração; XeE= reatância no final da expiração; Xel= reatância no final da inspiração; Xmax,E= reatância máxima na expiração; Xmax,I= reatância máxima na inspiração; Xmean,E= reatância média da expiração; Xmean,I= reatância média da inspiração.

Apêndice

Tabela 3. Área sob a Curva das Variáveis do Teste FOT com Maior Poder de Discriminação entre Controles e Asma; e entre Controles e Asma Exacerbação

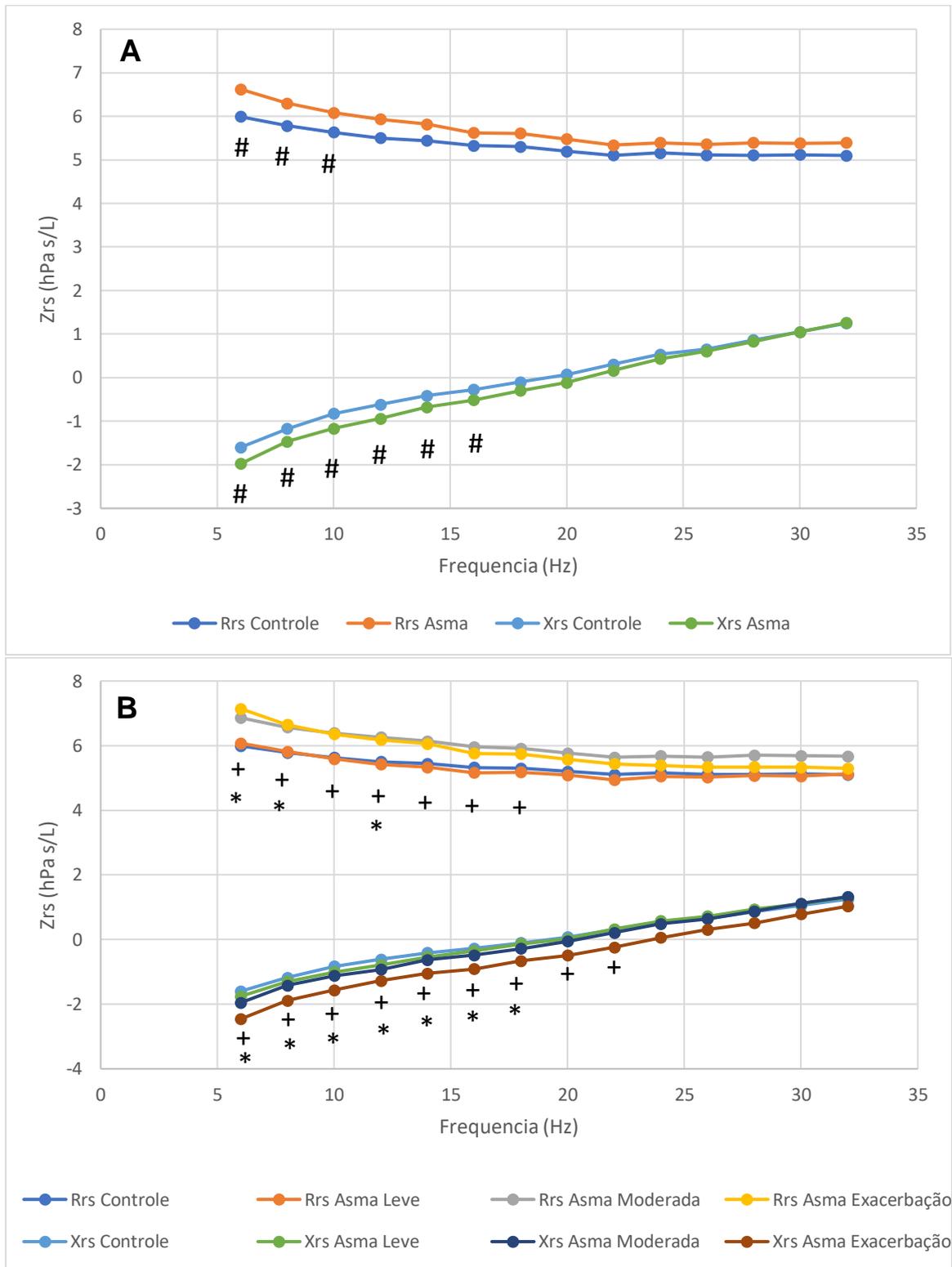
Controle e Asmáticos							
Variáveis	Área sob a curva	IC 95%		ponto de corte	sensibilidade	especificidade	<i>p</i>
X6	0,616	0,534	0,698	-1.698	0.671	0.573	0,007
X8	0,605	0,522	0,688	-1.040	0.608	0.645	0,014
ReE-Rel	0,554	0,471	0,637	0.014	0.582	0.418	0,209
XeE	0,604	0,523	0,685	-0.371	0.608	0.600	0,015
Xel	0,601	0,519	0,683	-0.455	0.658	0.564	0,018
Xmax,E	0,610	0,530	0,691	-0.058	0.646	0.591	0,010
Xmax,I	0,600	0,519	0,681	-0.056	0.633	0.573	0,019
Xmean,E	0,614	0,532	0,696	-0.505	0.544	0.700	0,008
Xmean,I	0,610	0,528	0,693	-0.481	0.506	0.736	0,010

Controle e Asmáticos em Exacerbação							
Variáveis	Área sob a curva	IC 95%		ponto de corte	sensibilidade	especificidade	<i>p</i>
X6	0,709	0,585	0,832	-1.706	0.671	0.714	0,003
X8	0,703	0,589	0,816	-0.859	0.519	0.857	0,004
ReE-Rel	0,679	0,541	0,817	0.096	0.810	0.671	0,012
XeE	0,654	0,526	0,783	-0.371	0.608	0.667	0,031
Xel	0,682	0,561	0,804	-0.495	0.658	0.619	0,010
Xmax,E	0,662	0,524	0,801	-0.111	0.671	0.667	0,023
Xmax,I	0,670	0,537	0,804	-0.119	0.658	0.667	0,017
Xmean,E	0,693	0,576	0,809	-0.625	0.595	0.762	0,007
Xmean,I	0,704	0,594	0,814	-0.481	0.506	0.905	0,004

FOT = *Forced Oscillations Technique*; IC= intervalo de confiança; *p*= *p*<0,05 *Jonckheere-Terpstra*; Hz= hertz; X6= reatância em 6 Hz; X8= reatância em 8 Hz; ReE-Rel= diferença entre a resistência no final da expiração e a resistência no final da inspiração (delta); XeE= reatância no final da expiração; Xel= reatância no final da inspiração; Xmax,E= reatância máxima na expiração; Xmax,I= reatância máxima na inspiração; Xmean,E= reatância média da expiração; Xmean,I= reatância média da inspiração;

Apêndice

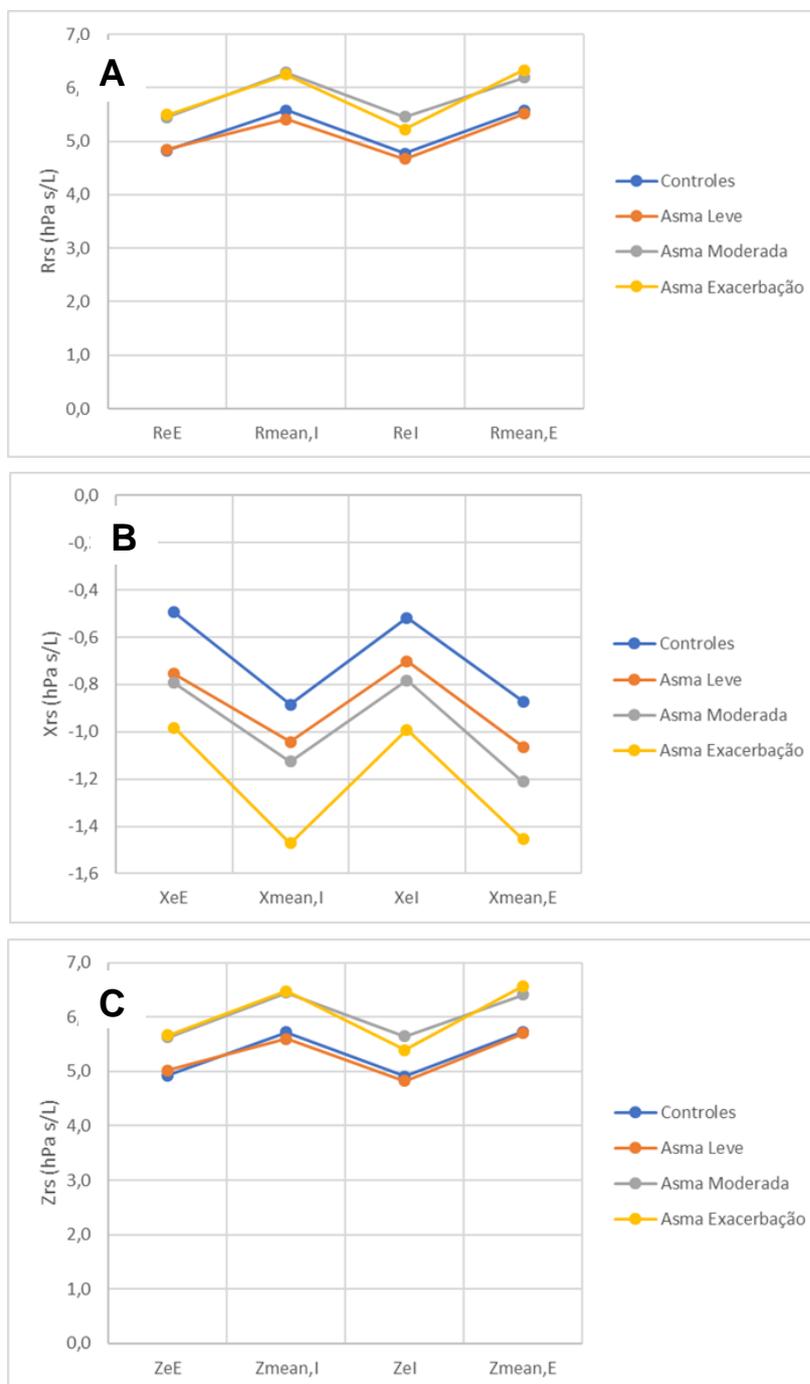
Figura 1 - Impedância Respiratória no Teste de FOT Espectral (Multifrequências)



FOT = *Forced Oscillations Technique*; Zrs= Impedância Respiratória; hPa= hectopascal; s/L= segundos/Litros; # $p < 0,05$ Mann-Whitney; + $p < 0,05$ Jonckheere-Terpstra; * $p < 0,05$ Kruskal-Wallis

Apêndice

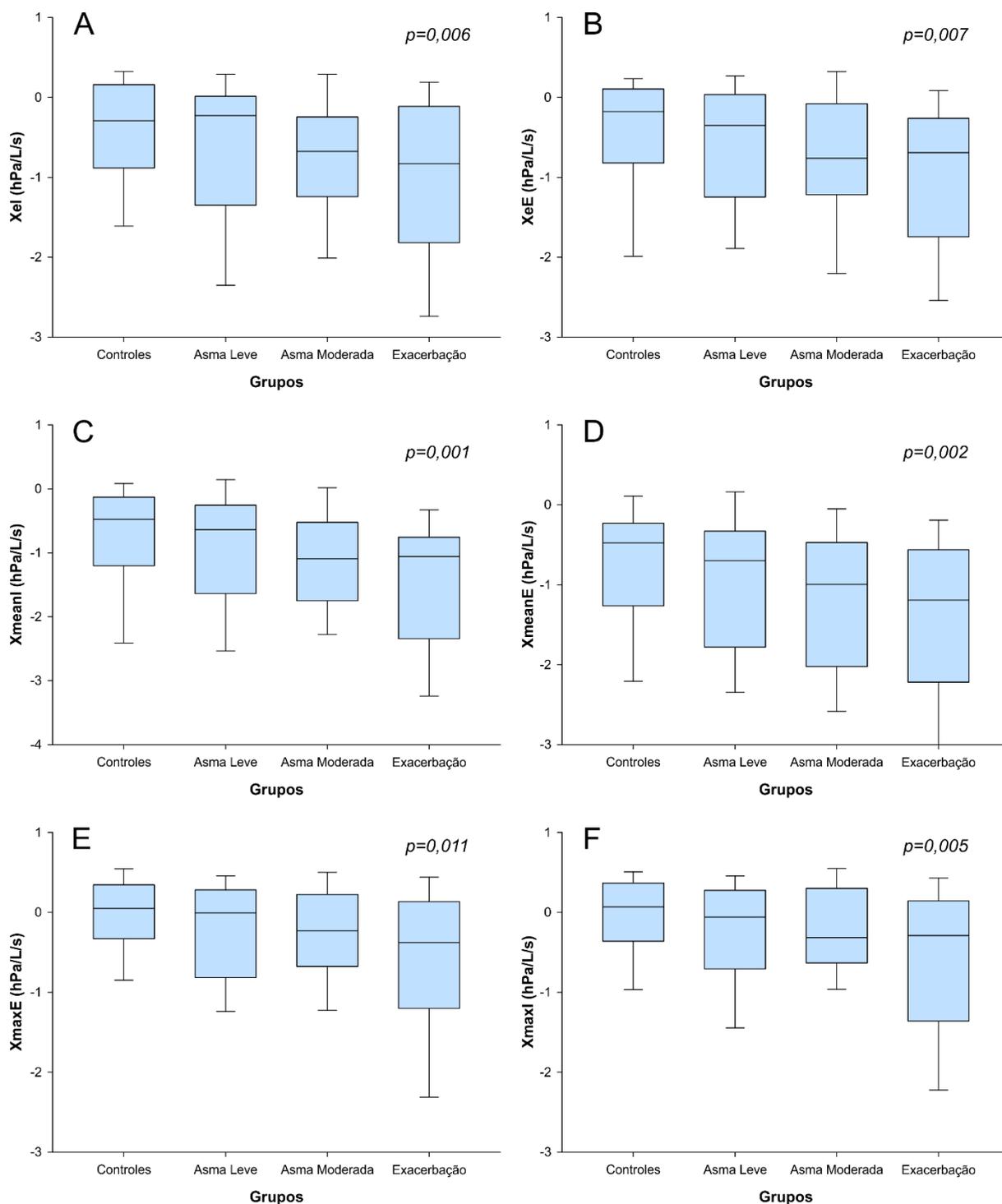
Figura 2 - Análise de Impedância ao Longo do Ciclo Respiratório nos Grupos Controle, Asma Leve, Asma Moderada e Asma Exacerbação



Rrs= Resistência Respiratória; Xrs= Reatância Respiratória; Zrs= Impedância Respiratória; hPa= hectopascal; s/L= segundos/Litros; ReE= resistência no final da expiração; Rmean,I= média da resistência na inspiração; Rel= resistência no final da inspiração; Rmean,E= média da resistência expiração; XeE= reatância no final da expiração; Xmean,I= média da reatância na inspiração; Xel= reatância no final da inspiração; Xmean,E= média da reatância expiração; ZeE= impedância no final da expiração; Zmean,I= média da impedância na inspiração; Zel= impedância no final da inspiração; Zmean,E= média da impedância expiração.

Apêndice

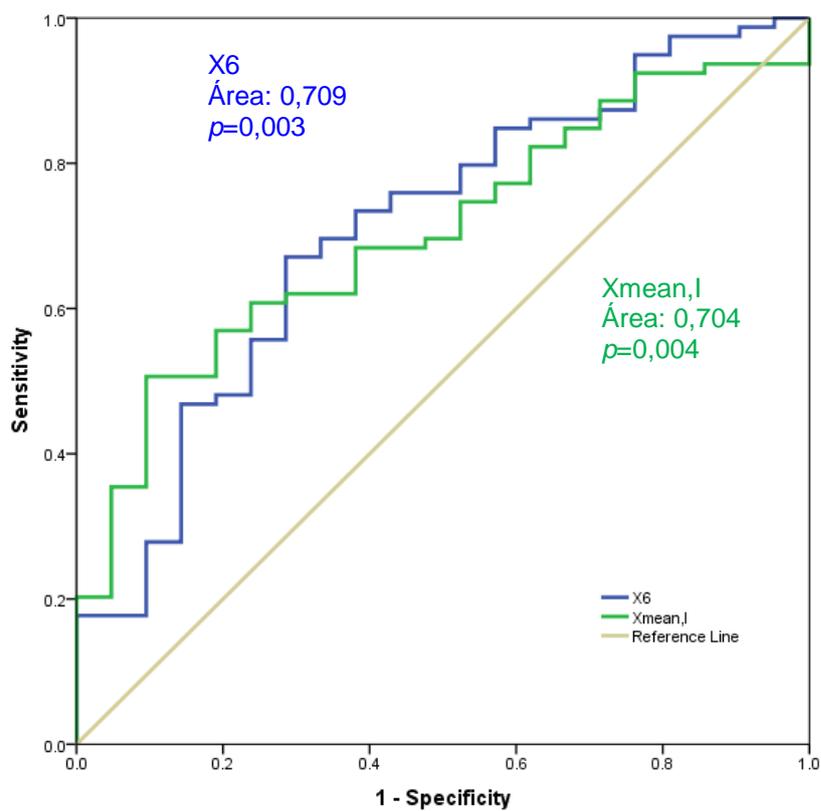
Figura 3 - Reatância Respiratória no *within-breath* FOT em Monofrequência de 10 Hz



$p < 0,05$ Jonckheere-Terpstra (p for trend); X_{el} = reatância no final da inspiração; X_{eE} = reatância no final da expiração; X_{meanI} = média da reatância na inspiração; X_{meanE} = média da reatância expiração; X_{maxI} = reatância máxima na inspiração; X_{maxE} = reatância máxima na expiração; hPa = hectopascal; s/L = segundos/Litros; Hz = hertz; FOT = *Forced Oscillations Technique*.

Apêndice

Figura 4 - Curva ROC das Variáveis X6 e Xmean,I para Discriminar entre Asmáticos em Exacerbação e Controles Sadios.



ROC= Curva de Características de Operação do Receptor; X6= impedância na frequência de 6 Hz; Xmean,I= impedância média na inspiração



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria Acadêmica
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: proacad@pucrs.br
Site: www.pucrs.br/proacad