

**ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA
DOUTORADO EM MEDICINA/PEDIATRIA**

MORGANA THAÍS CAROLLO FERNANDES

**Acurácia das Medidas de Impedância Respiratória para o Diagnóstico de
Asma em Crianças**

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones

Porto Alegre

2019

PÓS-GRADUAÇÃO - STRICTO SENSU



**Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul**

MORGANA THAÍS CAROLLO FERNANDES

**Acurácia das Medidas de Impedância Respiratória para o Diagnóstico de
Asma em Crianças**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do grau de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina/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

2019

Ficha Catalográfica

F363a Fernandes, Morgana Thaís Carollo

Acurácia das medidas de impedância respiratória para o diagnóstico de asma em crianças / Morgana Thaís Carollo Fernandes . – 2019.

76 p.

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

Orientador: Prof. Dr. Marcus Herbert Jones.

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

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

MORGANA THAÍS CAROLLO FERNANDES

**Acurácia das Medidas de Impedância Respiratória para o Diagnóstico de
Asma em Crianças**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação
em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande
do Sul, como parte dos requisitos para a
obtenção do título de Doutorado.

Aprovado em: __/__/____

Banca examinadora:

Prof. Dra. Valentina Coutinho Baldoto Gava Chakr

Profa. Dra. Andrea Lucia Corso

Prof. Dr. João Paulo Heinzmann Filho

Porto Alegre

2019

Dados de contato:

Doutoranda: Morgana Thaís Carollo Fernandes

E-mail: morganafernandes@yahoo.com.br

Telefone: (51) 984230089

CPF: 019.340.530 - 07

Conflito de interesse: Nenhum.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese a minha família (Zenaide, Arthur e Vinícius), por ter permanecido ao meu lado e por compartilhar angústias em momentos difíceis, me incentivando a percorrer este caminho e nunca desistir, amo muito vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família que foi base durante toda minha trajetória acadêmica e profissional. Meu filho Arthur que me acompanhou compreendendo muitas vezes minha ausência e dividindo seu tempo com as minhas atividades acadêmicas, é por você que estou aqui. À minha mãe, Zenaide, por toda a determinação e luta na minha formação, e também por estar sempre ao meu lado durante esta jornada, principalmente cuidando do meu filho, para tornar este sonho possível. Ao Vinícius, meu anjo da guarda, por acreditar no meu potencial incentivando continuamente para que eu chegasse até aqui. A minha segunda mãe Soinara, por cuidar de mim e do Arthur com todo o carinho do mundo para que eu pudesse me dedicar.

Ao responsável por toda a construção da minha trajetória profissional, que guia e ilumina meus passos, Paulo Fernando Pizá Teixeira, meu pai do coração, agradeço por tudo, que eu possa sempre te orgulhar pelas minhas conquistas.

A Karina, pelo carinho e apoio nas madrugadas para ajustes finais, obrigada pela disponibilidade e bom humor, você é muito especial para mim.

Ao meu orientador, Dr. Marcus, pela ética e profissionalismo ímpar, obrigada por me acolher desde o mestrado, por transmitir seus conhecimentos, por fazer do meu doutorado uma experiência positiva e por ter confiado em mim, com certeza o senhor fez toda a diferença durante esse processo, és um exemplo para todos nós, teus alunos.

Aos melhores parceiros de tese que eu poderia ter e que me ajudaram a não perder a sanidade mental na reta final. Fred (Jones Junior) “meu co-orientador” por todo auxílio, conhecimento, disponibilidade e desenvolvimento desse trabalho, você foi fundamental. A minha pupila Ingrid que me orgulha muito pela profissional que se tornou, dedicada e responsável em tudo que faz, muito obrigada por me ajudar até o final, você foi um presente da Ritter e está trilhando um caminho profissional brilhante. A Elisandra, nossa mãe do coração, pelos mil cafés passados, bolos, chocolates, chimarrão e carinho com o qual nos trata em todos os momentos, você é fundamental para nossa equipe.

A toda equipe do Centro *Infant* pelo apoio para que eu pudesse realizar este trabalho, Alessandra Vaccari, Juliana Pontes, Bruna Accorsi, Cíntia Dias, Ana Gutierrez, Amanda Paz, Kelly de Souza, pelo apoio e auxílio nesses dois anos e meio de trabalho.

A Carla Carmo de Melo Rothmann, pelo carinho com o qual trata todos nós, apoio, compreensão e disponibilidade em auxiliar sempre que necessário. Obrigada por não enlouquecer com minhas confusões mentais.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida durante o doutorado. Por fim, agradeço a todos os professores e coordenação da pós-graduação, obrigada por contribuírem para a minha formação, com certeza levarei um pouquinho de cada um durante minha caminhada acadêmica.

RESUMO

Introdução: Detectar alterações das vias aéreas é muito importante para o manejo e diagnóstico de crianças asmáticas. Para a adoção eficiente e custo-efetivo de opções de tratamento direcionadas à prática clínica diária, biomarcadores confiáveis e bem definidos contribuem na identificação de fenótipos e endotipos de asma com maior probabilidade de resposta. Nesse cenário, a técnica de oscilações forçadas (FOT) é um método promissor na monitorização e diagnóstico de doenças respiratórias. **Objetivo:** evidenciar parâmetros da técnica de oscilações forçadas (FOT) que possam ser utilizados como biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento da asma. **Métodos:** estudo transversal, observacional com abordagem quantitativa. A amostra foi composta por crianças e adolescentes com asma e controles saudáveis, entre 3 e 17 anos de idade, recrutados no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). A antropometria, história clínica e medidas da impedância respiratória foram obtidas em todos os participantes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição de ensino sob parecer nº: 3.100.553 e o consentimento informado foi obtido de todos os participantes e seus responsáveis. **Resultados:** Foram recrutados 101 indivíduos (61 do sexo masculino), sendo 38 portadores de asma (grupo Asma) e 63 controles sadios (grupo Controle). Nas medidas espectrais pré broncodilatador observou-se que todas as variáveis apresentam diferenças significativas ($p < 0,001$), com resistência mais alta e a reatância mais baixa (negativa) no grupo de asmáticos. Na análise *within-breath* observou-se que nas medidas realizadas antes da administração do broncodilatador as diferenças são significativas entre os dois grupos, com $p \leq 0,001$ em todas as comparações exceto na diferença entre a resistência média da inspiração e a expiração (dRmean). A acurácia das medidas de resistência para discriminar asma foi de 0,94 para ReE, 0,89 para ReI e 0,76 para ReE-ReI e para reatância foi de 0,91 para XeE, 0,91 para XeI e 0,79 para XeE-XeI. A correção das estimativas de acurácia, sensibilidade, especificidade e área sob a curva por confundidores (estatura) na curva ROC não modificou os resultados. **Conclusões:** os dados obtidos sugerem que as medidas de FOT *within-breath* tem excelente poder discriminatório para asma em crianças e adolescentes. A medida da impedância pode ajudar no diagnóstico de asma e também avaliar o efeito do tratamento na função pulmonar, podendo ser utilizada isoladamente ou como método complementar à espirometria. Na nossa amostra as medidas de resistência foram as que tiveram melhor performance de discriminação.

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

ABSTRACT

Introduction: Detecting airway changes is very important for treatment and diagnosis of asthmatic children. For the efficient and cost-effective adoption of treatment options directed at daily clinical practice, reliable and well-defined biomarkers contribute to the identification of asthma phenotypes and endotypes that are most likely to respond. In this scenario, the forced oscillation technique (FOT) is a promising method in the diagnosis and monitoring of respiratory diseases. **Objective:** To evidence forced oscillation technique (FOT) parameters that may be used as biomarkers for the diagnosis and monitoring of asthma. **Methods:** cross-sectional observational study with a quantitative approach. The sample consisted of children and adolescents with asthma and healthy controls, aged 3 to 17 years old, recruited from the São Lucas Hospital of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). The anthropometry, clinical history and respiratory impedance measurements were obtained in all participants. The Research Ethics Committee of the educational institution under opinion No. 3,100,553 approved the project and informed consent was obtained from all participants and their guardians. **Results:** A total of 101 individuals (61 males) were recruited, 38 with asthma (Asthma group) and 63 healthy controls (Control group). Pre-bronchodilator spectral measurements showed that all variables had significant differences ($p < 0.001$), with higher resistance and lower (negative) reactance in the asthmatic group. In the *within-breath* analysis, we observed that in the measurements taken before bronchodilator administration, the differences were significant between the two groups, with $p \leq 0.001$ in all comparisons except in the difference between mean inspiratory resistance and expiration (dRmean). The accuracy of resistance measures to discriminate asthma was 0.94 for ReE, 0.89 for ReI and 0.76 for ReE-ReI and for reactance was 0.91 for XeE, 0.91 for XeI and 0.79 to XeE-XeI. Correcting estimates of accuracy, sensitivity, specificity, and area under the curve by confounders (stature) on the ROC curve did not change the results. **Conclusions:** The data obtained suggest that *within-breath* FOT measurements have excellent discriminatory power for asthma in children and adolescents. Measurement of impedance may aid in the diagnosis of asthma, may also assess the effect of treatment on pulmonary function, and may be used alone or as a complementary method to spirometry. In our sample, the resistance measures had the best discrimination performance.

Key Words: *Forced Oscillation Technique, Respiratory Function Tests, Respiratory Mechanics, Child, Asthma.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Manejo farmacológico da asma por faixa etária.....	22
Figura 2 - Ilustração da medida da impedância respiratória pelo método FOT em uma criança	25
Figura 3 - Layout do software FOT para avaliação, análise e interpretação da impedância respiratória. (A) - exemplo de artefato (deglutição); (B) - exemplo de reprodutibilidade (destacado em vermelho três curvas de resistência com variação menor que 10% entre elas).	26
Figura 4 - Ilustração do sinal do ST-FOT. Consiste na combinação de várias frequências que serão sobrepostas à respiração do sujeito	27
Figura 5 - Ilustração dos padrões espectrais do ST-FOT.....	29
Figura 6 - Análise temporal ou “within-breath” da impedância respiratória obtida por oscilações forçadas.....	30

ARTIGO ORIGINAL

Figura 1. Variáveis FOT <i>within-breath</i> : comparações entre grupo Controle e grupo Asma estratificado por tratamento profilático recebido.	69
Figura 2: Curva de Características de Operação do Receptor (ROC) para medidas de reatância em um modelo de análise <i>Within-Breath</i> , $p<0,05$	70

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

- Tabela 1.** Comparação dos resultados da impedância do sistema respiratório por meio da técnica de FOT (espectral) pré e pós broncodilatador no grupo controle e asmático..... 66
- Tabela 2.** Variáveis da FOT *within-breath* pré e pós broncodilatador nos grupos Controle e Asma. 67
-

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACSS	<i>Asthma Control Scoring System</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
AX	Área da Reatância
C	Complacência
CI	Corticoide Inalatório
eE	Final da Expiração
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epitelial
eI	Final da Inspiração
FOT	<i>Forced Oscillations Technique</i>
Fres	Frequência de Ressonância
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
Hz	Hertz
IMC	Índice de Massa Corporal
IOS	Teste de Oscilometria de Impulso
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Children</i>
L	Inertância
m	Metros
mean,E	Média da Expiração
mean,I	Média da Inspiração
mm	Milímetros
Nº	Número
P1	Transdutores de Pressão 1
P2	Transdutores de Pressão 2
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
qCT	Tomografia Computadorizada Quantitativa
R	Resistência Média Geral
R10	Resistência em 10Hz
R6	Resistência em 6Hz

R8	Resistência em 8Hz
ReE	Resistência no Final da Expiração
ReE-ReI	Diferença entre a Resistência no Final da Expiração e a Resistência no Final da Inspiração (delta)
ReI	Resistência no Final da Inspiração
Rint	Técnica de Resistência do Interruptor
RM	Ressonância Magnética
Rmean,E	Média da Resistência Expiração
Rmean,I	Média da Resistência Inspiração
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>
Rrs	Resistência do Sistema Respiratório
s/L	segundos/Litros
S-FOT	<i>Spectral-Forced Oscillations Technique</i>
ST-FOT	<i>Spectral Temporal-Forced Oscillations Technique</i>
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
T-FOT	<i>Temporal-Forced Oscillations Technique/ within-breath/ Intra-breath</i>
VEFt	Volumes Expiratórios Forçados
X10	Reatância em 10 Hz
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.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 ASMA	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	18
2.3 FISIOPATOLOGIA.....	19
2.4 DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO.....	19
2.5 BIOMARCADORES DA ASMA.....	22
2.5.1 Avaliação Funcional da Asma	24
3 OBJETIVOS	31
3.1 OBJETIVO GERAL	31
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	31
4 HIPÓTESE	32
5 METODOLOGIA	33
5.1 DELINEAMENTO.....	33
5.2 PARTICIPANTES.....	33
5.3 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO	33
5.3.1 Período e Local de Coleta	33
5.3.2 Dados Demográficos e Clínicos	34
5.3.3 Medidas Antropométricas	34
5.3.4 Avaliação da Função Pulmonar	34
5.3.4.1 Medidas da Impedância Respiratória (FOT)	34
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
5.4.1 Cálculo amostral.....	35
5.4.2 Análise dos dados	36
5.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	36
6 RESULTADOS	37
7 CONCLUSÕES.....	38
8 REFERÊNCIAS	39
ANEXOS	46

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA DA ESCOLA DE MEDICINA DA PUCRS	46
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	47
APÊNDICES	53
APÊNDICE A – INSTRUMENTO DA COLETA DE DADOS	53
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	56
APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE INFORMADO	58
APÊNDICE D – ARTIGO ORIGINAL	60

1 INTRODUÇÃO

Presume-se que cerca de 300 milhões de pessoas são acometidas mundialmente pela asma e que 100 milhões de novos casos serão diagnosticados até 2.025 influenciando diretamente na qualidade de vida dos indivíduos acometidos e nos sistemas de saúde devido ao impacto econômico negativo (1–4). No Brasil, ocorrem em média 350.000 hospitalizações por ano em decorrência da doença, principalmente, entre crianças, tendo já sido considerada a terceira principal causa de internações infantis no sistema único de saúde (5,6).

As características da asma incluem inflamação crônica das vias aéreas, sintomas clínicos e sinais fisiológicos incluindo obstrução variável das vias aéreas, hiperresponsividade e alterações estruturais nas vias aéreas inferiores (5,7). O diagnóstico é baseado na avaliação clínica pela presença de um ou mais sintomas, como dispneia, tosse crônica, sibilância, desconforto torácico, principalmente a noite ou nas primeiras horas da manhã e por meio de testes funcionais (1).

Atualmente a asma é classificada segundo os níveis de controle da doença devendo ser avaliado a cada consulta os fatores de risco para exacerbações e manifestações dos sintomas com o objetivo do controle das limitações clínicas atuais e a redução dos riscos futuros (1). Um estudo identificou relação entre gravidade da asma e alterações estruturais específicas nas vias aéreas, ou seja, formas de mensurar o remodelamento da via aérea em busca de biomarcadores que detectem um padrão anormal da via aérea mesmo sem crise (8). Para a adoção eficiente e custo-efetivo de opções de tratamento direcionadas na prática clínica diária, se fazem necessários biomarcadores confiáveis e bem definidos, para contribuir na identificação de fenótipos e endotipos de asma com maior probabilidade de resposta (9).

No âmbito da avaliação funcional, a espirometria é o teste mais utilizado e visa determinar a presença e a gravidade da doença, para a compreensão da fisiopatologia respiratória, tratamento e prognóstico (10), no entanto, pacientes com sintomas intermitentes ou asma controlada geralmente têm espirometria normal antes do uso de broncodilatador, recomenda-se assim, que o exame seja repetido após o uso de broncodilatador em que uma resposta significativa pode ser constatada em alguns pacientes, devendo, por conseguinte, ser associada como rotina no exame de investigação da asma (1).

Para que esse exame seja realizado, é necessária a colaboração do paciente, tornando-se um desafio para crianças pequenas, pacientes com distúrbios neuromusculares ou em ventilação mecânica (11), pois muitas vezes, interrompem a expiração antes do tempo determinado e

volumes expiratórios forçados (VEFt) com intervalos inferiores devem ser analisados (VEF_{0,75} e VEF_{0,5}) (12).

Adicionalmente, a espirometria não tem boa sensibilidade para detecção de obstrução em pequenas vias aéreas, mesmo em análises de fluxos terminais como FEF₇₅ e FEF₈₅ (13). Resultados prévios 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 (14,15).

Com objetivo de facilitar a obtenção de medidas de obstrução de vias aéreas e aumentar a sua sensibilidade, novos métodos foram desenvolvidos. As medidas de resistência de vias aéreas, que evitam a inspiração profunda e expiração máxima estão sendo cada vez mais utilizadas, com sensibilidade na detecção de obstrução (13,16). Os principais são a plestimografia, medida da resistência pela técnica do interruptor (Rint) e técnica de oscilações forçadas (FOT) (9,17).

Um dos métodos mais promissores é o da técnica de oscilações forçadas (FOT) pela portabilidade e pelo seu potencial de explorar modificações dinâmicas das vias aéreas (18,19). A aplicação convencional da FOT utiliza um sinal composto que contém múltiplas frequências que cobrem toda a faixa de frequência de interesse e mensura pressões e as taxas de fluxo em ciclos por segundo, possibilitando eficiência da coleta de dados com o paciente respirando espontaneamente e em frequências normais, sobrepondo na respiração espontânea uma oscilação de pequena amplitude que não interfere na respiração basal (11,20).

A FOT modificada proposta por Sly, Hayden, Petak e Hantos, mensura a aplicação de multifrequências (espectrais) e acrescenta a medida de monofrequência (temporais), para acompanhamento das flutuações de resistência e reatância a cada 0,1 segundo do ciclo respiratório, 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 (21,22).

Esta adaptação baseia-se num tubo de medição da impedância (Zrs) de alta precisão que impõe carga mecânica mínima sobre o paciente e é denominada “*within-breath*” ou “*intra-breath*” FOT (temporal) (18, 21, 23). Portanto, o objetivo deste estudo foi evidenciar parâmetros da técnica de oscilações forçadas (FOT) que possam ser utilizados como biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento da asma.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ASMA

A asma é uma doença multifatorial ocasionada por um distúrbio inflamatório crônico associado à hiperresponsividade das vias aéreas inferiores que acarreta em episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, principalmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios costumam estar associados à obstrução generalizada, mas variável, do fluxo aéreo dentro do pulmão, que é frequentemente reversível espontaneamente ou com tratamento (1, 24, 25).

A alta prevalência acomete indivíduos em todas as faixas etárias, etnias e sexo em que apesar dos significativos avanços na compreensão da sua fisiopatologia e da introdução de novas drogas e esquemas terapêuticos padronizados, persiste como um desafio à saúde pública na maioria dos países, com mortalidade crescente (26). Embora haja variação do perfil acometido entre diferentes países e grupos no mesmo país, acomete principalmente crianças residentes em países subdesenvolvidos (25,27). Resultante da interação genética com a exposição ambiental a alérgenos e irritantes além de outros fatores específicos que contribuem para o desenvolvimento da doença e manutenção dos sintomas (28,29), estima-se que 5-10% dos pacientes permaneçam sintomáticos apesar de um intenso tratamento (30).

Com evolução variável, intercala períodos sintomáticos e assintomáticos podendo se manifestar continuamente em pacientes não tratados (31). Existe a possibilidade dos sintomas diminuírem ou até desaparecerem durante o crescimento até a fase adulta, no entanto, alguns fatores podem contribuir para persistência dos sintomas durante toda a vida como múltiplos episódios antes dos dois anos de idade, história pessoal de eczema e/ou atopia, função pulmonar alterada, história familiar de atopia e asma (32).

A gravidade da asma pode ser classificada de leve intermitente a grave persistente, (33), após serem descartadas causas de descontrole, tais como: falta de adesão medicamentosa uso inadequado do dispositivo inalatório e comorbidades sem tratamento (1). Asma persistente leve é aquela que, necessita de baixa intensidade de tratamento para manutenção e controle com ocorrência de sintomas mais de duas vezes por semana, mas não diariamente. Já a asma persistente moderada é determinada quando há necessidade intermediária de tratamento com sintomas diários e persistente grave, além da alta intensidade de tratamento é sintomática de forma contínua (1,12).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Considerada uma doença grave de alta prevalência que influencia na qualidade de vida dos indivíduos e nos sistemas de saúde devido ao alto impacto econômico negativo, acredita-se que cerca de 300 milhões de pessoas são acometidas mundialmente pela asma e que 100 milhões de novos casos serão diagnosticados até 2025 (7). Os países de língua inglesa e América Latina possuem as maiores prevalências sendo cerca de > 20% entre crianças (34).

O *International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC)*, realizado em 56 países, que utilizou um método uniforme de avaliação, constatou a prevalência de sintomas de asma em crianças de 6-7 e 13-14 anos de idade, variando de 1% a 37% (7). No Brasil, a prevalência média entre escolares e adolescentes foram, respectivamente, de 24,3 e 19,% para asma ativa (35).

As causas do aumento da prevalência global da doença não estão bem esclarecidas, no entanto, fatores como predisposição genética, exposição a alérgenos ambientais, poluição do ar, infecções respiratórias no início da vida, composição do microbioma das vias respiratórias, fatores dietéticos e respostas imunológicas anormais podem contribuir para o aumento dos casos (25).

No Brasil, ocorre em média 350.000 hospitalizações por ano por asma, principalmente, entre crianças já tendo sido considerada a terceira principal causa de internação infantil no sistema único de saúde (5). Tal situação leva ao absenteísmo escolar, estresse emocional e impacto na qualidade de vida dos pacientes e familiares (36).

Um estudo que apresentou dados longitudinais oficiais sobre o impacto da asma no Brasil entre 2.008 e 2.013 demonstrou que apesar da redução dos óbitos e hospitalizações, em 2.013 um contingente total de 2.047 indivíduos morreu pela doença, configurando cerca de 5 óbitos/dia e 120 mil internações por ano no período avaliado. A região Norte/Nordeste e Sudeste representaram as maiores taxas de hospitalizações e óbitos de pacientes hospitalizados (6).

Especificamente em relação as crianças, pesquisa realizada no Sul do Brasil com 2.500 sujeitos de 8 a 16 anos constatou a prevalência de 28,6% sendo que a doença não foi controlada em 42,7% dos casos, com 7,6% de taxa de internação reforçando que a asma em crianças brasileiras parece ser substancial (37).

2.3 FISIOPATOLOGIA

A principal característica fisiopatogênica da asma é a inflamação brônquica que envolve um amplo e complexo espectro de interações entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. Tanto células inflamatórias como brônquicas estruturais estão envolvidas na patogenia da doença (1).

Os produtos dessas células que estão envolvidos na inflamação típica são algumas interleucinas, o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, o fator de necrose tumoral, o fator transformador do crescimento beta, radicais reativos de oxigênio, peróxido de hidrogênio, hidroxilas e peróxidonitrito, ainda produtos granulares pré-formados, a histamina e triptase do mastócito, prostaglandinas, os leucotrienos e o fator ativador de plaquetas (38).

Asquimiocinas, citocinas, eicosanoides, histamina e óxido nítrico são mediadores inflamatórios participantes do processo que contribuem para as manifestações clínico-funcionais características da doença (1). A patogênese da asma está intimamente relacionada ao epitélio das vias respiratórias, uma vez que, o aumento da permeabilidade desta camada celular permite acesso de alérgenos para celular basais e tecidos subjacentes. Esta ação leva a um aumento da liberação de citocinas que contribuem para o processo inflamatório e reatividade das vias aéreas (39).

A obstrução brônquica na doença é causada por edema, hipersecreção de muco e contração da musculatura lisa peri-brônquica (broncoespasmo) (40,41). A resposta broncoconstritora acentuada ao estímulo inflamatório que não causaria danos em pessoas normais quando crônica como na asma, em que existe um ciclo contínuo de agressão e reparo, pode levar a alterações estruturais irreversíveis, isto é, o remodelamento das vias aéreas (1,9,42).

2.4 DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO

O diagnóstico é baseado na avaliação clínica e testes funcionais sendo sugerido pela presença de um ou mais sintomas, como dispneia, tosse crônica, sibilância, desconforto torácico, principalmente a noite ou nas primeiras horas da manhã. A variabilidade dos sintomas e o estímulo por irritantes inespecíficos (fumaças, odores intensos e exercício) ou por aeroalérgenos (ácaros e fungos), a piora dos sintomas à noite e a melhora espontânea ou após o uso de medicações específicas para asma (broncodilatadores, antiinflamatórios esteroides),

reforçam o diagnóstico (1,43). O exame físico do asmático geralmente é inespecífico, uma vez que, os sinais e sintomas não são exclusivos da asma. Na ausculta pulmonar, a presença de sibilos indica obstrução do fluxo aéreo, no entanto, também pode não ocorrer em todos os pacientes (1,44).

A *Global Initiative for Asthma* (GINA) traz dentre suas estratégias para o cuidado da asma a classificação da doença de acordo com os níveis de controle devendo ser avaliado a cada consulta os fatores de risco para exacerbações e manifestações dos sintomas. Quando o paciente não apresenta limitações das atividades diárias e função pulmonar normal além da ausência dos sintomas tanto durante o dia quanto a noite, considera-se que a asma está controlada. Já a asma parcialmente controlada ocorre nos casos em que há ocorrência de sintomas respiratórios, uso de broncodilatadores de curta duração por mais de duas vezes por semana ou alguma limitação funcional sendo que os pacientes com três ou mais destes parâmetros, não possuem controle da doença (1).

Para monitorização da doença, são utilizados três instrumentos disponíveis e adaptados culturalmente para a língua portuguesa, sendo estes: *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), autoaplicável com sete perguntas que envolvem sinais e sintomas, uso de medicação de resgate e VEF1 antes do uso de broncodilatador expresso em percentual do previsto. A pontuação se dá pela média dos sete itens com variação de zero (asma bem controlada) a 6 (asma extremamente mal controlada) (45). O *Asthma Control Test*™ (ACT) é baseado no histórico das últimas quatro semanas dos sinais, sintomas e uso de medicação de resgate. O peso de cada questão varia entre 1 e 5, resultando em uma pontuação total entre 5 e 25 pontos. No controle total ou remissão dos sintomas da doença a pontuação é de 25 pontos, entre 20 e 24 pontos indica um controle adequado, e um escore inferior a 20 sugere asma não controlada. Este instrumento é vantajoso para acompanhamento do controle da doença ao longo do tempo pela possibilidade de comparação com outras informações clínicas do paciente (1,46).

O *Asthma Control Scoring System* (ACSS) se diferencia dos anteriores por ser preenchido pelo entrevistador que deve ser um profissional da área da saúde. Inclui três domínios, acerca do controle da inflamação das vias aéreas, por meio, da análise da eosinofilia no escarro induzido, sintomas, uso de medicações e limitações das atividades na última semana e o fisiológico que aborda a função pulmonar pela análise do VEF1 ou PFE. A pontuação varia de 0 a 100%, considerando-se 100% controle total da asma, 80-99% controle adequado, 60-79% pobre controle, 40-59% controle muito pobre, e pontuação inferior a 40% ausência de controle da asma (1,47).

O tratamento da asma compreende dois momentos específicos, em que o primeiro diz respeito ao controle atual da doença relacionada às quatro semanas anteriores ao tratamento, e, o segundo o controle do risco futuro, que abrange a possibilidade de instabilidade da doença, exacerbações dos sintomas, declínio na função pulmonar e os efeitos colaterais que as medicações utilizadas podem causar. Assim, o objetivo do tratamento da asma é manter o paciente por longos períodos sem sintomas e com controle da doença (12).

O manejo farmacológico é dividido em etapas, a serem seguidas conforme faixa etária do paciente: etapas 1 a 4 para crianças com 5 anos ou menores e etapas 1 a 5 para crianças maiores de 6 anos. O tratamento somente deve avançar para próxima etapa após a avaliação da adesão correta do paciente ao tratamento (1). Para maiores de cinco anos de idade, na etapa 1 se promove a educação do paciente, controle ambiental e uso de broncodilatador de curta duração como β_2 -agonista de rápido início de ação (salbutamol, fenoterol ou formoterol) (48), por demanda, ou seja, somente para alívio de sintomas ocasionais como tosse, sibilos ou dispneia que ocorram até duas vezes por semana e que entre os episódios a função pulmonar se mantenha normal e que não haja despertares noturnos. Na etapa 2 doses baixas de corticoide inalatório (CI) são primeira escolha (49,50) e de forma alternativa nos casos de impossibilidade de administração via inalatória ou intolerância ao corticoide inalatório, é recomendado o uso dos antileucotrienos (1,51–53).

Na etapa 3 além da dose baixa de corticoide inalatório, um β_2 -agonista inalatório de ação prolongada é a primeira escolha e se necessário para alívio dos sintomas, um β_2 -agonista inalatório de ação rápida é associado. De forma alternativa, a dose do corticoide inalatório pode ser aumentada (54) ou um antileucotrieno pode ser agregado com doses baixas do CI. Na etapa 4 são utilizadas doses moderadas ou altas de CI + LABA e na última adiciona-se um ou mais itens em relação a etapa anterior (1). A figura 1 apresenta o manejo farmacológico por faixa etária.

Fonte: GINA 2019.

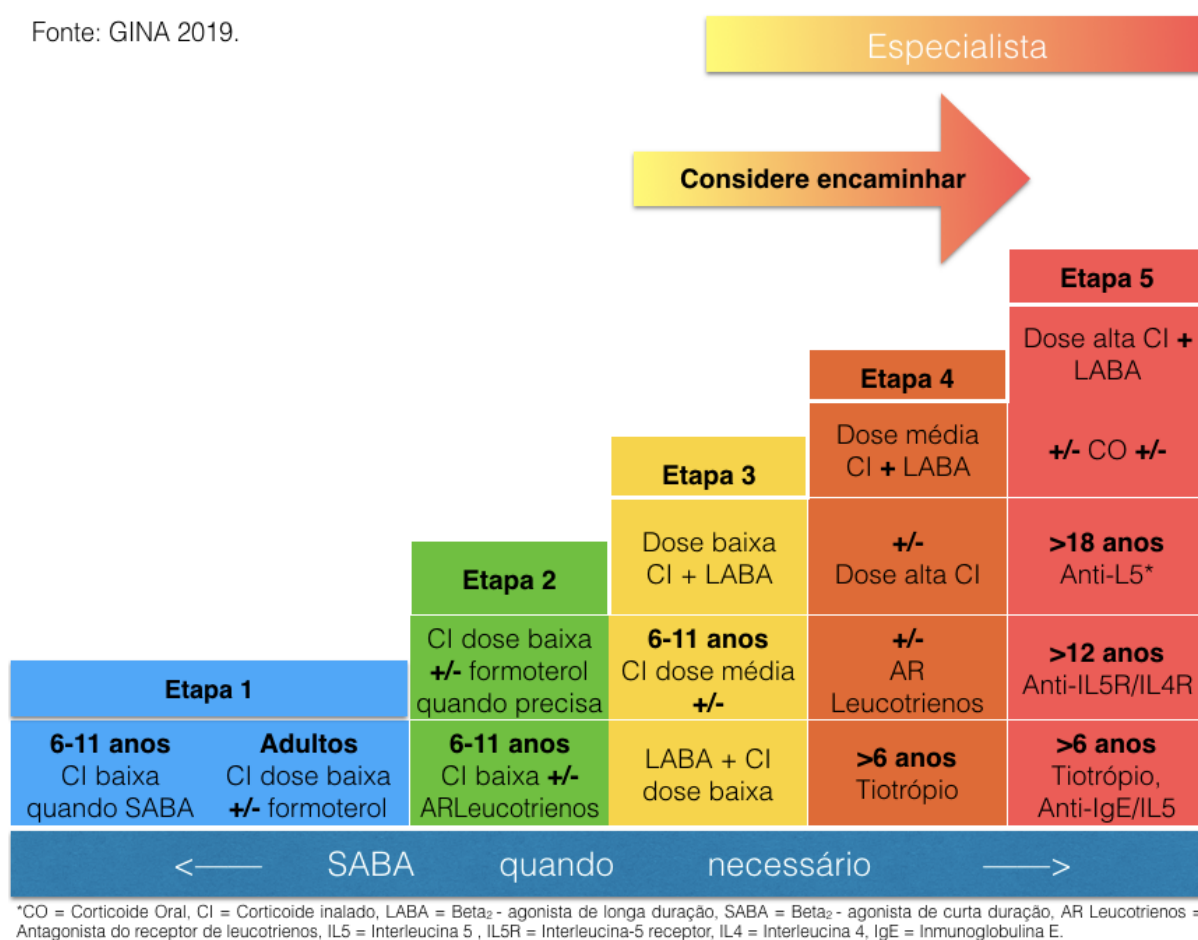


Figura 1. Manejo farmacológico da asma por faixa etária.

2.5 BIOMARCADORES DA ASMA

Novas estratégias de tratamento da asma foram desenvolvidas na última década, integrando terapias existentes, com a finalidade de bloquear vias inflamatórias específicas. Os biomarcadores contribuem para a identificação dos pacientes que se beneficiam desses tratamentos (55) especialmente os que não controlam a doença apesar do tratamento padrão máximo (GINA etapa 5) (56). O potencial para identificar biomarcadores clinicamente aplicáveis para avaliação dos fenótipos inflamatórios associados a maior repercussão na estrutura das vias aéreas e progressão da asma está em evolução e podem ser detectados em diferentes compartimentos corporais, incluindo trato respiratório superior e inferior, saliva, urina e sangue periférico (55,57,58). São biomarcadores: eosinofilia sanguínea $>300/\text{mm}^3$ associada a exacerbações graves ou $>400/\text{mm}^3$; eosinofilia no escarro $>2\%$; periostina sérica

(estimulada por IL-13) >50 ng/mL; FeNO>30 partes por bilhão ppb; dipeptidil peptidase IV (DPP4) (estimulada por IL-13) – níveis de cut-off ainda não estabelecidos (59).

A compreensão do impacto do remodelamento das vias aéreas, norteia a conduta clínica na determinação de quais compartimentos dessa alteração parenquimatosa devem ser os alvos terapêuticos possibilitando a distinção dos mecanismos fisiopatológicos consistentes em diferentes grupos de pacientes (61). Estudos identificaram relação entre gravidade da asma e alterações estruturais específicas nas vias aéreas, ou seja, formas de mensurar o remodelamento da via aérea em busca de biomarcadores que detectem um padrão anormal intercrise. Alterações estruturais do epitélio como aumento da espessura e maior índice proliferativo (8) parecem secretar mediadores inflamatórios como IL-8 e apresentar maior expressão do receptor do fator de crescimento epitelial (EGFR) que poderiam contribuir em manter a neutrofilia tecidual observada em alguns pacientes com asma grave (60).

Novos métodos de investigação estão sendo explorados e validados obtidos a partir da saliva (genética e citocinas), *swabs* nasais (transcriptômica, epigenética e microbiótica) e esponjas nasais ou brônquicas (transcriptômica e microbiômica), técnicas de química analítica (cromatografia gasosa) (62) tomografia computadorizada quantitativa (qCT), ressonância magnética (RM) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) (63).

Intervenções dirigidas às atividades das citocinas na asma têm gerado interesse considerável após o sucesso clínico de omalizumabe, mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe. Contudo, as melhoras clínicas e espirométricas foram notadas apenas em uma proporção de asmáticos graves, especialmente aqueles com o fenótipo eosinofílico. Isto demonstra a necessidade de uma seleção apropriada de pacientes para o tratamento, e enfatiza o papel dos biomarcadores para identificar estes respondedores (64–71).

A interpretação por biomarcadores é influenciada por diversos fatores como idade, tabagismo, atopia e tratamento anti-inflamatório (principalmente corticosteroides). Assim, para que seja utilizável na prática clínica, deve ser suficientemente específico e sensível, custo-efetivo e pouco invasivo (61). Na avaliação funcional as medidas de impedância respiratória têm sido empregadas na detecção de alterações de vias aéreas, acreditando ser possível avançar o conhecimento explorando o comportamento entre as respirações a partir do uso da FOT (18).

2.5.1 Avaliação Funcional da Asma

Na prática clínica, a espirometria (pré e pós o uso do broncodilatador), a broncoprovocação e as medidas de pico de fluxo expiratório (PFE) são testes utilizados para avaliação funcional da asma (25). O corticoide oral é indicado nos casos em que há necessidade de constatação da reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo (72).

A espirometria é o exame mais utilizado e visa determinar a presença e a gravidade da doença, uma vez que, contribui para a compreensão da fisiopatologia respiratória, tratamento e prognóstico a partir da descrição fisiológica (10). Para que esse exame seja realizado, é necessária a colaboração do paciente, calibragem dos equipamentos e o emprego de técnicas padronizadas pelo executor para mensuração dos volumes respiratórios expirados e o fluxo expiratório instantâneo que determina a limitação da redução do fluxo máximo quando comparado com os valores de referência considerados adequados para a população analisada aliado a dados clínicos e epidemiológicos, ou seja, redução percentual do VEF1 em relação ao previsto (73,74).

Apesar da ampla utilização, é um desafio para pré-escolares, pacientes com distúrbios neuromusculares ou em ventilação mecânica devido a necessidade de controle do ciclo respiratório durante a realização (11), pois a interrupção da expiração antes do tempo determinado e volumes expiratórios forçados (VEFt) com intervalos inferiores devem ser analisados com parcimônia (VEF0,75 e VEF0,5). Pesquisas anteriores realizadas no Brasil indicam que as taxas de sucesso do exame entre pré-escolares varia de 46% a 85% com tendência de aumento de acordo com a idade (75,76).

Outros métodos de avaliação da função pulmonar que evitam a inspiração profunda necessária na espirometria e que podem alterar a resistência das vias aéreas, vem sendo adotados como a pletimografia, a técnica de resistência do interruptor (Rint), o teste de oscilometria de impulso (IOS) e a técnica de oscilações forçadas (FOT) (17,77,78). A aplicação convencional da técnica de oscilação forçada utiliza um sinal composto que contém múltiplas frequências que cobrem toda a faixa de frequência de interesse e mensura pressões e as taxas de fluxo em ciclos por segundo possibilitando eficiência da coleta de dados com o paciente respirando espontaneamente e em frequências normais, sobrepondo uma pressão de oscilação rápida e um sinal de fluxo aplicadas na boca do paciente por meio de um autofalante. Este método tem sido útil em estudos de fisiologia pulmonar e tem alto potencial como ferramenta

diagnóstica (79–81) despertando interesse do uso na avaliação da função pulmonar em crianças pré-escolares com asma (11).

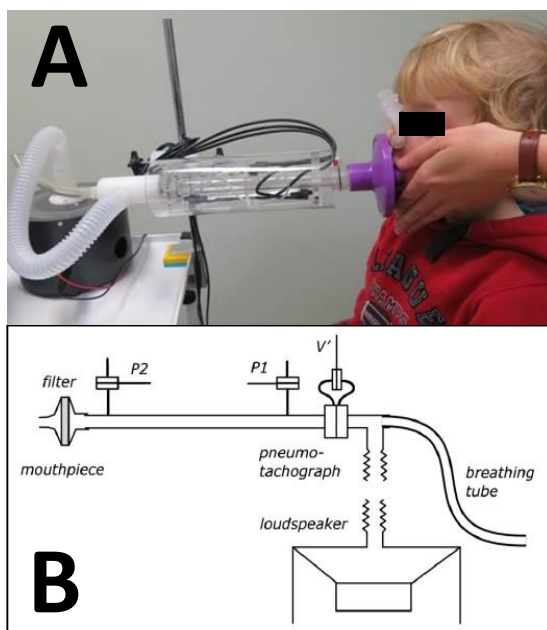


Figura 2 - Ilustração da medida da impedância respiratória pelo método FOT em uma criança.
Fonte: Czövek et al, Thorax, 2016(18).

Nesse exame, é usado um pneumotacógrafo para monitorar mudanças no volume pulmonar durante a respiração, conforme demonstrado na figura 2A na aplicação do FOT em um pré-escolar. O diagrama do equipamento está apresentado na figura 2B em que dois transdutores de pressão idênticos denominados P1 e P2, mensuram a entrada e saída do tubo de onda.

O teste deve 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 apenas 3 tentativas), levando em torno de 5 minutos sua execução, considerando as pausas entre as medições, possibilitando a realização do exame em crianças pequenas durante a respiração espontânea entre 16 a 20 segundos de medição (79).

A aceitabilidade das mensurações é definida a partir da ausência de artefatos como fechamento glótico, vazamento na peça bucal e/ou clipe nasal e deglutição que podem ser observados no traçado do teste apresentado na figura 3A e a reprodutibilidade a partir de uma variação inferior a 10% na Rrs conforme figura 3B.

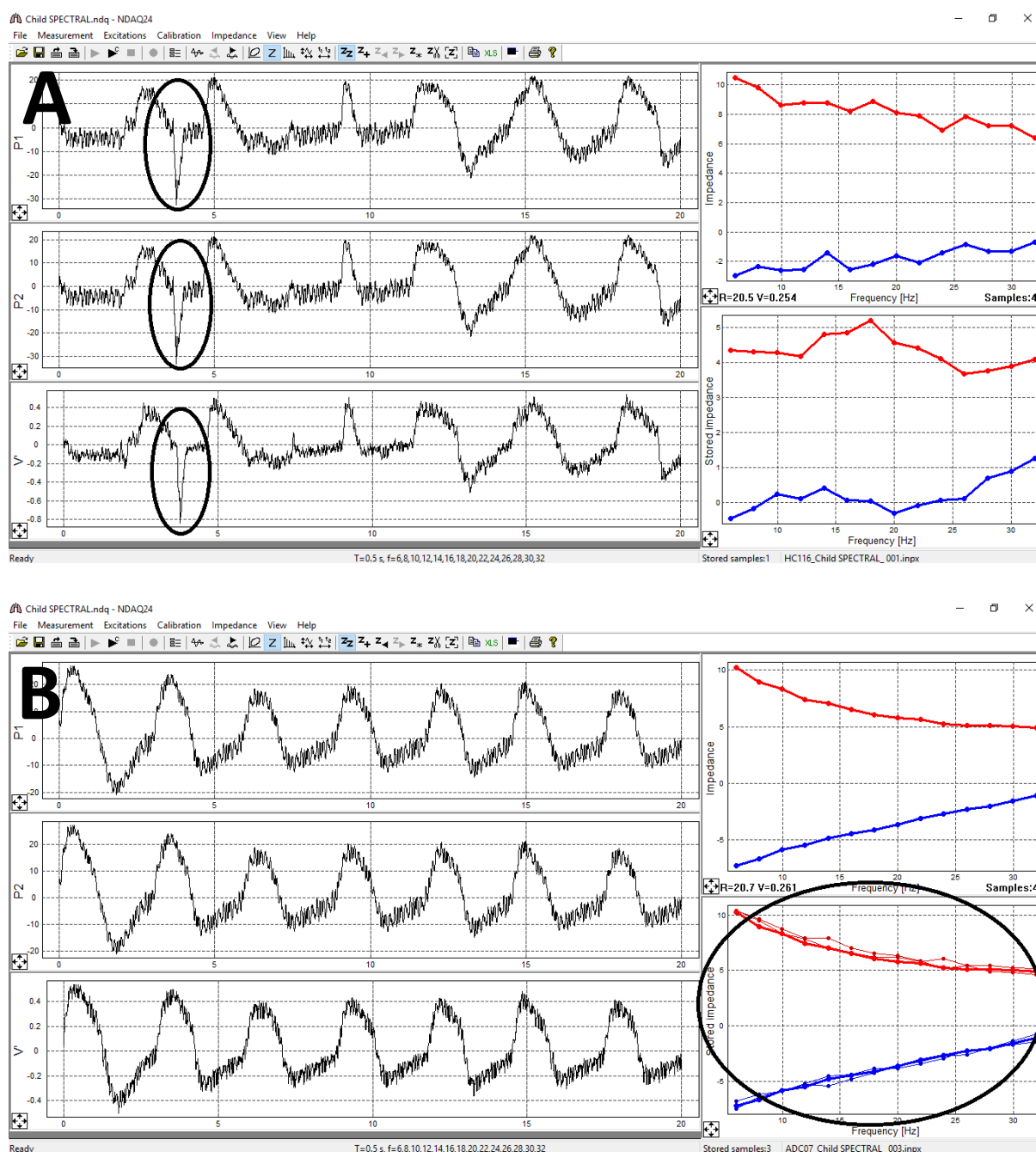


Figura 3 - Layout do software FOT para avaliação, análise e interpretação da impedância respiratória. (A) - exemplo de artefato (deglutição); (B) - exemplo de reprodutibilidade (destacado em vermelho três curvas de resistência com variação menor que 10% entre elas).

O FOT espectral (S-FOT) mede a Z_{rs} , denominada resistência do sistema respiratório (R_{rs}) com um sinal composto, incluindo frequências entre 6 e 32 Hz e indica a resistência ao atrito em praticamente toda a via aérea, ou seja, representa a carga mecânica total oferecida pelo sistema respiratório, e o (T-FOT) determina a reatância do sistema respiratório (X_{rs}) de maneira transversal a (Z_{rs}) a cada 0,1 segundo do ciclo respiratório, 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 (21,79).

Sly, Hayden, Petak e Hantos desenvolveram uma modificação da FOT que mensura a aplicação de multifrequências (espectrais) e monofrequência (temporais), conhecido como Spectral-Temporal FOT (ST-FOT). Esta adaptação baseia-se num tubo de medição da impedância (Z_{rs}) de alta precisão que impõe carga mecânica mínima sobre o paciente (21,79) a partir da sobreposição de oscilações de pequena amplitude na respiração basal de forma espontânea, de acordo com a figura 4.

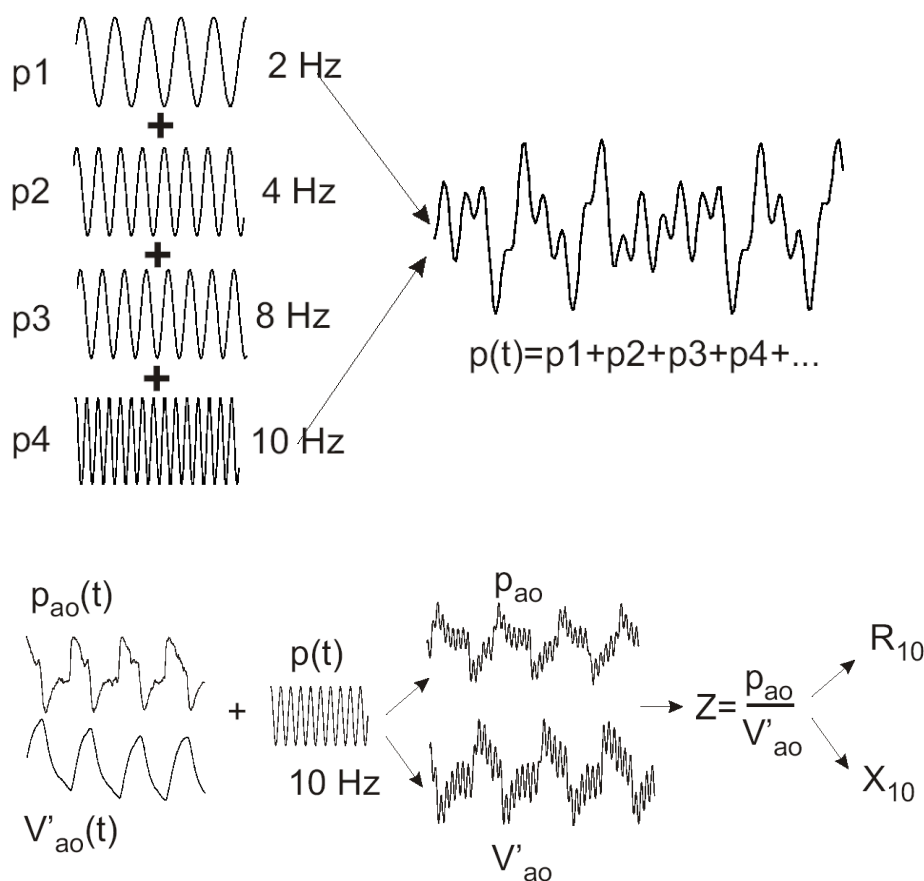


Figura 4 - Ilustração do sinal do ST-FOT. Consiste na combinação de várias frequências que serão sobrepostas à respiração do sujeito. O cálculo da resistência e reatância na frequência de 10 Hertz.

Fonte: Czövek et al, Thorax, 2016 (18).

A frequência onde os componentes elásticos e inerciais de X_{rs} são iguais e opostos é denominada de frequência de ressonância (f_{Res}) e se anulam mutuamente, ou seja, os efeitos da complacência e da inércia pulmonar são iguais e a X_{rs} torna-se zero. Dessa forma, a f_{Res}

pode ser determinada como a frequência onde X_{rs} cruza o zero (82). A área (A_x de reatância) é a reatância respiratória integrada em baixas frequências, entre a F_{res} e 6Hz, que reflete alterações no grau de obstrução das vias aéreas periféricas (78). O aumento da resistência das vias aéreas periféricas é observado quando a R_{rs} é elevada em frequências mais baixas, sem mudança nas frequências mais elevadas, com redução da X_{rs} em frequências menores. Por outro lado, o aumento da resistência das vias aéreas centrais ocorre com aumento da R_{rs} tanto em frequências mais baixas como elevadas, sem alteração na X_{rs} (21).

Níveis mais elevados de R_{rs} que reduzem na medida que a frequência das oscilações e a X_{rs} (em baixas frequências), são mais negativas devido a redução da complacência pulmonar são observados em pacientes com doenças respiratórias obstrutivas. Nos pacientes mais graves a F_{res} ocorre em frequências bem mais elevadas que os indivíduos normais, ou mesmo acima das frequências medidas. O efeito da complacência respiratória (elastância, com valores negativos) sobre a inertância que é representada com valores positivos em indivíduos sem doenças respiratórias ao realizarem o exame da FOT apresentam R_{rs} com valores constantes e a X_{rs} , nas frequências mais baixas negativas. A F_{res} diz respeito ao ponto onde a elastância e a inertância tem magnitude iguais. Nas frequências acima da F_{res} a inertância é o principal componente da reatância (81).

As alterações pulmonares presentes nos pacientes com asma, estão diretamente ligadas com a elasticidade pulmonar e broncoconstrição periférica, conforme a fisiopatologia da doença. Assim, apresentam valores de X_{rs} mais negativos em relação aos indivíduos saudáveis do que os valores de R_{rs} , devido as alterações pulmonares citadas anteriormente (81). A figura 5 ilustra as curvas espectrais de R_{rs} e X_{rs} em indivíduos saudáveis, indivíduos com obstrução e resposta ao broncodilatador e à broncoprovocação com metacolina.

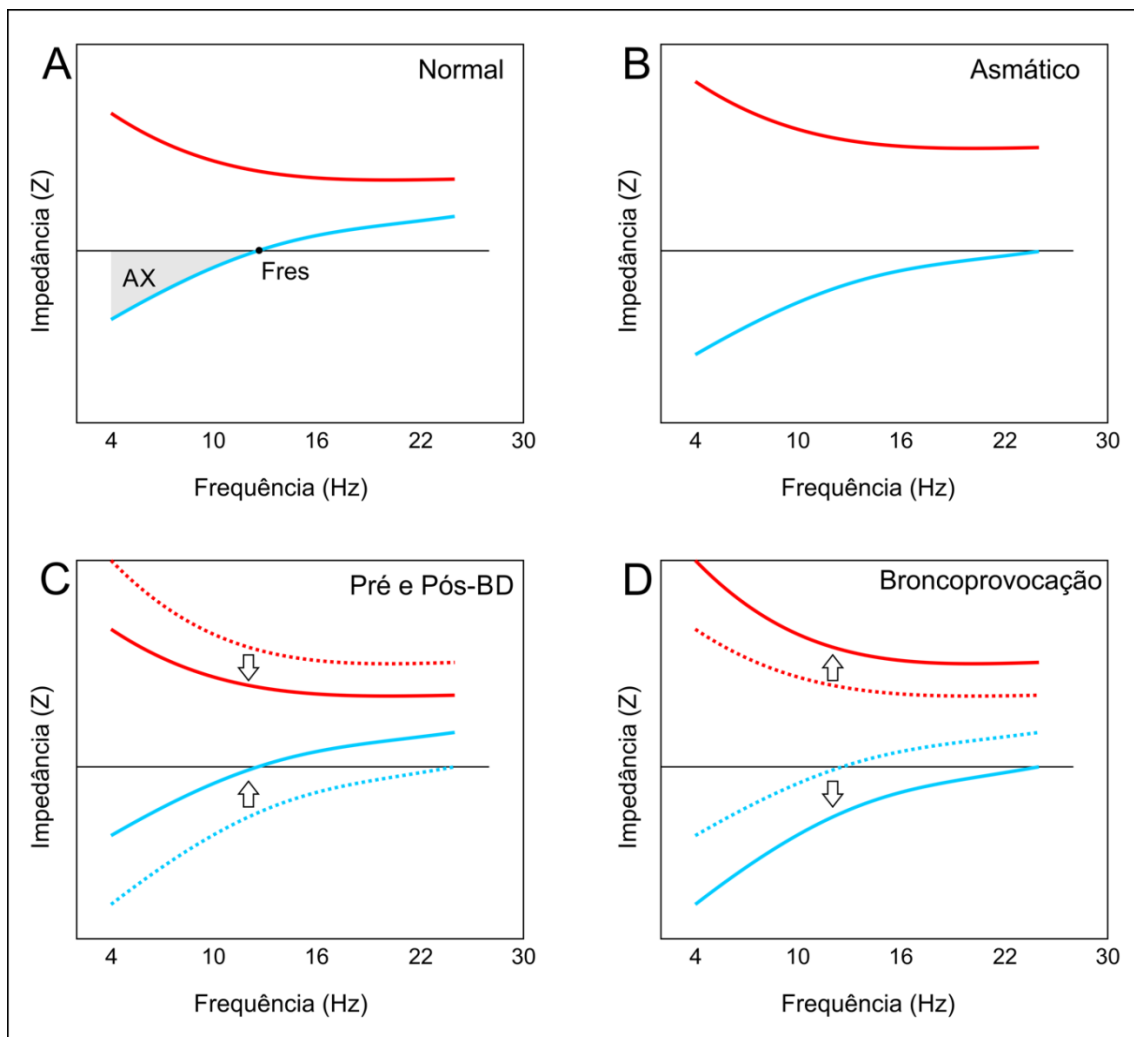


Figura 5 - Ilustração dos padrões espectrais do ST-FOT.

Na figura 5A estão representados 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 entre a Fres e a frequência de 4 Hz é denominada área da reatância (AX). Na figura 5B, se observa o padrão obstrutivo de pequenas vias aéreas, frequentemente presente em pacientes asmáticos com aumento da Rrs e redução da Xrs, principalmente em frequências mais baixas.

A reversibilidade brônquica também pode ser constatada pela FOT de forma significativa com a redução de Rrs e o aumento de Xrs, após administração de salbutamol, de acordo com a figura 5C. A reatividade brônquica com aumento de Rrs e a redução de Xrs, após teste de broncoprovocação com metacolina, está representada na figura 5D.

A curva espectral representa a média da Rrs e da Xrs do sistema respiratório durante o tempo de aquisição dos sinais (multifrequências). O ponto médio de Rrs e Xrs em cada frequência da inspiração e expiração é apresentado na figura 5. A medida da Xrs também pode

ser observada de forma contínua no ciclo respiratório, separando inspiração e expiração, para isso, as medidas devem se restringir a uma frequência de aquisição (monofrequência) (18).

O sinal de Rrs e Xrs obtidos continuamente durante 2 ciclos respiratórios em uma criança pré-escolar, estão representados na figura 6. Este método denominado é “temporal” ou “*within-breath*” pela possibilidade de descrever a oscilação da Zrs dentro de cada ciclo respiratório, ou seja, com mais sensibilidade que a análise espectral potencializando a possibilidade de detectar diferenças funcionais em recém-nascidos, pré-escolares, escolares, adolescentes e adultos com doença respiratória (83–86). A avaliação da função pulmonar desde a infância até a fase adulta possibilita analisar o desenvolvimento pulmonar, o efeito da doença e as intervenções clínicas (87).

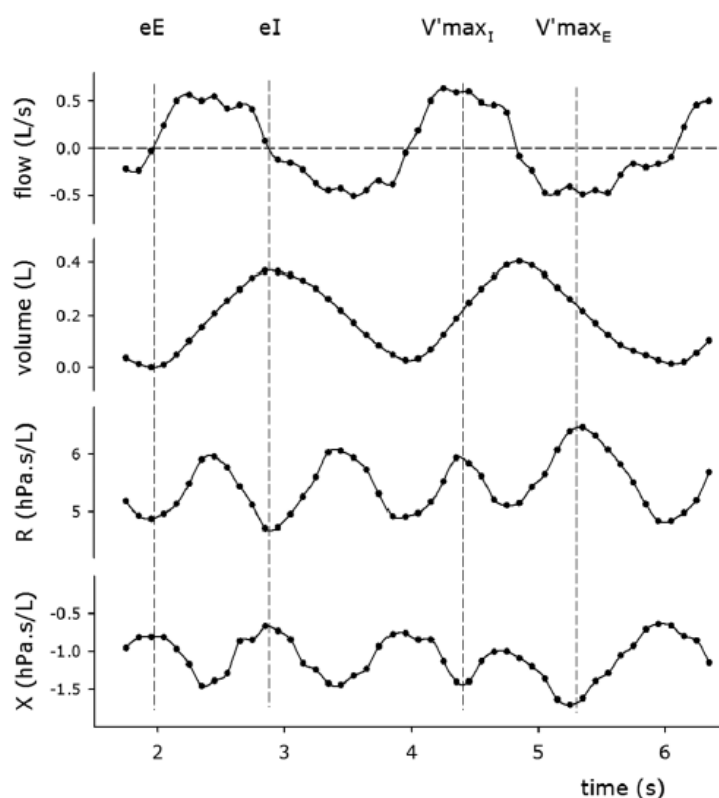


Figura 6 - Análise temporal ou “*within-breath*” da impedância respiratória obtida por oscilações forçadas. A partir destes dados, pode-se estimar a média, mínimos e máximos de resistência e reatância, separadamente, na inspiração e expiração, assim como a variação do início ao fim da inspiração.

Fonte: Lorx A et al, EurRespir J, 2017; Davidson RN et al, British Journal of Diseases of The Chest, 1986 (84).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Evidenciar parâmetros da técnica de oscilações forçadas (FOT) que possam ser utilizados como biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento da asma.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Descrever as variáveis derivadas da FOT que melhor discriminam crianças saudáveis e asmáticas.

4 HIPÓTESE

Nossa hipótese é de que variáveis derivadas da FOT terão boa acurácia para discriminar controles sadios e asmáticos e que o tratamento farmacológico irá normalizar as medidas de impedância respiratória.

5 METODOLOGIA

Será apresentado a seguir o caminho metodológico percorrido para a realização deste estudo que parte do projeto "Aplicabilidade da Técnica de Oscilações Forçadas Modificada na Avaliação da Função Pulmonar em Crianças" coordenado pelo Prof. Dr. Marcus Herbert Jones.

5.1 DELINEAMENTO

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

5.2 PARTICIPANTES

A amostra 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).

Incluíram-se crianças e adolescente de 3 anos completos até 17 anos de idade com asma e indivíduos saudáveis do ponto de vista respiratório, constituindo o grupo controle. Esses sujeitos estiveram em consulta ambulatorial no Hospital São Lucas da PUCRS por motivos não respiratórios. Foram excluídos sujeitos com testes de função pulmonar sem critérios mínimos de aceitabilidade (pela presença de artefatos), pouca colaboração ou resultados não reprodutíveis, portadores de doenças respiratórias crônicas além da asma e fumantes, assim como, infecção respiratória inferior recente (nos controles).

5.3 COLETA DE DADOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO

5.3.1 Período e Local de Coleta

Os dados foram coletados no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS), entre os meses de março de 2017 a maio de 2019. Os participantes com diagnóstico médico de asma incluídos são acompanhados no ambulatório referência de tratamento por equipe multiprofissional com periodicidade de acordo com o nível de gravidade. O grupo controle constituiu-se de indivíduos que estiveram em consulta ambulatorial por motivos não respiratórios.

5.3.2 Dados Demográficos e Clínicos

Os participantes foram convidados a responder um questionário (Apêndice I) para coleta de dados demográficos e clínicos, envolvendo idade, sexo, história clínica geral e respiratória nos últimos trinta dias antes do exame, ocorrência de sibilos e/ou tosse e/ou coriza e/ou febre e uso de broncodilatador, corticoide e/ou antibióticos.

5.3.3 Medidas Antropométricas

A avaliação antropométrica foi realizada por meio da mensuração do peso e da altura até a obtenção de dois valores idênticos. O índice massa corporal (IMC) 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) calibrada. A estatura para o cálculo do IMC foi mensurada com os sujeitos descalços, pés na posição paralela, tornozelos unidos, braços ao longo do corpo e cabeça em posição neutra, com estadiômetro portátil (Altura Exata, TBW, São Paulo, Brasil) com precisão de $\pm 1\text{mm}$ 52. O IMC foi calculado a partir da fórmula (peso (kg)/altura² (m)) e foi expresso em valor bruto (absoluto) e em escore- z (88,89).

5.3.4 Avaliação da Função Pulmonar

5.3.4.1 Medidas da Impedância Respiratória (FOT)

Para avaliação da impedância do sistema respiratório, utilizou-se um protótipo desenvolvido especificamente para esse estudo por pesquisadores da Universidade de SZEGED na Hungria de acordo com as diretrizes da *European Respiratory Society* (79).

O equipamento mensura a resistência (Rrs) e a reatância (Xrs) pulmonar nas frequências entre 6 e 32 Hz obtidos a partir de no mínimo 6 medições e máximo 9 medições. A aceitabilidade do teste foi determinada pela ausência de artefatos como fechamento glótico, escapamento de ar lateral na peça bucal e/ou no clipe nasal e deglutição, que podem ser observados no traçado em tempo real. A reprodutibilidade das medições foi caracterizada por uma variação menor de 10% na Rrs.

Antes do início do exame, o aparelho de FOT foi calibrado conforme as especificações do fabricante, além de ser realizada calibração diária, sempre que fosse ligado e/ou reiniciado,

ou ainda, quando o *software* do equipamento solicitava, nos casos de queda e/ou instabilidade de energia elétrica e/ou desconexão de alguma parte do equipamento.

O teste FOT foi realizado com o sujeito sentado, cabeça em posição neutra e ventilando espontaneamente, com o uso de um clipe nasal e com as bochechas firmemente pressionadas por um dos pesquisadores 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 (81). Nos participantes asmáticos, as avaliações de FOT foram realizadas antes e após broncodilatador por via inalatória (salbutamol).

O paciente foi orientado a respirar, através de um bucal, espontaneamente ao nível de volume corrente, realizando respirações fisiológicas durante 16 a 20 segundos em cada medição, dependendo da idade da criança. Nos pré-escolares, ou seja, até seis anos de idade incompletos, as respirações duraram somente 16 segundos de medições e no restante da amostra em 20 segundos (escolares e adolescentes). Foram realizadas no mínimo três medições e no máximo seis na fase espectral (multifrequências); e na fase temporal somente três medições (monofrequência).

As variáveis da FOT analisadas foram: I. Resistência e reatância médias no espectro de 6 a 32 Hz; II. Resistência média inspiratória e expiratória; III. Reatância média inspiratória e expiratória; IV. Impedância média inspiratória e expiratória; V. Resistência mínima e máxima na inspiração e expiração e a sua variação; VI. Reatância mínima e máxima na inspiração e expiração e a sua variação; VII. Impedância mínima e máxima na inspiração e expiração e a sua variação.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.4.1 Cálculo amostral

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 nos locais de coleta.

5.4.2 Análise dos dados

As principais variáveis do estudo foram avaliadas por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis com distribuição normal foram expressas em média e desvio-padrão, enquanto os dados assimétricos em mediana e intervalo interquartilico. Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta. As análises estatísticas foram realizadas no ambiente de computação R. O teste *U de Mann-Whitney* e/ou *Kruskal-Wallis* foi realizado para confirmar diferença estatística significativa entre os grupos do estudo. Uma análise de covariância (ANCOVA) foi realizada para ajustar diferenças estatística entre os grupos para variável “estatura”. A curva de características de operação do receptor (ROC) foi realizada para verificar variáveis com maior poder discriminativo entre os grupos do estudo.

Uma análise multivariada dos dados de função pulmonar foi conduzida usando análise de componentes principais (PCA). O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa seguiu os critérios estabelecidos pela Resolução 466/2.012 do Conselho Nacional de Saúde, para pesquisas envolvendo seres humanos (90). O projeto foi enviado à Comissão Científica da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e do Hospital São Lucas, após a aprovação desta Comissão, o mesmo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, sendo aprovado através do parecer consubstanciado nº: 3.100.553.

Os participantes e seus responsáveis foram convidados a participar da pesquisa e somente após leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B) e para as crianças alfabetizadas a leitura e assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice C) assinaram os respectivos documentos. A confidencialidade e os dados utilizados foram cuidadosamente preservados.

6 RESULTADOS

Os resultados desse projeto estão apresentados no formato de artigo, disponibilizado como anexo C. Artigo – “Acurácia das Medidas de Impedância Respiratória para o Diagnóstico de Asma”.

7 CONCLUSÕES

Os dados obtidos sugerem que as medidas de FOT *within-breath* tem excelente poder discriminatório para asma em crianças e adolescentes. A medida da impedância pode ajudar no diagnóstico de asma e também avaliar o efeito do tratamento na função pulmonar, podendo ser utilizada isoladamente ou como método complementar à espirometria. Na nossa amostra as medidas de resistência foram as que tiveram melhor performance de discriminação. Estes resultados, se confirmados em outros estudos, podem ter importante impacto no diagnóstico de asma e na sua diferenciação de outras enfermidades obstrutivas.

8 REFERÊNCIAS

1. Global Initiative For Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2018. Available from: www.ginasthma.org.
2. Terzano C, Cremonesi G, Girbino G, Ingrassia E, Marsico S, Nicolini G, et al. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respiratory Research*. 2012.
3. Braman SS. The global burden of asthma. In: *Chest*. 2006.
4. Pitrez PM, Stein RT. Asthma in Latin America: the dawn of a new epidemic. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2008.
5. Wehrmeister FC, Menezes AMB, Cascaes AM, Martínez-Mesa J, Barros AJD. Time trend of asthma in children and adolescents in Brazil, 1998-2008. *Rev Saude Publica*. 2012;
6. Cardoso TDA, Roncada C, Rodrigues E, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. Impacto da asma no Brasil : análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. *J Bras Pneumol*. 2017;
7. Beasley R, Keil U, Von Mutius E, Pearce N. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*. 1998;
8. Sánchez-Cuéllar S, Bermúdez JA. El uso de los biomarcadores de inflamación en la vía aérea en el manejo del asma. *Revista de Patología Respiratoria*. 2012.
9. Kaminsky DA. What Does Airway Resistance Tell Us About Lung Function? *Respir Care* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2016 Jan 25];57(1):85–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222128>
10. V Vidal PC, Mattiello R, Jones MH, Herbert Jones M. Espirometria em Pré-Escolares Spirometry in Preschool Children Endereço para correspondência. Vol. 22. 2013.
11. Allen JL. Input oscillometry and the forced oscillation technique for assessing lung function in preschool children with asthma. *Pediatr Investig*. 2018;
12. Chong Neto HJ, Solé D, Camargos P, Rosário NA, Sarinho EC, Chong-Silva DC, et al. Diretrizes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria para sibilância e asma no pré-escolar. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2018;
13. Brashier B, Salvi S. Measuring lung function using sound waves: Role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* [Internet]. 2015 Mar [cited 2015 Dec 28];11(1):57–65. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4487383&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Farré R, Rotger M, Marchal F, Peslin R, Navajas D. Assessment of bronchial reactivity

-
- by forced oscillation admittance avoids the upper airway artefact. *Eur Respir J* [Internet]. 1999;13(4):761–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10362037>
15. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary function testing in preschool children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007.
 16. Valle E. Resistência das vias aéreas : técnica da oscilação forçada. *J Pneumol*. 2002;
 17. De Assumpção MS, Gonçalves RM, Ferreira LG, Schivinski CIS. Sistema de oscilometria de impulso em pediatria: Revisão de literatura. *Medicina (Brazil)*. 2014.
 18. Czövek 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* [Internet]. 2016 Oct [cited 2019 Aug 4];71(10):907–15. Available from: <http://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2015-208182>
 19. Bates JHT, Irvin CG, Farré R, Hantos Z. Oscillation mechanics of the respiratory system. *Compr Physiol* [Internet]. 2011 [cited 2018 Dec 1];1(3):1233–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011237>
 20. Gray D, Czövek D, Smith E, Willemse L, Alberts A, Gíngl Z, et al. Respiratory impedance in healthy unsedated South African infants: Effects of maternal smoking. *Respirology* [Internet]. 2015 Apr [cited 2016 Jan 24];20(3):467–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4670479&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. 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* [Internet]. 2003;22(6):1026–41. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.03.00089403>
 22. Sly PD, Hayden MJ, Peták F, Hantos Z, Sly PD, Petak F, Hantos Z HMJ. Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1996;154(1):161–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8680673>
 23. Sly PD, Hayden MJ, Peták F, Hantos Z. Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1996;154(1):161–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8680673>
 24. Lambrecht, B. N., & Hammad, H. (2015). The immunology of asthma. *Nature immunology*, 16(1), 45.25. Fórum Internacional de Sociedades Respiratórias. O Impacto Global da Doença Respiratória. European Respiratory Society. 2017.
 26. Vasconcelos MM, Accioly LS, Leão MJCC, Lima DST, Aguiar Filho AS, Lopes Neto EPA, et al. Conceitos de asma e instrumentos de levantamentos epidemiológicos de prevalência. *Rev Port Pneumol*. 2015;
-

27. Wallace J, Denk C, Kruse L. PEER REVIEWED: Pediatric Hospitalizations for Asthma: Use of a Linked File to Separate Person-level Risk and Readmission. *Prev Chronic Dis*. 2004;
28. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 2002;
29. Busse WW, Lemanske Jr. RF. Asthma. *N Engl J Med*. 2001;
30. 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. In: *European Respiratory Journal*. 2015.
31. Gray D, Willemse L, Visagie A, Czövek D, Nduru P, Vanker A, et al. Determinants of early-life lung function in African infants. *Thorax*. 2016;
32. 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. *Clin Physiol Funct Imaging* [Internet]. 2002 Jan [cited 2016 Jan 6];22(1):64–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12003103>
33. Hall GL, Hantos Z, Petak F, Wildhaber JH, Tiller K, Burton PR, et al. Airway and respiratory tissue mechanics in normal infants. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000;162(4 Pt 1):1397–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029351>
34. Sole D, Aranda CS, Wandalsen GF. Asthma: epidemiology of disease control in Latin America - short review. *Asthma Res Pr* [Internet]. 2017/05/17. 2017;3:4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28507765>
35. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, Group I-B. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;
36. 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;
37. Roncada C, de Oliveira SG, Cidade SF. et al. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. *J Asthma*. 2016;
38. Campos HS. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteroide. *Rev Bras Pneumol Sanitária*. 2007;
39. Holgate ST. Pathogenesis of Asthma. In: *Allergy and Allergic Diseases, Second Edition*. 2009.
40. V Kumar, Jon C. Aster AA. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças. Elsevier Brasil. 2015.

-
41. Martínez Aguilar NE. [Pathogenesis, trigger and risk factors in asthma]. *Rev Alerg Mex.* 2009;
 42. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010.
 43. Diagnóstico clínico e funcional da asma brônquica. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;
 44. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte E V., Barreto ML, Rodrigues LC, et al. Rapid reduction in hospitalisations after an intervention to manage severe asthma. *Eur Respir J.* 2010;
 45. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;
 46. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;
 47. LeBlanc A, Robichaud P, Lacasse Y, Boulet LP. Quantification of asthma control: Validation of the Asthma Control Scoring System. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2007;
 48. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull [Internet].* 1997 Jan [cited 2019 Aug 9];35(1):1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9282409>
 49. Adams, N, Bestall, J, Malouf R, et al. Beclomethasone versus placebo for chronic asthma (Review). *Cochrane.* 2008;
 50. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, Östlund O, Peterson S, Sears MR, et al. Measuring asthma control: A comparison of three classification systems. *Eur Respir J.* 2010;
 51. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: An integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax.* 2000;
 52. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of Asthma with Drugs Modifying the Leukotriene Pathway. *Surv Anesthesiol.* 1999;
 53. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;
 54. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: An evidence-based approach. *Med J Aust.* 2003;
 55. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, et al. Towards clinically applicable biomarkers for asthma – An EAACI position paper . *Allergy.* 2019;
-

56. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015.
57. Hekking PP, Loza MJ, Pavlidis S, de Meulder B, Lefaudeux D, Baribaud F, et al. Pathway discovery using transcriptomic profiles in adult-onset severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;
58. Hekking PP, Loza MJ, Pavlidis S, De Meulder B, Lefaudeux D, Baribaud F, et al. Transcriptomic gene signatures associated with persistent airflow limitation in patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2017;
59. Zissler UM, Esser-Von Bieren J, Jakwerth CA, Chaker AM, Schmidt-Weber CB. Current and future biomarkers in allergic asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016.
60. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2009/06/02. 2009;180(5):388–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483109>
61. Reis AP dos, Machado JAN. Biomarcadores e imunobiológicos na asma. *Brazilian J Allergy Immunol*. 2019;
62. Almstrand AC, Ljungstrom E, Lausmaa, J. et al. Airway monitoring by collection and mass spectrometric analysis of exhaled particles. *Analytical Chemistry*. 2009.
63. Trivedi A, Hall C, Hoffman EA, Woods JC, Gierada DS. Clinical reviews in allergy and immunology Using imaging as a biomarker for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;
64. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, P. N. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;13(1):1–109.
65. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;
66. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;
67. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;
68. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;
69. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al.

-
- Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;
70. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. In: *Chest*. 2016.
 71. Castro M, Wenzel, SE. Bleecker ER. et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: A phase 2b randomised dose-ranging study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014.
 72. Pereira CAC. Espirometria. *J Pneumol* . 2002;28.
 73. Cruz AA, Fernandes AL, Pizzichini E, Fitterman J, Pereira LF, Pizzichini M, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *J Bras Pneumol* 2012. 38:S1-46.
 74. Pereira CAD. CONSENSO DE Espirometria. *J Bras Pneumol*. 2002;
 75. Burity EF, Pereira CA de C, Rizzo JÂ, Sarinho ESC, Jones MH. Efeito da terminação precoce da expiração nos parâmetros espirométricos em crianças pré-escolares saudáveis. *J Bras Pneumol*. 2011;
 76. França DC, Camargos PAM, Jones MH, Martins JA, Vieira B da SPP, Colosimo EA, et al. Prediction equations for spirometry in four- to six-year-old children. *J Pediatr* (Versão em Port. 2016;
 77. Kaminsky DA. What Does Airway Resistance Tell Us About Lung Function? *Respir Care* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2016 Jan 25];57(1):85–99. Available from: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.01411>
 78. MacLeod D, Birch M. Respiratory input impedance measurement: Forced oscillation methods. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 2001.
 79. Sly PD, Hayden MJ, Peták F, Hantos Z. Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;
 80. Bates JHT. Systems physiology of the airways in health and obstructive pulmonary disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;
 81. Melo PL. Forced oscillation technique in pulmonology practice: principles and examples of potential applications. *Pulmão RJ*. 2015;24(1):42-48.
 82. Shirai T, Kurosawa H. Clinical Application of the Forced Oscillation Technique. *Intern Med* [Internet]. 2016;55(6):559–66. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/55/6/55_55.5876/_article
 83. Johnson MK, Birch M, Carter R, et al. Measurement of physiological recovery from exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using within-breath forced oscillometry. *Thorax* 2007; 62: 299–306.
-

84. 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* [Internet]. 2017/02/17. 2017;49(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202552>
 85. Silva KKD da, Faria ACD, Lopes AJ, Melo PL de. Within-breath respiratory impedance and airway obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin (São Paulo, Brazil)* [Internet]. 2015 Jul [cited 2016 Jan 28];70(7):461–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4496751&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 86. Davidson RN, Hussain A, Saunders KB, GCA. 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.
 87. Veras TN, Pinto LA. Viabilidade da realização de espirometria em pré-escolares. *J Bras Pneumol*. 2011;
 88. World Health Organization. Growth reference data for 5-19 years. *Who Child Growth Stand*. 2013;
 89. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO Child Growth Standards and the CDC 2000 Growth Charts. *J Nutr*. 2007;
 90. Brasil. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário of da União*. 2012;
-

ANEXOS**ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA DA ESCOLA
DE MEDICINA DA PUCRS**

SIPESQ
Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 7114

Porto Alegre, 8 de novembro de 2018.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "Aplicabilidade da Técnica de Oscilações Forçadas Modificada na Avaliação da Função Pulmonar em Crianças", previamente aprovado por esta Comissão em 24/09/2018. Este projeto necessita da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

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

Pesquisador: MARCUS HERBERT JONES

Área Temática:

Versão: 6

CAAE: 54734416.2.1001.5336

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.100.553

Apresentação do Projeto:

A alta incidência de doenças pulmonares crônicas que contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade em todas as fases da vida é um desafio global. Estas doenças têm sua origem na infância, com o pulmão ainda em desenvolvimento e suscetível a uma variedade de agressões ambientais pré e pós-natais. A asma é a doença respiratória com Alta prevalência afetando mais de 300 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo e com 100 milhões de novos diagnósticos previstos até 2025. A segunda condição mais prevalente é a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

(DPOC), com uma estimativa de 210 milhões de doentes no mundo todo. Quanto a principal causa de morte em crianças menores de 5 anos, as principais responsáveis são as doenças respiratórias inferiores agudas responsável por cerca de 1,4 milhões de mortes por ano. A função pulmonar reduzida é um grande fator de risco para doença pulmonar aguda e crônica, aumentando a suscetibilidade aos problemas de saúde globais. A identificação de função pulmonar reduzida nas fases iniciais da vida é relevante a fim de desenvolver-se estratégias preventivas para grupos em maior risco de desenvolver doença respiratória como crianças e idosos. Além disso, a avaliação da função pulmonar através da espirometria auxilia no diagnóstico e tratamento de doença pulmonar em pré-escolares, escolares, adolescentes e adultos. Entretanto, a técnica da espirometria esta baseada em comando que o indivíduo deve responder, do tipo: "respirar bem fundo", "soltar todo o ar", etc, sendo assim não se aplica a sua realização em neonatos, lactentes e pessoas com

Endereço: Av. Ipiranga, 66811, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 91.619-900
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: 3.160.663

acometimento neurológico, motor ou cognitivo. Métodos não-invasivos e sensíveis não estão disponíveis, no momento, para avaliar a função pulmonar nos primeiros anos de vida. Nesse sentido, o teste de oscilações forçadas (FOT) é ideal para uso em crianças pequenas, uma vez que não necessita de manobras respiratórias complicadas e é rápido de executar. Uma criança pequena, com um tempo relativamente curto de atenção, pode ter sua função pulmonar medida com o FOT durante a respiração normal em 16 a 20 segundos. Dessa forma, neste projeto será utilizada FOT com pequenas modificações que serão descritas na metodologia.

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.

Objetivo Secundário:

Testar e validar uma nova metodologia para medir a função pulmonar em crianças com diagnóstico médico de Bronquiolite Obliterante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os procedimentos que serão realizados podem causar desconforto nasal devido ao clip 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.

Metodologia de Análise

Cementários e Considerações sobre a Pesquisa:

A justificativa está descrita na própria emenda.

Endereço: Av. Ipiranga, 8611, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 90.619-900
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: 3-180.553

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos na presente emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda ao projeto de pesquisa **APLICABILIDADE DA TÉCNICA DE OSCILAÇÕES FORÇADAS MODIFICADA NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS** proposto pelo MARCUS HERBERT JONES com número de CAAE 54734416.2.1001.5336.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1251563_E3.pdf	23/11/2018 14:50:57		Aceito
Outros	documento_unificado_projeto_pesquisa_doutorado_morgana_fernandes09_11_18.pdf	14/11/2018 11:12:03	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	projeto_emenda_3_aplicabilidade_tecnica_oscilacoes_forçadas_modificada_avaliao_funcional_pulmonar_crianças_asm_a_grave_resistente_tratamento.pdf	14/11/2018 11:11:01	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Cronograma	cronograma_emenda_3.pdf	14/11/2018 11:10:12	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	curriculo_do_sistema_curriculos_lattes_morgana_thais_carolo_fernandes_emenda_3.pdf	14/11/2018 11:09:47	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	emenda.pdf	14/11/2018 11:08:55	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Encaminhamento_2_com_pendencia.pdf	12/09/2018 14:00:30	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Aplicabilidade_Tecnica_Oscilacoes_Forçadas_Crianças.pdf	12/09/2018 13:48:11	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Sistema_Curriculos_Lattes_Cintia_Barras.pdf	12/09/2018 13:41:15	MARCUS HERBERT JONES	Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 66811, prédio 50, sala 703
 Bairro: Partenon CEP: 90.619-000
 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 do Parecer: 3.160.553

Cronograma	Cronograma.pdf	12/09/2018 13:39:05	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PUCRS_termo_consentimento_pais_e_responsaveis_ANEXO2_corrigido.docx	17/05/2017 15:20:22	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PUCRS_termo_consentimento_Adultos ANEXO_4_corrigido.docx	17/05/2017 15:20:08	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	VITORIA_carta_cghefe_servico.pdf	17/05/2017 14:51:27	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	VITORIA_termo_assentimento_ANEXO 3.docx	17/05/2017 14:50:50	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	VITORIA_termo_consentimento_Pais_e _Responsaveis_ANEXO_2_1.docx	17/05/2017 14:50:25	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	VITORIA_PUCRS termo consentiment o_Adultos_ANEXO_4_1.docx	17/05/2017 14:50:00	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	puors_Carta_Resposta_Pendencia_Eme ndia_1_parecer_20410896_editavel.docx	17/05/2017 14:48:08	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	PUCRS_carta_resposta_pendencia_Mar cusJones.pdf	17/05/2017 14:45:49	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	PUCRS_Carta_emenda_CEP_0404201 7.pdf	19/04/2017 10:43:45	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PUCRS_termo_consentimento_pais_e_r esponsaveis_ANEXO2.pdf	04/04/2017 16:53:02	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PUCRS_termo_consentimento_Adultos ANEXO_4.docx	04/04/2017 16:49:32	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PUCRS_termo_consentimento_Adultos ANEXO_4.pdf	04/04/2017 16:49:21	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PUCRS_termo_consentimento_pais_e_r esponsaveis_ANEXO2.docx	04/04/2017 16:48:40	MARCUS HERBERT JONES	Aceito

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-000

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 do Parecer: 3.193.663

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PUCRS_termo_assentimento_ANEXOS.pdf	04/04/2017 16:44:38	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PUCRS_termo_assentimento_ANEXOS.docx	04/04/2017 16:44:21	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	PUCRS_STFOT_cartaApresentacao_E menda_ADULTOSeVITORIA_4Abril2017_1.pdf	04/04/2017 16:43:22	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	PUCRS_STFOT_cartaApresentacao_E menda_ADULTOSeVITORIA_4Abril2017_1.docx	04/04/2017 16:42:54	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PUCRS_Protocolo_PesquisaMODIFICA DO_2017_ADULTOS_4abril2017.pdf	04/04/2017 16:41:32	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PUCRS_Protocolo_PesquisaMODIFICA DO_2017_ADULTOS_4abril2017.docx	04/04/2017 16:41:07	MARCUS HERBERT JONES	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
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_anexo2.docx	03/05/2016 17:14:57	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_anexo1.docx	03/05/2016 17:14:20	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_anexo1.docx	03/05/2016 17:13:51	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Documento_Unificado_do_ProjetodePes quisa.pdf	01/04/2016 09:18:08	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Carta_de_Aprovacao_da_Comissao_Cie ntifica.pdf	01/04/2016 09:17:10	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Questionario.pdf	01/04/2016 08:52:00	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Assentimento.pdf	01/04/2016 08:51:41	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
TCLE / Termos de	Termo_Consentimento.pdf	01/04/2016	MARCUS HERBERT	Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 66811, prédio 50, sala 703
 Bairro: Partenon CEP: 91.519-900
 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: 3.180.553

Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Consentimento.pdf	08:51:26	JONES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Pesquisa.docx	31/03/2016 13:45:40	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Termo_Compr_Util_dados.pdf	31/03/2016 13:45:20	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Carta_chefe_EmergenciaPUCRS.pdf	31/03/2016 13:31:35	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Carta_chefe_Serv_PedPUCRS.pdf	31/03/2016 13:30:55	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Carta_chefe_servico_NEOPUCRS.pdf	31/03/2016 13:30:12	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Carta_chefe_VilaFatima.pdf	31/03/2016 13:28:54	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Outros	Link_lattes.docx	31/03/2016 13:28:27	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Orçamento	Orçamento.pdf	31/03/2016 13:28:01	MARCUS HERBERT JONES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	31/03/2016 13:27:20	MARCUS HERBERT JONES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 21 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Denise Cantarelli Machado
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Ipiranga, 66811, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 90.619-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

APÊNDICES

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DA COLETA DE DADOS

PRONTUÁRIO HSL:



STUDY ID:

Nome do entrevistador:

Nome realizou FOT:

Paciente já realizou ESPIROMETRIA?
Onde? Data? Tem resultado, sim pegar cópia.

FICHA CLÍNICA PEDIÁTRICA FOT

IDENTIFICAÇÃO

Nome completo: _____

Sexo: _____ Estatura(cm): _____ Peso(kg): _____

Nome do Responsável: _____ Cor da Pele (autodeclarada): _____

Escolaridade _____ (concluída): _____ Paciente: _____
Pai: _____ Mãe: _____

Telefones: () _____ () _____

Endereço: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Data da Entrevista: ____/____/____

HISTÓRICO CLÍNICO

HISTÓRICO DE SAÚDE RECENTE

Nos últimos 30 dias teve: tosse ☐ febre ☐ sibilância ☐ coriza ☐Nos últimos 30 dias usou: corticoide oral ☐ antibiótico ☐ salbutamol ☐Alguma vez na vida seu filho (a) teve chiado no peito (tipo miado de gato ou apito)? sim ☐ não ☐

Alguma vez na vida algum médico disse que seu filho (a) tinha asma/bronquite? sim ☐ não ☐

Alguma vez na vida seu filho (a) usou bombinha? sim ☐ não ☐

Nos últimos 12 meses teve: chiado no peito ☐ infecção respiratória ☐ rinite ☐

Nos últimos 12 meses usou alguma medicação para asma? sim ☐ não ☐

HISTÓRICO DE SAÚDE

Seu filho (a) tem algum problema de saúde crônico? sim ☐ não ☐

Qual? _____

Com quantas semanas de gestação seu filho (a) nasceu? _____ Peso

(g): _____

Teve intercorrências ao nascer? sim ☐ não ☐

Qual? _____ Preciso ventilação mecânica? sim ☐ não ☐

Seu filho mamou **somente** no peito até quantos meses? _____

Seu filho mamou no peito até quantos meses? _____

Alguém fuma na casa? sim ☐ não ☐ A mãe fumou na gestação? sim ☐ não ☐

Há algum familiar (pais ou irmãos) com: asma ☐ rinite ☐ alergia ☐

PACIENTES COM ASMA E EM USO DE PROFILAXIA

Adesão ao tratamento: ☐ Quase nunca esqueço de usar

☐ Esqueço às vezes

☐ Esqueço frequentemente

☐ Quase nunca uso

Quais medicamentos seu filho(a) usa para profilaxia da asma?

Medicamento: _____ Dose: _____ Jatos: _____ Quantas vezes por dia: _____ Tempo de uso (meses): _____

Medicamento: _____ Dose: _____ Jatos: _____ Quantas vezes por dia: _____ Tempo de uso (meses): _____

Medicamento: _____ Dose: _____ Jatos: _____ Quantas vezes por dia: _____ Tempo de uso (meses): _____

Última consulta com médico sobre asma: (mês e ano) _____

NOS ÚLTIMOS 12 MESES:

Apêndices

Número de crises de asma: _____ Número de visitas à emergência: _____

Número de prescrições de corticoide sistêmico: ____ Número de vezes que necessitou de oxigênio: ____

Número de hospitalizações por asma: _____

FOT

Data e Hora	Número de curvas	FR e Ausculta	Observações
Pré-BD	Espectral		
	Temporal		
Pós-BD	Espectral		
	Temporal		
Data e Hora	Número de curvas	FR e Ausculta	Observações
Pré-BD	Espectral		
	Temporal		
Pós-BD	Espectral		
	Temporal		

Data e Hora	Número de curvas	FR e Ausculta	Observações
Pré-BD	Espectral		
	Temporal		
Pós-BD	Espectral		
	Temporal		

Data e Hora	Número de curvas	FR e Ausculta	Observações
Pré-BD	Espectral		
	Temporal		
Pós-BD	Espectral		
	Temporal		

Atenção: Não se esqueça de coletar as assinaturas do responsável e do participante no TCLE e TALE.

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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 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 repedido 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 repedido diariamente até a alta hospitalar.

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.

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: _____

APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE 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 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 realizando 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 repedido 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 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 D – ARTIGO ORIGINAL**Acurácia das Medidas de Impedância Respiratória para o Diagnóstico de Asma**

Morgana Thaís Carollo Fernandes, Ingrid Rodrigues Fernandes¹, Frederico Orlando Friedrich¹, Marcus Herbert Jones²

Centro Infant - Instituto de Pesquisas Biomédicas – PUCRS

¹Pós-graduando, Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

² Doutor em Pediatria e Saúde da Criança pela PUCRS. Pesquisador de Pós-Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS.

Autor para correspondência: Prof. Marcus Herbert Jones. Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB) – Centro Infant. Av. Ipiranga, 6690, 2º andar, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. CEP 90610-000. Telefone/fax: 51 3320-3000 (2221). E-mail: mhjones@pucrs.br

RESUMO

Introdução: Biomarcadores confiáveis e bem definidos são necessários e contribuem na identificação de fenótipos e endotipos de asma. Nesse contexto, a técnica de oscilações forçadas pode ser um método promissor para identificar biomarcadores sensíveis e clinicamente aplicáveis para o diagnóstico e seguimento da doença. **Objetivo:** evidenciar parâmetros da técnica de oscilações forçadas que possam ser utilizados como biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento da asma. **Métodos:** estudo transversal. Amostra composta por asmáticos e controles saudáveis, entre 3 e 17 anos de idade, recrutados no Hospital São Lucas da PUCRS. Antropometria, história clínica e medidas da impedância respiratória foram obtidas. **Resultados:** Foram recrutados 101 indivíduos (61 do sexo masculino), sendo 38 portadores de asma (grupo Asma) e 63 controles sadios (grupo Controle). Nas medidas espectrais pré broncodilatador observou-se que todas as variáveis apresentam diferenças significativas ($p < 0,001$), com resistência mais alta e a reatância mais baixa no grupo asma. Na análise *within-breath* as medidas realizadas antes da administração do broncodilatador tiveram diferenças significativas entre os dois grupos, com $p \leq 0,001$ em todas as comparações exceto na diferença entre a resistência média da inspiração e a expiração. A acurácia das medidas de resistência para asma foi de 0,94 para ReE, 0,89 para ReI e 0,76 para ReE-ReI e para reatância foi de 0,91 para XeE, 0,91 para XeI e 0,79 para XeE-XeI. **Conclusões:** os dados obtidos sugerem que as medidas de FOT *within-breath* tem excelente poder discriminatório para asma em crianças e adolescentes.

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

ABSTRACT

Background: Reliable and well-defined biomarkers are necessary and contribute to the identification of asthma phenotypes and endotypes. In this context, the forced oscillation technique may be a promising method for identifying sensitive and clinically applicable biomarkers for disease diagnosis and follow-up. **Objective:** To identify parameters of the forced oscillation technique that can be used as biomarkers for the diagnosis and monitoring of asthma. **Methods:** cross-sectional study. Sample consisting of asthmatics and healthy controls, aged 3 to 17 years, recruited at the São Lucas Hospital of PUCRS. Anthropometry, clinical history and respiratory impedance measurements were obtained. **Results:** A total of 101 individuals (61 males) were recruited, 38 with asthma (Asthma group) and 63 healthy controls (Control group). Pre-bronchodilator spectral measurements showed that all variables showed significant differences ($p < 0.001$), with higher resistance and lower reactance in the asthma group. In the within-breath analysis, measurements taken before bronchodilator administration had significant differences between the two groups, with $p \leq 0.001$ in all comparisons except for difference between mean inspiratory resistance and expiratory. The accuracy of resistance measures for asthma was 0.94 for ReE, 0.89 for ReI and 0.76 for ReE-ReI and for reactance was 0.91 for XeE, 0.91 for XeI and 0.79 for XeE-XeI. **Conclusions:** The data obtained suggest that within-breath FOT measurements have excellent discriminatory power for asthma in children and adolescents.

Key Words: *Forced Oscillation Technique, Respiratory Function Tests, Respiratory Mechanics, Child, Asthma.*

INTRODUÇÃO

Detectar alterações das vias aéreas é muito importante para o manejo e diagnóstico de crianças asmáticas (1). Essas modificações respiratórias geralmente são evidenciadas por meio de testes espirométricos e tem alta dependência da cooperação por parte do paciente (2).

As doenças respiratórias obstrutivas se manifestam com alterações mecânicas e geralmente são avaliadas por meio de espirometria e pletismografia (3). Em crianças, uma das alternativas é utilizar a técnica de oscilação forçada (FOT) para estimar a impedância respiratória, contudo, sua utilidade clínica ainda não foi bem estabelecida (4).

Uma característica interessante dessa técnica é a sua facilidade de obtenção mesmo em pré-escolares, e a possibilidade de analisar aspectos da mecânica respiratória que são invisíveis nas manobras forçadas. Além das medidas espectrais, também há a possibilidade de examinar anormalidades da mecânica pulmonar dentro do ciclo respiratório (*Within-Breath*). Recentemente, estudos evidenciaram boa aplicabilidade e poder discriminativo das medidas *Within-Breath* da FOT em pacientes com distúrbio de sono, idosos e crianças (5–8).

A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) indica que são necessários biomarcadores diferenciados, não invasivos e de simples aplicação, com boa confiabilidade e validade (9). Para a adoção eficiente e custo-efetivo de opções de tratamento direcionadas à prática clínica diária, biomarcadores confiáveis e bem definidos contribuem na identificação fenótipos e endotipos de asma com maior probabilidade de resposta (10).

Nesse cenário, considerando a FOT como um método promissor na monitorização e diagnóstico de doenças respiratórias em crianças (1), o objetivo foi evidenciar parâmetros da técnica de oscilações forçadas que possam ser utilizados como biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento da asma.

METODOLOGIA

Recrutamento

Foram incluídos participantes com diagnóstico médico de asma acompanhados no Hospital São Lucas da PUCRS. O grupo controle foi constituído de indivíduos que estiveram em consulta ambulatorial por motivos não respiratórios. Excluíram-se sujeitos com testes de função pulmonar sem critérios mínimos de aceitabilidade, pouca colaboração ou resultados não reprodutíveis, portadores de doenças respiratórias crônicas além da asma e fumantes, assim

como, infecção respiratória inferior recente (nos controles). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição de ensino sob parecer nº: 3.100.553 e o consentimento informado foi obtido de todos os participantes e seus responsáveis.

Dados Clínicos

Dados demográficos e clínicos, envolvendo idade, sexo, altura, história clínica geral e respiratória (sibilos e/ou tosse e/ou coriza e/ou febre, uso de broncodilatador, corticoide e/ou antibióticos) foram coletados.

Medidas da Impedância Respiratória (FOT)

Para avaliação da impedância do sistema respiratório (Zrs), utilizou-se um protótipo desenvolvido especificamente para esse estudo por pesquisadores da Universidade de SZEGED na Hungria de acordo com as diretrizes da *European Respiratory Society* (15).

Duas medidas FOT foram realizadas nos sujeitos do estudo com respiração em volume corrente. Inicialmente, a Zrs foi avaliada nas frequências múltiplas de 6-32Hz por 20 segundos (fase Espectral). Essas medidas foram feitas até a obtenção de três espectros reprodutíveis. Após, avaliamos a Zrs por meio de uma frequência única de 10Hz (fase *Within-Breath*), com registro de três medidas de respiração regulares.

Análise Estatística

As principais variáveis do estudo foram avaliadas por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. As variáveis com distribuição normal foram expressas em média e desvio-padrão, enquanto os dados assimétricos em mediana e intervalo interquartil. Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta. As análises estatísticas foram realizadas no ambiente de computação R. O teste *U de Mann-Whitney* e/ou *Kruskal-Wallis* foi realizado para confirmar diferença estatística significativa entre os grupos do estudo. Uma análise de covariância (ANCOVA) foi realizada para ajustar diferenças estatística entre os grupos para variável estatura. A curva de características de operação do receptor (ROC) foi realizada para verificar variáveis com maior poder discriminativo entre os grupos do estudo.

Uma análise multivariada dos dados de função pulmonar foi conduzida usando análise de componentes principais (PCA). O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

Amostra estudada

Foram recrutados 101 indivíduos (61 do sexo masculino), sendo 38 portadores de asma (grupo Asma) e 63 controles sadios (grupo Controle). A mediana, mínimo e máximo da idade e da altura foram de 8,7anos (3,9 a 17,9) e 1,31m (0,98 a 1,61m) no grupo Asma e 11,2 anos (5,7 a 16 anos) e 1,46m (1,16 a 1,8m) no grupo Controle. No grupo Asma, 22 indivíduos recebiam tratamento profilático com corticoide inalatório (CI) e 16 com associação de corticoide inalatório e broncodilatador de longa duração (LABA). Todos os pacientes estavam assintomáticos (tosse, febre, sibilância e coriza) no dia do exame.

FOT espectral

Os dados de FOT espectral pré e pós broncodilatador estão apresentados na tabela 1. Nas medidas pré broncodilatador observa-se que todas as variáveis apresentam diferenças significativas, com resistência mais alta e a reatância mais baixa (negativa). Estas diferenças entre os grupos são reduzidas após a administração de broncodilatador, mas continuam estatisticamente significativas. Após ajuste para diferenças em estatura com ANCOVA todas as variáveis selecionadas mantem diferenças significativas entre os grupos Controle e Asma exceto a complacência (C).

Tabela 1. Comparação dos resultados da impedância do sistema respiratório por meio da técnica de FOT (espectral) pré e pós broncodilatador no grupo controle e asmático.

Variáveis	Controles (n=63)	Asmáticos (n=38)	P
Pré			
Broncodilatador			
R6	4,544±1,104	8,102±1,982	<0,001*
R8	4,418±1,048	7,698±1,737	<0,001*
R10	4,370±1,053	7,473±1,627	<0,001*
X6	-1,072±0,566	-2,958±1,451	<0,001*
X8	-0,633±0,433	-2,487±1,415	<0,001*
X10	-0,289±0,428	-2,081±1,402	<0,001*
R	4,374±0,937	6,617±1,380	<0,001*
C	0,020±0,024	0,010±0,007	<0,001*
L	0,008±0,003	0,005±0,004	<0,001*
Fres	13,142±4,332	21,804±5,673	<0,001*
Pós			
Broncodilatador			
R6	3,770±1,253	6,302±1,737	0,001*
R8	3,730±1,265	6,041±1,575	0,001*
R10	3,666±1,165	5,830±1,444	0,001*
X6	-0,780±0,675	-2,035±1,046	0,001*
X8	-0,344±0,533	-1,485±1,035	0,001*
X10	0,010±0,611	-1,158±0,980	0,001*
R	3,922±0,952	5,437±1,248	0,002*
C	0,037±0,028	0,015±0,015	0,001*
L	0,011±0,003	0,007±0,003	0,005*
Fres	9,795±4,099	17,462±5,692	0,001*

R6=resistência em 6Hz; R8= resistência em 8Hz; R10= resistência em 10Hz; X6= reatância em 6 Hz; X8= reatância em 8Hz, X10= reatância em 10Hz; R= resistência média geral; C= complacência; L= Inertância; Fres= Frequência de ressonância. Variáveis contínuas apresentadas em média/desvio-padrão. *p<0,05 Teste de Mann-Whitney.

FOT *within-breath*

As variáveis derivadas da análise *within-breath* estão apresentadas na tabela 2. Observa-se que nas medidas realizadas antes da administração de broncodilatador as diferenças são significativas, com $p \leq 0,001$ em todas as comparações exceto na diferença entre a resistência média da inspiração e a expiração (dRmean).

Nas medidas FOT *within-breath* feitas após broncodilatador percebe-se uma grande redução das diferenças entre os dois grupos nas comparações ajustadas pela estatura. Todas as medidas de resistência deixam de ter significância estatística após broncodilatador, mas as medidas de reatância mais sensíveis como XeE, XeI, XmeanE, XmeanI e Xmean mantem valores significativamente mais baixos no grupo asma em comparação com controle.

Tabela 2. Variáveis da FOT *within-breath* pré e pós broncodilatador nos grupos Controle e Asma.

Variáveis	Controle (n=61)	Asma (n=38)	<i>P</i>	<i>P</i> ajustado
Pré Broncodilatador				
ReE	3,697±0,807	6,821±1,338	<0,001*	<0,001*
ReI	3,400±0,770	5,741±1,241	<0,001*	<0,001*
ReE-ReI	0,297±0,356	1,069±0,746	<0,001*	<0,001*
dRe	2,326±1,148	4,201±2,580	<0,001*	<0,001*
dRi	1,523±0,657	2,868±2,455	<0,001*	<0,001*
RmeanE	4,595±1,114	8,028±1,789	<0,001*	<0,001*
RmeanI	3,933±0,870	6,822±1,849	<0,001*	<0,001*
dRmean	0,662±0,452	1,003±1,097	0,120	0,228
Rmean	4,301±0,988	7,646±1,719	<0,001*	<0,001*
XeE	0,125±0,377	-1,758±2,144	<0,001*	<0,001*
XeI	-0,112±0,405	-1,483±0,856	<0,001*	<0,001*
XeE-XeI	0,237±0,255	-0,354±1,536	0,004*	0,001*
dXe	1,072±0,660	2,870±2,657	<0,001*	<0,001*
dXi	0,930±0,441	2,046±2,215	<0,001*	0,001*
XmeanE	-0,253±0,516	-2,198±2,068	<0,001*	<0,001*
XmeanI	-0,249±0,387	-1,977±1,350	<0,001*	<0,001*
dXmean	-0,004±0,253	-0,477±0,975	<0,001*	<0,001*
Xmean	-0,252±0,440	-2,143±1,698	<0,001*	<0,001*
Pós Broncodilatador				
ReE	3,292±1,250	4,913±1,065	0,001*	0,087
ReI	2,988±1,214	3,906±0,880	0,022*	0,588
ReE-ReI	0,303±0,828	1,007±0,559	0,014*	0,069
dRe	2,694±1,138	4,052±2,696	0,223	0,423
dRi	1,960± 0,945	2,141±1,069	0,755	0,747
RmeanE	4,103±1,373	6,501±2,029	0,001*	0,072
RmeanI	3,510±1,162	5,184±1,483	0,002*	0,202
dRmean	0,593± 0,446	1,317±1,093	0,031*	0,089
Rmean	3,852±1,260	5,957±1,744	0,001*	0,094
XeE	0,266± 0,525	-0,549±0,831	0,003*	0,044*
XeI	0,162±0,401	-0,748±0,663	<0,001*	0,010*
XeE-XeI	0,104±0,376	0,198±0,461	0,558	0,951
dXe	1,299±0,750	2,381±1,988	0,056	0,261
dXi	1,221±0,925	1,393±0,835	0,389	0,842
XmeanE	-0,012±0,502	-1,504±1,486	<0,001*	0,025*
XmeanI	0,006±0,473	-1,017±0,976	0,001*	0,046*
dXmean	-0,017±0,223	-0,487± 0,814	0,031*	0,080
Xmean	-0,015±0,485	-1,302±1,244	<0,001*	0,028*

ReE: resistência ao final da expiração; ReI: resistência ao final da inspiração; ReE-ReI: delta entre resistência expiratória final e a resistência inspiratória final; dRe: variação resistência expiratória; dRi: variação da resistência inspiratória; RmeanE: resistência média expiratória; RmeanI: resistência média inspiratória; dRmean: variação da resistência média; Rmean: resistência média; XeE: reatância ao final da expiração; XeI: reatância ao final da inspiração; XeE-XeI: delta entre reatância expiratória final e a reatância inspiratória final; dXe: variação reatância expiratória; dXi: variação da

reatância inspiratória; XmeanE: reatância média expiratória; XmeanI: reatância média inspiratória; dXmean: variação da reatância média; Xmean: reatância média. $p < 0,05^*$, Teste Mann-Whitney; p ajustado= medidas da impedância ajustadas para estatura por análise de covariância (ANCOVA).

Efeito do Tratamento Farmacológico

Para explorar o efeito do tratamento nas medidas de impedância, realizamos análises estratificadas por tratamento profilático recebido pelos indivíduos da amostra. A figura 1 ilustra os resultados derivados da análise *within-breath* pré broncodilatador nos grupos Controle e Asma, sendo que o grupo Asma está estratificado em indivíduos que recebem corticóide inalatório (CI) e os que recebem a associação de corticóide inalatório e beta adrenérgico de longa duração (CI+LABA).

Observamos que os 22 indivíduos que recebem CI apresentam valores mais altos de resistência e mais negativos de reatância. Na comparação com o grupo Controle, o subgrupo CI tem valores significativamente diferentes em todas as comparações. Os 16 indivíduos que recebem CI+LABA tem valores intermediários e apresentam diferença significativa com o grupo Controle em ReE, ReI, XeI e ReE-ReI. Importante notar que também se detectam diferenças significativas entre o subgrupo CI e o subgrupo CI+LABA nas variáveis ReE, ReI e ReE-ReI.

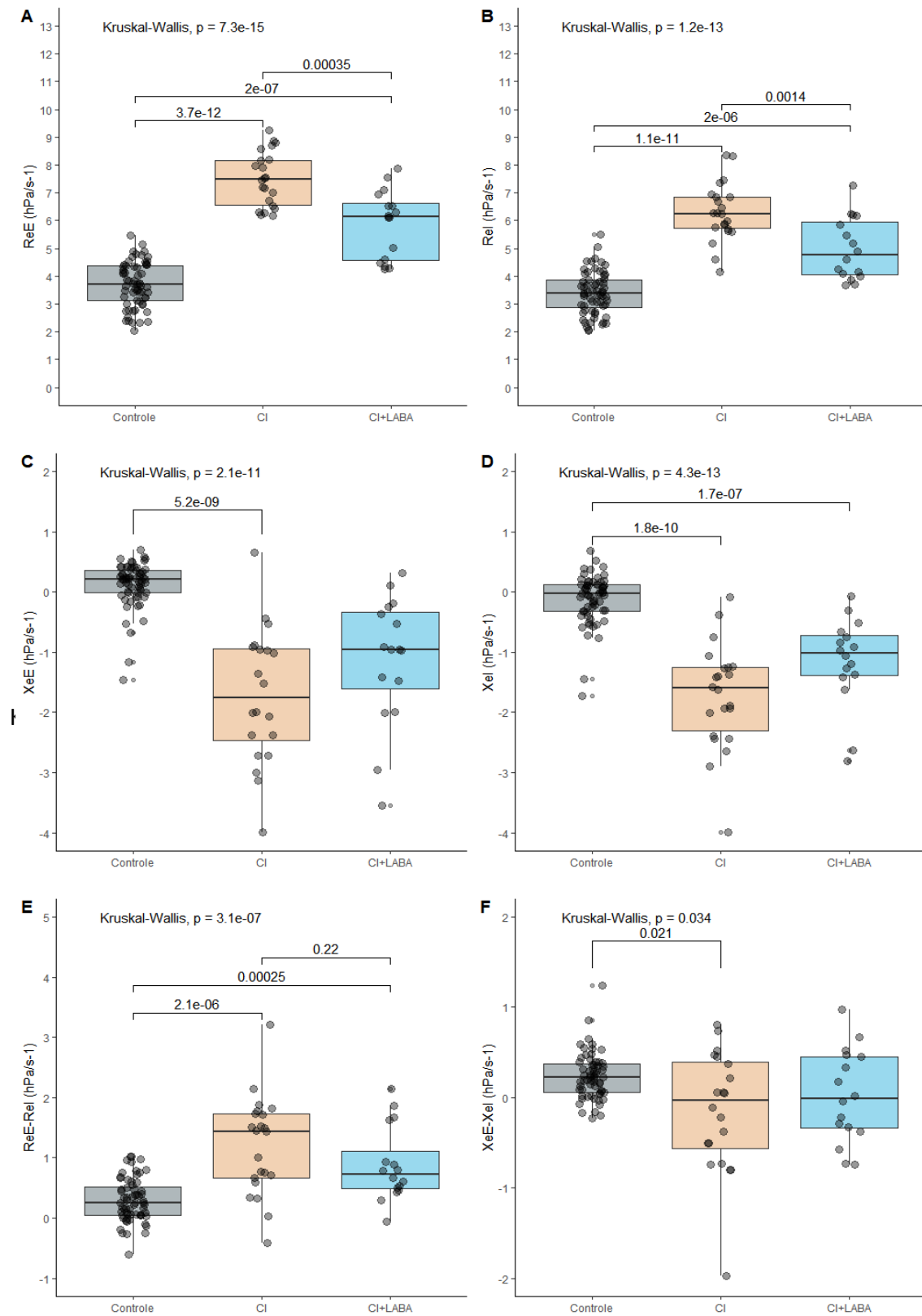


Figura 1. Variáveis FOT *within-breath*: comparações entre grupo Controle e grupo Asma estratificado por tratamento profilático recebido.

Legenda: ReE: resistência ao final da expiração (**Fig. 1A**); Rel: resistência ao final da inspiração (**Fig. 1B**); XeE: reatância ao final da expiração (**Fig. 1C**); XeI: reatância ao final da inspiração (**Fig. 1D**); ReE-Rel: delta entre resistência expiratória final e a resistência inspiratória final (**Fig. 1E**); XeE-XeI: delta entre reatância expiratória final e a reatância inspiratória final (**Fig. 1F**).

Acurácia das Variáveis de FOT em Identificar Crianças com Asma

Entre as variáveis analisadas, as que tiveram maior poder discriminatório foram as derivadas do FOT *within-breath*. Na figura 2A estão apresentadas as variáveis que descrevem a oscilação da resistência, no final da expiração (ReE), no final da inspiração (ReI) e a diferença na resistência entre expiração e inspiração (ReE-ReI). A acurácia foi de 0,94 para ReE, 0,89 para ReI e 0,76 para ReE-ReI. A figura 2B estão representadas as curvas ROC das variáveis de reatância no final da expiração (XeE), final da inspiração (XeI) e a diferença na reatância entre expiração e inspiração (XeE-XeI).

A acurácia das medidas de reatância foi de 0,91 para XeE, 0,91 para XeI e 0,79 para XeE-XeI. A correção das estimativas de acurácia, sensibilidade, especificidade e área sob a curva por confundidores na curva ROC não modificou significativamente os resultados e está apresentado resumidamente no suplemento ao final desse artigo.

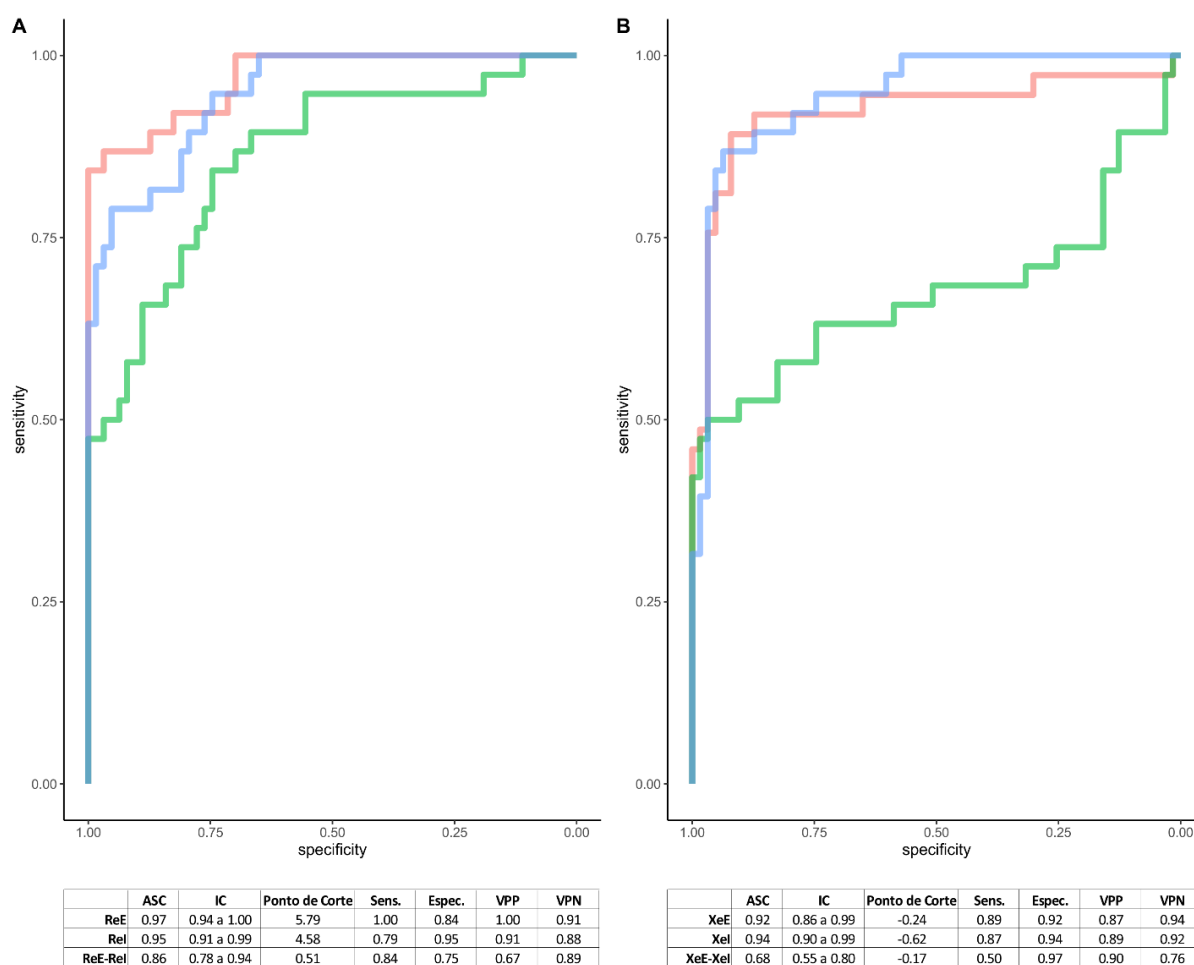


Figura 2: Curva de Características de Operação do Receptor (ROC) para medidas de reatância em um modelo de análise *Within-Breath*, $p < 0,05$.

Legenda: ReE: resistência ao final da expiração (Fig. 2A, linha vermelha); ReI: resistência ao final da inspiração (Fig. 2A, linha azul); ReE-ReI: delta entre resistência expiratória final e a resistência inspiratória final (Fig. 2A, linha verde); XeE: reatância ao final da expiração (Fig. 2B, linha vermelha); XeI: reatância ao final da inspiração (Fig. 2B, linha azul); XeE-XeI: delta entre reatância expiratória final e a reatância inspiratória final (Fig. 2B, linha verde). ASC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

DISCUSSÃO

Neste estudo demonstramos que variáveis derivadas da técnica de oscilações forçadas tem um excelente poder de discriminação para asma em crianças. Especificamente, as medidas obtidas com *within-breath* FOT como ReE, ReI, XeE e XeI mostraram excelente capacidade discriminativa para asma com área sob a curva de 0,94 a 0,97. Esta performance foi superior à descrita em outros estudos de função pulmonar que utilizaram a técnica de oscilometria espectral e espirometria em crianças com asma (11,12).

A asma é uma enfermidade pobremente delimitada do ponto de vista de definição clínica, epidemiológica e laboratorial (13,14). Há uma grande necessidade de biomarcadores que aperfeiçoem os atuais métodos diagnósticos, baseados quase que exclusivamente em dados clínicos (15,16). Os achados deste estudo, que utilizou técnicas modificadas de FOT, sugerem que medidas de impedância podem ser úteis no diagnóstico de asma pela alta sensibilidade e especificidade demonstradas.

Estudos de impedância respiratória em doenças respiratórias tem mostrado que, em geral, estas medidas oferecem uma descrição complementar à espirometria (12,17). Entretanto, vários estudos com FOT não detectaram diferenças significativas entre crianças com asma e controles sadios (18–20). Uma potencial explicação para esta performance limitada é que a FOT espectral expressa a média combinada (inspiratória e expiratória) das medidas de impedância respiratória. Durante o ciclo respiratório ocorre turbulência nas vias aéreas, particularmente nos picos inspiratórios e expiratórios. Esta turbulência aumenta consideravelmente a resistência e a reatância respiratória de modo que as medidas são muito influenciadas pelos fluxos ventilatórios adotados pelos sujeitos (com e sem doença respiratória) durante o exame. Nas medidas de impedância *within-breath*, pode-se separar inspiração e expiração ou isolar os pontos onde não há fluxo de ar, i.e., ao final da inspiração e ao final da expiração. Nestes momentos, a medida de resistência e de reatância não estão sendo influenciados pela turbulência do fluxo de ar e, portanto, são mais representativas da mecânica respiratória. Outra causa de variabilidade nas medidas de resistência é a instabilidade da capacidade residual funcional, especialmente em crianças pequenas.

A observação de que medidas de impedância *within-breath* poderiam ter alto poder discriminatório para crianças com asma foi feita pela primeira vez no estudo de Czovek et al em 2016 (21). Neste estudo, os autores observaram que as medidas de resistência tinham excelente sensibilidade e especificidade para sibilância em crianças de 3 a 6 anos com ASC de

até 0,95. No nosso estudo, as diferenças na resistência (ReE, ReI e ReE-ReI, RmeanE, RmeanI) entre controles saudáveis e asmáticos também são acentuadas, mesmo tendo incluído indivíduos de até 17 anos. Isto sugere que o aumento da resistência é uma característica persistente, detectável da infância à adolescência. Também observamos uma redução na resistência e reatância menos negativa após administração de broncodilatador, tanto nas medidas espectrais como *within-breath*, o que também apoia a confiabilidade dos dados obtidos. Entretanto algumas medidas se mantêm alteradas no grupo Asma mesmo após broncodilatador, especificamente as espectrais em 6, 8 e 10Hz e as medidas de reatância média inspiratória e expiratória. A reatância parece expressar heterogeneidade da ventilação e neste caso, pode ser interpretado como um marcador da presença de doença das vias aéreas que persiste mesmo após a redução da resistência (22,23).

Outro achado importante foi a detecção de um efeito do tratamento com LABA na impedância respiratória, especificamente na resistência no final da expiração. Asmáticos que recebiam LABA tiveram valores mais baixos de resistência e menos negativos de reatância, ou seja, resultados intermediários entre o subgrupo CI e o grupo Controle. É importante ressaltar que os asmáticos realizaram os testes de função pulmonar sem suspender o tratamento com CI e CI+LABA, o que agrega valor aos resultados encontrados. Esta observação de diferenças entre tratamento farmacológico pode indicar tanto um efeito residual do LABA como um melhor controle da asma em decorrência da associação CI+LABA. O fato de detectarmos diferenças entre asmáticos assintomáticos que recebem CI com ou sem LABA foi inesperado, particularmente pelo pequeno número de indivíduos. Esta observação é muito promissora pois sugere que a FOT tem sensibilidade para detectar efeitos pequenos na mecânica respiratória. Nos indivíduos que recebiam apenas CI, a medida da ReE teria sensibilidade e especificidade perfeitas (ASC=1) usando o ponto de corte proposto de 5,79 HPa/s⁻¹. Como se vê na figura 1A, todos os 22 indivíduos do subgrupo CI e 10 do subgrupo CI+LABA estão com ReE acima do ponto de corte.

Limitações

Este estudo apresenta limitações que merecem discussão. Em decorrência do recrutamento por conveniência, ocorreu uma disparidade de estatura e idade entre os grupos. Esta diferença foi minimizada com a introdução de análise de covariância, ajustando para estatura todas as comparações, assim como do ajuste da curva ROC para confundidores. Estes ajustes modificaram minimamente os resultados obtidos e não alteraram as conclusões do

estudo. Também faltam informações sobre o controle da asma nos indivíduos examinados já que há estudos correlacionando a reatância e a resistência no período intercrise ao controle da asma e risco de exacerbações em crianças (24,25).

Os pontos fortes deste estudo são o grande número de indivíduos, que permite análises de subgrupos por tratamento e o fato de o recrutamento ter sido feito em um centro acadêmico, com critérios uniformes e bem estabelecidos para o diagnóstico e tratamento farmacológico da asma em crianças e adolescentes. Em oposição aos estudos em que asma é autodeclarada, o acompanhamento dos pacientes por especialistas reduz consideravelmente a possibilidade de classificação errônea dos indivíduos.

CONCLUSÕES

Em conclusão, os dados obtidos sugerem que as medidas de FOT *within-breath* tem excelente poder discriminatório para asma em crianças e adolescentes. A medida da impedância pode ajudar no diagnóstico de asma e também avaliar o efeito do tratamento na função pulmonar, podendo ser utilizada isoladamente ou como método complementar à espirometria. Na nossa amostra as medidas de resistência foram as que tiveram melhor performance de discriminação. Estes resultados, se confirmados em outros estudos, podem ter importante impacto no diagnóstico de asma e na sua diferenciação de outras enfermidades obstrutivas.

Suplemento 1. Curva de Características de Operação do Receptor (ROC) ajustada por estatura (confundidor).

	Ponto de corte	Acurácia	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
ReE	2.157	0.941	0.842	1.000	1.000	0.913
ReI	1.370	0.881	0.816	0.921	0.861	0.892
XeE	-1.093	0.900	0.865	0.921	0.865	0.921
XeI	-1.335	0.881	0.763	0.952	0.906	0.870
R6	1.371	0.901	0.868	0.921	0.868	0.921
X6	-0.990	0.842	0.789	0.873	0.789	0.873
R8	1.877	0.911	0.789	0.984	0.968	0.886
X8	-1.404	0.871	0.816	0.905	0.838	0.891
R10	1.760	0.901	0.763	0.984	0.967	0.873
X10	-1.672	0.891	0.789	0.952	0.909	0.882

Legenda: ReE: resistência ao final da expiração; ReI: resistência ao final da inspiração; XeE: reatância ao final da expiração; XeI: reatância ao final da inspiração; R6: resistência 6Hz; X6: reatância 6Hz; R8: resistência 8Hz; X8: reatância 8Hz; R10: resistência 10Hz; X10: reatância 10Hz.

REFERÊNCIAS

1. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 15;175(12):1304–45.
 2. Silva KKD da, Faria ACD, Lopes AJ, Melo PL de. Within-breath respiratory impedance and airway obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin (São Paulo, Brazil)*. 2015;70(7):461–9.
 3. Kaczka DW, Dellacá RL. Oscillation mechanics of the respiratory system: applications to lung disease.
 4. Starczewska-Dymek L, Bozek A, Jakalski M. The Usefulness of the Forced Oscillation Technique in the Diagnosis of Bronchial Asthma in Children. 2018;
 5. Farré R, Montserrat JM, Navajas D. Noninvasive monitoring of respiratory mechanics during sleep.
 6. Lemes LNA, Melo PL. Forced oscillation technique in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: identification of respiratory events and nasal continuous positive airway pressure titration. *Physiol Meas*. 2003 Feb;24(1):11–25.
 7. Schweitzer C, Abdelkrim I Ben, Ferry H, Werts F, Varechova S, Marchal F. Airway Response to Exercise by Forced Oscillations in Asthmatic Children. *Pediatr Res*. 2010 Dec 1;68(6):537–41.
 8. Aarli BB, Eagan TML, Ellingsen I, Bakke PS, Hardie JA. Reference values for within-breath pulmonary impedance parameters in asymptomatic elderly. *Clin Respir J*. 2013 Jul 1;7(3):245–52.
 9. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, et al. Towards clinically applicable biomarkers for asthma – An EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Apr 6;all.13806.
 10. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med*. 2017;4:158.
 11. Tirakitsoontorn P, Crookes M, Fregeau W, Pabelonio N, Morphew T, Shin H-W, et al. Recognition of the peripheral airway impairment phenotype in children with well-controlled asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2018 Dec;121(6):692–8.
 12. Komarow HD, Skinner J, Young M, Gaskins D, Nelson C, Gergen PJ, et al. A study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: Analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Jan;47(1):18–26.
 13. Silva D, Severo M, Paciência I, Rufo J, Martins C, Moreira P, et al. Setting definitions of childhood asthma in epidemiologic studies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Jul;pai.13111.
-

14. Schultz A, Schultz A, Martin A. Outpatient Management of Asthma in Children. *Clin Med Insights Pediatr.* 2013;7:13.
 15. Hamelmann E, Vogelberg C, Szefer SJ. Expert Opinion on Pharmacotherapy Reply to “Can a better patient phenotyping predict the efficacy of tiotropium in asthmatic adolescents?” Reply to “Can a better patient phenotyping predict the efficacy of tiotropium in asthmatic adolescents?” Expert Opin Pharmacother. 2017 May;0(0):837–8.
 16. Szefer SJ. Facing the challenges of childhood asthma: What changes are necessary? *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(4):685–8.
 17. Galant SP, Komarow HD, Shin H-W, Siddiqui S, Lipworth BJ. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017 Jun;118(6):664–71.
 18. Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, Van der Poel M, Demedts M. Bronchodilator response in 3-6.5 years old healthy and stable asthmatic children. *Eur Respir J.* 1998;12(2):438–43.
 19. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;
 20. Friedman NL, McDonough JM, Zhang X, Hysinger EB, Adams KM, Allen JL. Bronchodilator responsiveness assessed by forced oscillometry and multiple breath washout techniques in preschool children. *Pediatr Investig.* 2018 Jun;2(2):83–9.
 21. Czövek 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.
 22. Downie SR, Salome CM, Verbanck S, Thompson BR, Berend N, King GG. Effect of methacholine on peripheral lung mechanics and ventilation heterogeneity in asthma. *J Appl Physiol.* 2013/02/02. 2013;114(6):770–7.
 23. King GG, Downie SR, Verbanck S, Thorpe CW, Berend N, Salome CM, et al. Effects of methacholine on small airway function measured by forced oscillation technique and multiple breath nitrogen washout in normal subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005 Aug;148(1–2):165–77.
 24. Schulze J, Biedebach S, Christmann M, Herrmann E, Voss S, Zielen S. Impulse Oscillometry as a Predictor of Asthma Exacerbations in Young Children. *Respiration.* 2016;91(2):107–14.
 25. Smith CJ, Spaeder MC, Sorkness RL, Teague WG. Disparate diagnostic accuracy of lung function tests as predictors of poor asthma control in children. *J Asthma.* 2019 Jan;1–8.
-