

Universidade Estadual de Londrina

CLÁUDIO LUIZ CASTRO GOMES DE AMORIM

ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: COMPARAÇÃO ENTRE INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE DA DOENÇA E ENTRE VALORES DE REFERÊNCIA DE ESPIROMETRIA

Londrina

2024

CLÁUDIO LUIZ CASTRO GOMES DE AMORIM

ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: COMPARAÇÃO ENTRE INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE DA DOENÇA E ENTRE VALORES DE REFERÊNCIA DE ESPIROMETRIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Pitta
Coorientadora: Profa. Dra. Karina Furlanetto

Londrina
2024

CLÁUDIO LUIZ CASTRO GOMES DE AMORIM

ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: COMPARAÇÃO ENTRE INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE DA DOENÇA E ENTRE VALORES DE REFERÊNCIA DE ESPIROMETRIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina - UEL, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Orientador: Prof. Dr. Fabio Pitta
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profª. Profa. Dra. Nidia A. Hernandes
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Arnildo Linck Junior
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Alcindo Cerci Neto
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profª. Dra. Débora Carla Chong e Silva
Universidade Federal do Paraná - UFPR

Londrina/PR, 30 de Outubro de 2024.

AGRADECIMENTOS

A Deus, nosso grande criador, e ao nosso mestre e guia Jesus Cristo. Tudo tem seu propósito, nada acontece sem a permissão e consentimento de Deus. Se hoje estou nessa posição, foi porque Deus permitiu e tem planos por meio deste título, não apenas para mim, mas a outras pessoas também, caso contrário, se não fosse para uma finalidade maior, de nada valeria.

A minha esposa Thayse, minha grande amiga, companheira, que esteve ao meu lado apoiando-me, incentivando-me e dando segurança nos momentos de tensão. Por toda sua compreensão nos momentos necessários de ausência, muito obrigado!

A minha irmã, Anna Hermínia, a maior e melhor herança que meus pais me deixaram, amiga leal e sempre disposta a ajudar, sem julgamentos, por se fazer presente, por me ouvir, por me aconselha e por ser meu grande exemplo para fazer o mestrado e doutorado.

Aos meus pais Helena e Cláudio Manoel (ambos *in memorian*) por tanta doação, dedicação, esforço, amor em me educar, darem-me e serem o melhor que podiam. A dona de casa e o alfaiate que passavam madrugadas acordadas trabalhando a base de café para nos darem condições dignas. Muito de mim e do que tenho hoje vem e são deles. Quanto orgulho e saudade deles...

Ao meu grande orientador e professor Dr. Fábio Pitta, pessoa ímpar, respeitosa, educada, competente e de uma energia incrível. Quanta honra tê-lo como um guia excepcional no mestrado e doutorado. Muito aprendi com ele e hoje levo muito dele em mim. Nada disso teria sido possível sem ele, por cada incentivo, crítica e auxílio, muito obrigado!

À professora e coorientadora, professora Dra. Karina Furlanetto, sempre amigável, de olhar e observações perspicazes e assertivos! À Thaila Corsi pela sua disponibilidade, competência e sempre boa vontade em ajudar.

Aos membros da banca, Profª. Dra. Nídia A. Fernandes, Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri, Prof. Dr. Alcindo Cerci Neto, Profª Dra. Débora Carla Chong e Silva, Prof. Dr. Arnildo Linck Jr e Prof. Dr. Carlos Augusto Marçal Camillo, por dedicaram seu tempo e se disporem a analisar e contribuir com esse trabalho. Pessoas escolhidas com cuidado pela competência e expertise técnica e científica.

Aos meus colegas do Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica da

Universidade Estadual de Londrina, em especial à Dra. Tânia Anegawa, Dra. Cybele Trevisan, Dr. Paulo Putinatti e Dr. Daniel Marques por terem se tornado minha família e se fazerem presentes na minha vida.

Aos residentes do Programa de Residência Médica de Pediatria da Universidade Estadual de Londrina por toda ajuda e colaboração, elos importantíssimos de uma cadeia de eventos no cuidado e atenção aos pacientes.

A mim mesmo, por me desafiar o tempo todo e não se conformar com a morosidade e estagnação, por acreditar que nossas posturas são capazes de mudar o mundo ao nosso redor e (tentar) torná-lo melhor.

Por último, mas não menos importante, aos pacientes, familiares e cuidadores. Tudo veio deles e é por eles e para eles que esse trabalho foi desenvolvido, pelo desejo de sermos profissionais melhores e mais assertivos que buscam a excelência no atendimento, permitindo que eles tenham melhor qualidade de vida, que vivam com a doença e não pela doença.

AMORIM, CLCG. **Asma em crianças e adolescentes: comparação entre instrumentos de avaliação do controle da doença e entre valores de referência de espirometria.** 2024. 71 p. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

RESUMO

Introdução: A asma é uma condição crônica que resulta em inflamação das vias aéreas inferiores, sendo uma das principais causas de morbidade em crianças em todo o mundo. No Brasil, a prevalência de asma entre crianças e adolescentes é elevada, com uma considerável subnotificação da doença. Diferentes questionários podem ser utilizados para avaliação do controle da asma, como a *Global Initiative for Asthma* (GINA) e o Teste de Controle da Asma (para crianças: *Childhood Asthma Control Test* [c-ACT] e para adolescentes: *Asthma Control Test* [ACT]). Ambos os questionários são amplamente utilizados, porém não se sabe até o momento se seus resultados são concordantes ou até mesmo intercambiáveis. Outra ferramenta muito utilizada na asma é a espirometria, um exame fundamental no diagnóstico e acompanhamento da doença, permitindo a avaliação da função pulmonar e a resposta ao tratamento. No entanto, equações de referência podem subestimar valores espirométricos e a gravidade da doença em crianças e adolescentes, o que pode levar a um manejo inadequado da asma. **Objetivos:** Esta tese teve como objetivos principais: 1) Investigar a concordância entre dois questionários clínicos utilizados para avaliar o nível de controle da asma (GINA e ACT/c-ACT); e comparar características clínicas, laboratoriais e espirométricas dos pacientes classificados como tendo asma controlada e não controlada de acordo com esses dois instrumentos; e 2) Comparar os valores espirométricos de crianças e adolescentes asmáticos brasileiros utilizando dois diferentes valores de referência, desenvolvidos por Jones et al. e Pereira et al., e avaliar a capacidade dessas fórmulas na diferenciação entre asma controlada e não controlada e na identificação de distúrbio espirométrico obstrutivo. **Métodos:** Setenta e seis pacientes com asma entre 6 e 14 anos de idade foram avaliados transversalmente no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina (UEL). A amostra foi composta por pacientes acompanhados no ambulatório supracitado entre maio de 2019 e agosto de 2023. Os critérios de inclusão envolviam o diagnóstico clínico de asma, uso corrente de corticosteroides inalatórios, estabilidade clínica e ausência de outras condições respiratórias. Foram aplicados os dois questionários para avaliação do controle da asma, além da avaliação espirométrica e realização de exames laboratoriais para análise de eosinofilia, imunoglobulina E (IgE) e vitamina D para caracterização da amostra. **Resultados:** A amostra contou com 38% meninas e teve mediana de idade de 10 (9-12) anos. Foram desenvolvidos dois estudos, de acordo com os objetivos da tese. No primeiro estudo, de acordo com GINA e ACT, respectivamente 42% e 20%

apresentavam asma não controlada. Houve concordância moderada (Kappa=0,505, p<0,0001) entre os métodos. Na classificação de acordo com a GINA, indivíduos com asma não controlada apresentavam piores resultados nas variáveis dose diária do corticóide inalatório, gravidade da asma, presença de tabagismo passivo e parâmetros espirométricos. Por outro lado, não houve diferença significativa entre indivíduos classificados como tendo asma controlada ou não controlada de acordo com o ACT. Já no segundo estudo, os valores preditos por Pereira et al. foram significativamente menores para o VEF_1, CVF e $FEF_{25-75\%}$ em comparação aos de Jones et al. Ambas as fórmulas diferenciaram significativamente entre asma controlada e não controlada. No entanto, houve divergência importante no diagnóstico de distúrbio obstrutivo: 82% das crianças foram classificadas como obstrutivas por Jones et al. e 46% por Pereira et al. **Conclusões:** Em crianças e adolescentes brasileiros com asma, a concordância entre GINA e ACT foi moderada, enquanto a GINA identificou maior número de indivíduos com asma não controlada e, ao contrário do ACT, diferenciou pacientes não controlados dos controlados por meio de piores parâmetros clínicos e espirométricos. Tais resultados indicam que o questionário para avaliação do controle da asma tem o potencial de impactar diretamente em eventual subnotificação de asma não controlada, influenciando tanto a avaliação clínica quanto a terapêutica medicamentosa dos pacientes. Além disso, os valores de referência de Pereira et al. subestimaram os valores espirométricos e o diagnóstico de distúrbio obstrutivo em crianças asmáticas, o que pode subestimar a gravidade da doença e impactar negativamente o seu manejo clínico. Portanto, os valores de referência de Jones et al. se mostraram de fato mais adequados para a população pediátrica, ressaltando a necessidade de considerar-se as especificidades da população alvo na interpretação de resultados espirométricos.

Palavras-chave: Asma; pediatria; questionário; terapêutica; função pulmonar; espirometria; valores de referência; valores normativos.

AMORIM, CLCG. **Asthma in children and adolescents: comparison between instruments for assessment of disease control and between reference values of spirometry.** 2024. 71 p. Thesis (PhD in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a chronic condition that results in inflammation of the lower airways and is one of the leading causes of morbidity in children worldwide. In Brazil, the prevalence of asthma among children and adolescents is high, with a considerable underreporting of the disease. Different questionnaires can be used to assess asthma control, such as the Global Initiative for Asthma (GINA) and the Asthma Control Test (for children: Childhood Asthma Control Test [c-ACT] and for adolescents: Asthma Control Test [ACT]). Both questionnaires are widely used, but it is not yet known whether their results are consistent or even interchangeable. Another commonly used tool in asthma management is spirometry, a vital test for the diagnosis and monitoring of the disease, allowing for the evaluation of lung function and response to treatment. However, reference equations may underestimate spirometric values and the severity of the disease in children and adolescents, potentially leading to inadequate asthma management. **Objectives:** The main objectives of this thesis were: 1) To investigate the agreement between two clinical questionnaires used to assess the level of asthma control (GINA and ACT/c-ACT); and to compare clinical, laboratory, and spirometric characteristics of patients classified as having controlled and non-controlled asthma according to these two instruments; and 2) To compare the spirometric values of Brazilian children and adolescents with asthma using two different reference values, developed by Jones et al. and Pereira et al., and to evaluate the ability of these equations to differentiate between controlled and non-controlled asthma and to identify obstructive spirometric disorder. **Methods:** Seventy-six patients with asthma aged 6 to 14 years were cross-sectionally evaluated at the Pediatric Pulmonology Outpatient Clinic of the State University of Londrina (UEL). The sample consisted of patients followed up at the aforementioned outpatient clinic between May 2019 and August 2023. Inclusion criteria involved a clinical diagnosis of asthma, current use of inhaled corticosteroids, clinical stability and the absence of other respiratory conditions. The two questionnaires were applied in order to assess asthma control, in addition to spirometric evaluation and laboratory tests to analyze eosinophilia, immunoglobulin E (IgE), and vitamin D for sample characterization. **Results:** The sample included 38% girls and had a median age of 10 (9-12) years. Two studies were developed according to the thesis objectives. In the first study, according to GINA and ACT, 42% and 20% of patients, respectively, had non-controlled

asthma. There was moderate agreement (Kappa=0.505, p<0.0001) between the methods. In the GINA classification, individuals with non-controlled asthma had worse outcomes in variables such as daily inhaled corticosteroid dose, asthma severity, passive smoking, and spirometric parameters. On the other hand, there was no significant difference between individuals classified as having controlled or non-controlled asthma according to the ACT. In the second study, the predicted values by Pereira et al. were significantly lower for FEV_1, FVC, and $FEF_{25-75\%}$ compared to those of Jones et al. Both equations significantly differentiated between controlled and non-controlled asthma. However, there was significant divergence in the diagnosis of obstructive disorder: 82% of children were classified as obstructive by Jones et al. and 46% by Pereira et al. **Conclusions:** In Brazilian children and adolescents with asthma, the agreement between GINA and ACT was moderate, while GINA identified a higher number of individuals with non-controlled asthma and, unlike ACT, differentiated non-controlled from controlled patients through worse clinical and spirometric parameters. These results indicate that the chosen asthma control questionnaire has the potential to directly impact the possible underreporting of non-controlled asthma, influencing both clinical assessment and patient medication therapy. Additionally, the reference values by Pereira et al. underestimated spirometric values and the diagnosis of obstructive disorder in asthmatic children and adolescents, which may underestimate the severity of the disease and negatively impact its clinical management. Therefore, the reference values by Jones et al. were indeed more appropriate for the pediatric population, highlighting the need to consider the specificities of the target population in the interpretation of spirometric results.

Keywords: Asthma; pediatrics; questionnaire; therapy; lung function; spirometry; reference values; normative values.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fisiologia do processo inflamatório na asma.

Figura 2. Espessura da MRB e músculo liso das vias aéreas em casos de asma fatal.

Figura 3. Taxas de mortalidade por asma entre 1960 e 2012 para indivíduos com idade entre 5 e 34 anos em 46 países durante as eras broncodilatadora e inflamatória do manejo da asma.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT -	Asthma Control Test
AEHU -	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina
BD -	Broncodilatador
c-ACT -	Childhood Asthma Control Test
CVF -	Capacidade vital forçada
dL -	Decilitro
FEF_{25-75}-	Fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF
g -	Grama
GINA -	Global Initiative for Asthma
ICS -	Corticosteroides inalatorios
IgE -	Imunoglobulina E
IL -	Interleucinas
IU -	Unidade internacional
L –	Litro
LABA -	Beta-2 agonistas de longa duração
mcg -	Micrograma
mL -	Mililitro
MRB -	Membrana basal reticular
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE -	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th -	Células T-helper
TNF -	Fator de necrose tumoral
UEL -	Universidade Estadual de Londrina
µL -	Microlitro
VEF_1 -	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....13
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....14
2.1 Asma: visão geral.....14
2.2 Asma e processo inflamatório.....14
2.3 Manifestações clínicas e tratamento da asma.....16
2.4 Avaliação do controle clínico.....19
2.5 Avaliação espirométrica.....21
3 OBJETIVOS.....22
3. 1 Geral.....22
3. 2 Específicos.....23
4 METODOLOGIA.....23
5 REFERÊNCIAS
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....26
6.1 Artigo 1.....26
6.2 Artigo 2.....44
7 CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS.......60
8 ANEXOS.....61
9 APÊNDICES.....69

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma das condições crônicas mais prevalentes na infância, afetando milhões de crianças em todo o mundo (1). Caracterizada por inflamação crônica e obstrução das vias aéreas, a asma pode levar a sintomas respiratórios recorrentes, como sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, principalmente à noite ou nas primeiras horas da manhã (1). A gestão adequada da asma em crianças é essencial para prevenir exacerbações, minimizar os sintomas diários, melhorar a qualidade de vida e evitar limitações nas atividades físicas (1).

No Brasil, a prevalência de asma entre crianças e adolescentes é elevada, o que coloca um desafio significativo para o sistema de saúde pública, especialmente em termos de diagnóstico e controle da doença (2). A identificação e o manejo adequado da asma dependem de avaliações precisas e consistentes do estado clínico dos pacientes, o que pode ser feito por meio de ferramentas como questionários de controle da asma e espirometria (1).

Questionários, como a GINA (*Global Initiative for Asthma*)(1) e o c-ACT/ACT (*Childhood Asthma Control Test/Asthma Control Test*)(3,4), são amplamente utilizados para avaliar o controle da asma, oferecendo uma forma prática e rápida de monitorar a doença na prática clínica. Esses instrumentos permitem identificar pacientes com asma controlada ou não controlada, orientando o ajuste terapêutico necessário, porém apresentam peculiaridades de aplicação e nas características abordadas sobre a doença. Uma vez que apresentam diferenças entre si, questiona-se se são equiparáveis em identificar o controle clínico dos pacientes. Dessa forma, a interpretação dos resultados desses questionários pode variar e sua concordância com os parâmetros espirométricos não ser ideal.

A espirometria, por outro lado, é o exame mais difundido na avaliação da função pulmonar em pacientes asmáticos (1). Este exame permite medir volumes e fluxos respiratórios, fornecendo dados objetivos sobre a gravidade da obstrução das vias aéreas. No entanto, as equações de referência utilizadas para a interpretação dos resultados espirométricos foram desenvolvidas principalmente em populações de adultas (5), o que pode não refletir adequadamente as características antropométricas e étnicas das crianças e adolescentes brasileiros. Isso pode levar a uma subestimação da gravidade da asma, impactando negativamente no manejo clínico da doença (6). É necessário que tenhamos uma percepção clara das limitações e vantagens de cada uma dessas equações e, assim, possamos escolher na prática clínica a mais adequada delas à população pediátrica com asma.

Diante de tal cenário, avaliar a concordância entre diferentes métodos de controle da asma torna-se relevante, bem como a adequação dos valores espirométricos de referência utilizados em crianças brasileiras. Esta tese propõe aprimorar o controle da asma em crianças

e adolescentes, contribuindo para avaliações mais precisas e manejo mais eficaz da doença no Brasil.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Asma: visão geral

O primeiro registro conhecido sobre a asma remonta à antiguidade, com a palavra "asma" derivada do grego antigo "άσθμα" que significa "ofegante" ou "respiração ofegante". O termo originalmente não definia uma doença específica, mas sim sintomas respiratórios associados a várias condições pulmonares e cardíacas. Ao longo do tempo, o conceito de asma evoluiu de uma descrição genérica de sintomas respiratórios para uma doença específica com características fisiopatológicas bem definidas, especialmente após a Segunda Guerra Mundial, quando houve avanços significativos no seu entendimento fisiológico. Esses avanços incluíram a identificação de características como aumento da resistência das vias aéreas e redução nos volumes e fluxos expiratórios (7).

Muitos desses avanços vieram de estudos post-mortem que foram fundamentais para evidenciar que a inflamação crônica é uma característica central da asma em todas as suas fases e a identificação de características clássicas como a impactação de muco nas vias aéreas, espessamento das paredes das vias aéreas, hipertrofia do músculo liso, edema da submucosa e infiltração de células inflamatórias, como eosinófilos, linfócitos e neutrófilos. Alguns desses estudos tentaram correlacionar as anormalidades das vias aéreas com a gravidade da asma apresentada em vida pelo paciente e levantaram preocupações sobre a possibilidade de que a falha em interromper a inflamação crônica poderia levar à remodelação das vias aéreas, resultando em danos permanentes e comprometimento fisiológico duradouro (7).

2.2 Asma e processo inflamatório

Atualmente, reconhece-se que a inflamação crônica das vias aéreas na asma envolve diversas células, como eosinófilos, mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios, que causam obstrução ao fluxo aéreo por meio do edema de mucosa, secreção e hiper-reatividade brônquica (2). A inflamação das vias aéreas na asma é resultante de uma interação complexa entre fatores genéticos e agentes ambientais, como alérgenos e vírus respiratórios, que desencadeiam respostas imunes desreguladas (8–10). Os mecanismos de inflamação da asma envolvem uma rede complexa de células e moléculas que resultam na infiltração

brônquica eosinofílica e/ou neutrofílica, principalmente dependentes da diferenciação e ativação das células T-helper 2 (Th2) e Th17, respectivamente (8–10). As células dendríticas desempenham um papel central nesse contexto fisiopatológico, direcionando o comprometimento de diferentes linhagens de células Th responsáveis pela ativação e recrutamento de eosinófilos e neutrófilos para as vias aéreas (8–10). A ativação de células Th2 é responsável pela produção de citocinas como IL-4 e IL-13, que promovem a síntese de anticorpos IgE pelas células B e a maturação e sobrevivência dos eosinófilos através da IL-5 (8,9). Além disso, a deficiência funcional das células T regulatórias (Treg), que normalmente exercem uma ação imunossupressora sobre as respostas mediadas pelas células Th2, favorece a inflamação brônquica eosinofílica e neutrofílica em pacientes asmáticos (8–10) (Figura 1).

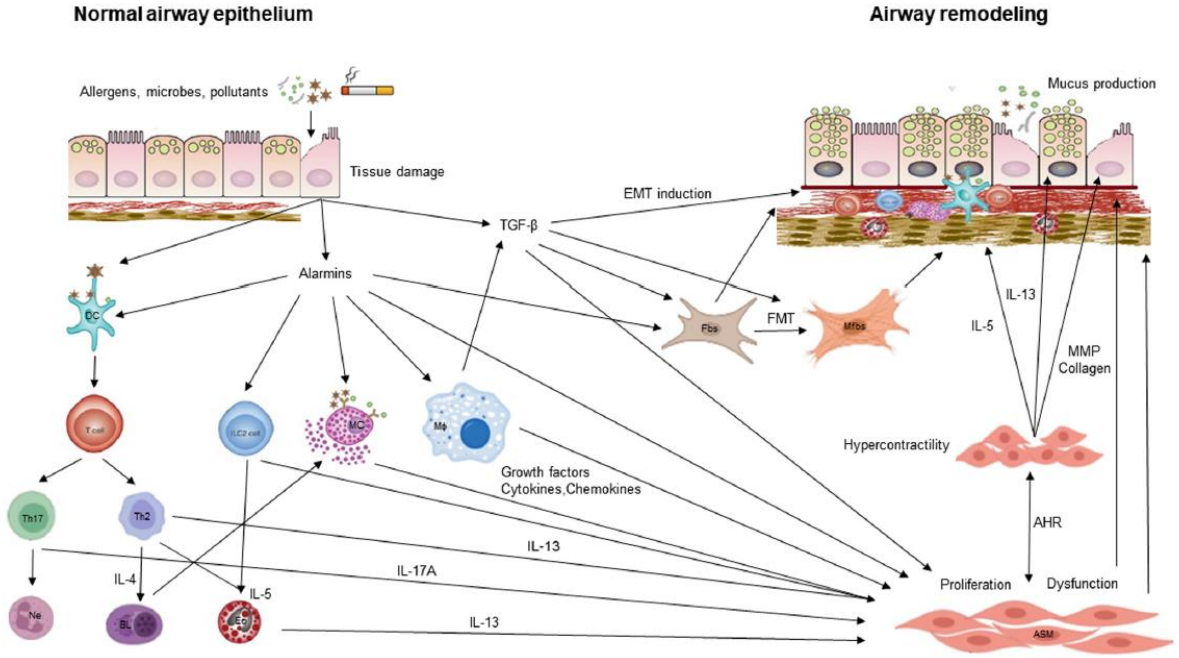


Figura 1. Mecanismos envolvidos no processo inflamatório da asma e do remodelamento brônquico. Fonte: Cepuc et al., 2024 (*no prelo*) (11)

Caso não haja um controle adequado desse processo inflamatório, poderá ocorrer o remodelamento das vias aéreas, que são alterações estruturais crônicas da via aérea com reparo tecidual anormal (12,13). O remodelamento das vias aéreas envolve: espessamento da membrana basal reticular, aumento da massa do músculo liso das vias aéreas (que pode sofrer hiperplasia e hipertrofia, levando a uma maior contração da musculatura brônquica), hiperplasia e hipertrofia das células caliciformes (que são responsáveis pela produção de muco nas vias aéreas, resultado em uma produção excessiva de muco que obstrui as vias aéreas) e angiogênese (13).

O remodelamento brônquico na asma pode começar em idades precoces, até mesmo

na infância (13). Estudos têm demonstrado que alterações estruturais nas vias aéreas, como o espessamento da membrana basal reticular (MRB) e o aumento da massa do músculo liso das vias aéreas, podem ser observadas em crianças com asma desde tenra idade. O espessamento da MRB foi detectado em escolares com asma moderada e grave, em pré-escolares com sibilância grave e em casos de asma leve a moderada (13,14) (Figura 2). Além disso, o aumento da espessura do músculo liso das vias aéreas é observado em asmáticos graves, especialmente nas vias aéreas maiores, tanto em adultos quanto em crianças (13,14). Assim, percebe-se a importância do diagnóstico e tratamento precoce da doença para prevenir ou modular essas alterações estruturais nas vias aéreas (13).

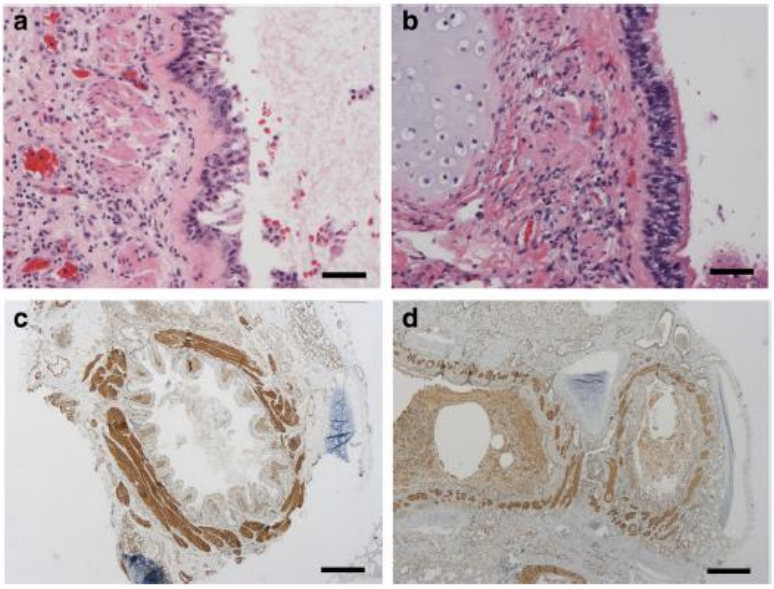


Figura 2. Espessura da MRB e músculo liso das vias aéreas em casos de asma fatal. (a) A espessura brônquica da membrana basal reticular (RBM) (vermelho) está aumentada em um caso de asma fatal de 2,6 anos (média de 6,9 μm), enquanto (b) a espessura da MBR é normal em um controle de 2,5 anos (média 1,7 μm) (coloração com hematoxilina-eosina; cortes de 50 μm). (c) Aumento do músculo liso das vias aéreas (MVA)(marrom) em uma grande via aérea em um caso de asma fatal de 19,5 anos (MVA% médio 28%) em comparação com (d) em um caso de asma fatal de 6,0 anos (MVA% médio 12%) (músculo liso coloração de actina; cortes de 250 μm). Fonte: Malmström et al., 2017 (13).

2.3 Manifestações clínicas e tratamento da asma

O processo fisiopatológico da asma expressa-se clinicamente por meio de sintomas como dispneia, sibilância, tosse e opressão torácica (9). Podem acontecer agudizações da doenças, conhecidas como exacerbação ou crise de asma, caracterizadas por um agravamento dos sintomas e que podem cursar com quadros graves, por vezes com insuficiência respiratória e óbito (9). Os sintomas e exacerbações recorrentes podem ter um

impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e pais, interferindo diretamente nas atividades de lazer, escolares e laborais dos cuidadores (9).

Considerando o potencial de gravidade e a limitação na qualidade de vida, o tratamento adequado da asma é imprescindível e deve ser iniciado o mais precocemente possível (12). As medidas terapêuticas vão além do tratamento medicamentoso e são de suma importância evitar gatilhos identificados para os sintomas (como por exemplo, o contato com poeira e mofo), o tabagismo passivo e o tratamento de comorbidades sabidamente reconhecidas como motivo na contribuição do não controle da asma, como a rinite alérgica, rinossinusite, doença do refluxo gastroesofágico, síndrome da apneia obstrutiva do sono e obesidade (1,15).

A terapêutica medicamentosa da asma passou por momentos distintos ao longo do tempo. Em meados de 1960 houve a chamara era do broncodilatador, focado na hiper-responsividade da via aérea como a principal anormalidade fisiopatológica (12). O uso dos broncodilatadores talvez tenha sido a primeira classe medicamentosa que de fato melhorou a qualidade de vida do paciente com asma; no entanto, foi também associado ao aumento progressivo nas taxas de hospitalização e mortalidade por asma devido ao uso excessivo dos β-agonista não seletivos ou às suas altas doses empregadas (12). Esse efeito paradoxal em pacientes tratados cronicamente com β-agonistas, em que há uma piora da condição respiratória ao invés de uma melhora, pode envolver diversos mecanismos complexos (16), como a desensibilização dos receptores β2-adrenérgicos, ativação de vias de sinalização intracelular que podem contribuir para processos inflamatórios e hiper-reatividade das vias aéreas (como a ativação do ERK - extracellular signal–regulated kinase), indução de expressão de enzimas como a fosfolipase C-β (o aumento da expressão de enzimas como a fosfolipase C-β em músculo liso das vias aéreas pode contribuir para a contração das vias aéreas e piorar os sintomas do paciente) e alterações na regulação dos receptores β2-adrenérgicos que podem levar a respostas indesejadas, como ativação de vias de sinalização que promovem a contração das vias aéreas (16).

Ao perceber-se a limitação terapêutica que havia no uso isolado dos broncodilatadores e que mesmo pacientes com asma leve apresentavam inflamação das vias aéreas, o uso dos corticosteroides inalatórios mostrou-se benéfico em redução dos sintomas e da mortalidade, tendo então início a era anti-inflamatória (12). A figura 3 ilustra que há associação entre a era anti-inflamatória e diminuição na mortalidade no decorrer dos anos.

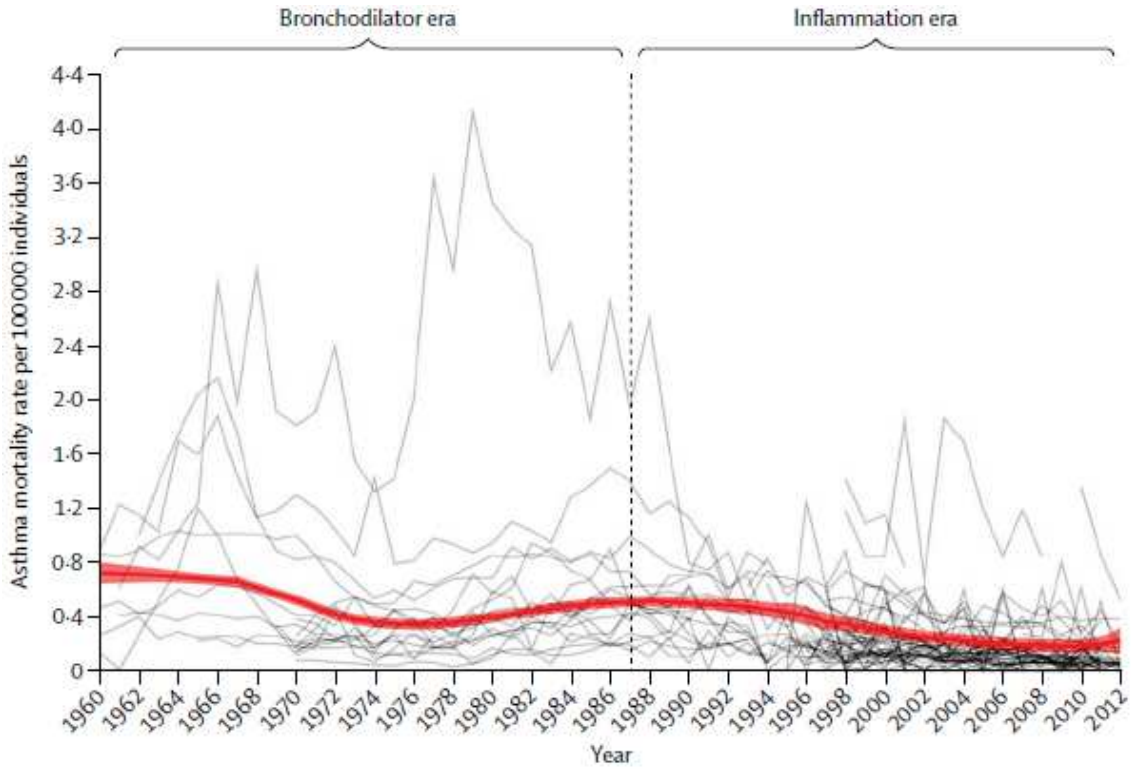


Figura 3. Taxas de mortalidade por asma entre 1960 e 2012 para indivíduos com idade entre 5 e 34 anos em 46 países durante as eras broncodilatadora e inflamatória do manejo da asma. As linhas vermelhas indicam as taxas do gráfico de dispersão ponderadas com intervalos de confiança de 90%, ponderados pela população do país. As linhas cinzas representam as taxas individuais dos países. Fonte: Pavord et al., 2018 (12).

Ao se analisar esses fatos, atualmente o foco fisiopatológico para tratamento farmacológico da asma é o controle da inflamação e, consequentemente, a reversão da obstrução ao fluxo aéreo (1,12,15). Os corticosteroides inalatórios (ICS) são a pedra filosofal no atual tratamento da asma como terapia controladora diária, associados ou não aos β2 adrenérgicos de longa ação (LABA), porém, deve-se ressaltar que o uso isolado e em monoterapia dos LABA não é indicado para asma pediátrica (1,15).

Visando a anti-inflamação, os ICS atuam inibindo a expressão de genes pró-inflamatórios e reduzindo a produção de citocinas e mediadores inflamatórios, como as interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), inibem a ativação e migração de células inflamatórias (como eosinófilos e mastócitos) para as vias aéreas, ajudam a reduzir a hiper-reatividade das vias aéreas, tornando-as menos sensíveis a estímulos desencadeantes, como alérgenos e irritantes, e previnem a remodelação das vias aéreas (processo progressivo associado à inflamação crônica nas vias aéreas na asma conforme descrito anteriormente). Por conseguinte, ao reduzir a inflamação e a reatividade das vias aéreas, os ICS ajudam a controlar os sintomas da asma (9,15).

2.4 Avaliação do controle clínico

Uma vez estabelecido o diagnóstico e iniciado o tratamento da asma, é necessário que o paciente seja periodicamente reavaliado visando estabelecer o nível de controle da doença e que o tratamento seja revisto e reajustado conforme necessário e de forma individualizada, levando-se em consideração as peculiaridades de cada criança (1). Há diversos pontos necessários de serem avaliados, como os sintomas (frequência, horários, gatilhos e gravidade), avaliação de exacerbações (com ou sem hospitalização), necessidade de medicação de resgate (broncodilatadores de ação rápida, como o salbutamol), impacto na qualidade de vida (como prejuízo no sono e nas atividades diárias do cotidiano) e medicação de função pulmonar (1).

Para que a avaliação destes itens seja realizada de forma facilitada e com maior agilidade, dispõe-se de questionários de controle da asma que são validados e padronizados. Dentre os principais, podemos citar o questionário da Global Iniatiative for Asthma (GINA), o Asthma Control Test (ACT) e sua versão para crianças, o Childhood Asthma Control Test (c-ACT)(1).

A GINA foi estabelecida em 1993 com o objetivo de aumentar a conscientização sobre a asma e melhorar a prevenção e manejo da doença em todo o mundo e foi desenvolvida por meio de revisões sistemáticas de literatura e consulta com especialistas em asma. O seu questionário faz parte de suas diretrizes no manejo da asma, sendo formalizado e amplamente difundido a partir das diretrizes de 2006 (17). Desde então, ela tem sido atualizada regularmente para refletir as melhores práticas e as evidências mais recentes no manejo da asma (1). Essa ferramenta de avaliação do controle da asma inclui o conjunto de perguntas sobre sintomas diurnos, despertares noturnos, uso de medicação de resgate e limitação das atividades, e se destaca pela facilidade e simplicidade de aplicação durante o atendimento. aplicação pode ocorrer desde unidades de saúde primária até centros especializados, uma vez que permite uma avaliação padronizada do controle da asma e intervenções mais eficazes e individualizadas (1,18). Há de se ressaltar ainda que o uso periódico e regular deste questionário, aliado às propostas de manejo na GINA, melhora significativamente desfechos clínicos desfavoráveis nas crianças com asma (como exacerbações e hospitalizações) (19). Tornou-se uma ferramenta abrangente e validada, com evidências mostrando boa correlação entre os escores do questionário GINA e os níveis de óxido nítrico exalado fracionado (FeNO), indicando que ele pode ser uma ferramenta útil para avaliar o controle da asma em crianças com base na inflamação das vias aéreas (20,21).

O ACT foi desenvolvido por um painel de especialistas em asma, com o objetivo de facilitar a identificação de pacientes adolescentes (a partir de 12 anos) e adultos que

necessitam de ajustes em seu tratamento fornecendo uma medida padronizada e de fácil de uso. Publicado pela primeira vez em 2004 (22), ele é um questionário de autoavaliação composto por 5 perguntas que avaliam a frequência e a gravidade dos sintomas de asma, a utilização de medicação de resgate e a interferência da asma nas atividades diárias do paciente (22). Cada pergunta é pontuada de 1 a 5, totalizando uma pontuação máxima de 25 pontos. Uma pontuação mais alta indica um melhor controle da asma. O ACT é utilizado em adultos e adolescentes (1,22). No Brasil, o ACT foi validado em português por Roxo et al. em 2010 (3). Foram analisados 290 pacientes ambulatoriais acima de 12 anos com diagnóstico de asma que eram acompanhados no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos e no Programa de Controle da Asma e Rinite Alérgica na Bahia, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia (3). Este estudo mostrou que a versão em português do ACT apresentou boa reprodutibilidade teste-reteste e foi capaz de discriminar o nível de controle da asma, assim como detectar mudanças no controle da asma em uma população de baixa escolaridade e renda familiar em um serviço público de saúde no Brasil. Além disso, a literatura prévia também mostrou que o ACT é uma ferramenta confiável, válida e responsiva para avaliar o controle da asma em pacientes que não tinham sido previamente seguidos ou tratados por um pneumologista, mostrando-se útil para o monitoramento e avaliação do tratamento (23). Estudos demonstraram também a confiabilidade e validade do ACT na análise de uso de medicação de resgate, exacerbações, função pulmonar, qualidade de vida relacionada à asma, qualidade do sono, trabalho e produtividade, uso de recursos de saúde e custos (23,24).

Reconhecendo-se a necessidade de uma ferramenta adaptada para a crianças, de forma compreensível a aplicável, o c-ACT é uma versão adaptada do ACT para crianças com asma. Foi desenvolvido para avaliar o controle da asma em pacientes pediátricos com idades entre 4 e 11 anos e publicado em 2007 por Liu et al. (25). Consiste em 7 perguntas, onde quatro são respondidas pela criança (pontuando entre 0 e 3) e três pelos pais ou cuidadores (com pontuação entre 0 e 5 cada uma), proporcionando uma visão abrangente do controle da asma, avaliando a presença e a gravidade dos sintomas de asma, a utilização de medicação de resgate e a interferência da asma nas atividades diárias da criança (25). É possível uma pontuação máxima de 27 pontos. Uma pontuação mais alta no c-ACT também indica um melhor controle da asma (1). No Brasil, a validação do c-ACT para o português foi feita por Oliveira et al. (4) em 2016 com a inclusão de 105 crianças em tratamento nos ambulatórios de pneumologia pediátrica do Hospital São Lucas em Porto Alegre (4). Os resultados mostraram que a versão em Português para o Brasil do c-ACT é válida e confiável (4).

Embora ambos os questionários sejam amplamente utilizados, ainda não está claro se seus resultados são concordantes ou intercambiáveis (26). A validação do c-ACT para a população brasileira revelou que, embora o c-ACT e as categorias de controle da GINA

consigam diferenciar entre grupos de asma controlada e não controlada, as correlações entre os escores do c-ACT e medidas objetivas de função pulmonar, como espirometria, foram fracas. Isso sugere que, enquanto ambos os instrumentos podem ser úteis, eles podem capturar diferentes aspectos do controle da asma. A falta de concordância entre os resultados dos dois questionários pode ser atribuída à natureza subjetiva do c-ACT, que se baseia na percepção da criança sobre seus sintomas, em contraste com as medições objetivas que a GINA pode utilizar. Essa diferença pode levar a situações em que uma criança se sinta bem controlada em termos de sintomas, mas ainda apresente medições objetivas que indicam controle inadequado da asma (26).

2.5 Avaliação espirométrica

A medida da função pulmonar é outro ponto crucial para o manejo da asma. Para tal, pode-se utilizar a espirometria, o *peak flow*, testes de provocação broncoconstritora (com metacolina ou exercício), oscilometria de impulso e a pletismografia (1). Dentre eles, a espirometria é mais amplamente utilizada, embora nem todas as crianças apresentam aptidão para realizá-la (27).

A espirometria apresenta utilidades importantes na avaliação da criança com asma, contribuindo para o seu diagnóstico, avaliação da gravidade, monitoramento da função pulmonar e avaliação da resposta ao tratamento (1). A sua realização segue passos importantes, desde a técnica espirométrica (com o paciente preferencialmente sentado, realizando manobras forçadas após inspiração máxima) até a seleção e análise das curvas geradas (que preencham critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade) (28). Das curvas são extraídos valores numéricos de volumes e fluxos. Os principais são volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), capacidade vital forçada (CVF), a relação entre VEF_1/CVF e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$)(5,29). Habitualmente, esses índices são obtidos em dois momentos: basal (pré-broncodilatador) e após 15 a 20 minutos da administração de broncodilatador de curta duração (400 mcg de salbutamol) com intuito de avaliar a reversibilidade de obstrução das vias aéreas (5).

Esses valores medidos do paciente são comparados a valores de referência (ou valores preditos) que, idealmente, deveriam ser específicos para cada população, uma vez que as equações que os geram levam em consideração dados como peso, estatura, idade, gênero e raça de uma amostra significativa da população em estudo

(5,29). Dentre os valores de referência mais utilizados no Brasil, estão os preconizados por Pereira et al. (30) e, mais recentemente, os de Jones et al. (6).

Embora essas duas referências de valores preditos tenham utilizado a população brasileira, elas apresentam diferenças importantes entre si. Pereira et al. (30) elaboraram equações e limites de referência baseando-se em 270 homens e 373 mulheres com idades variando entre 20 e 85 anos e 26 e 86 anos, respectivamente. Na prática clínica, muitas vezes extrapolava-se à pediatria os valores de adultos estabelecidos por Pereira et al. (309) possivelmente por falta de valores de referência específicos para a população pediátrica brasileira até o estudo realizado por Jones et al. (6), que analisou 1990 crianças na faixa etária entre 3 e 12 anos de idade. Estudos como os de Reddel et al. (18) e Jat (31) mostraram a importância de estabelecer-se valores espirométricos de referência específicos para cada população em contexto, devido à possibilidade de sub ou superestimar seus valores preditos ao se utilizar como referências equações criadas por análise de uma população diferente da estudada.

Após a obtenção dos valores medidos do paciente e sua comparação com os valores de referência, pode-se buscar o diagnóstico espirométrico dos distúrbios ventilatórios, sendo que na asma o obstrutivo é o principal distúrbio encontrado (1) e é definido por uma redução na razão VEF_1/CVF abaixo do 5º percentil do valor predito (limite inferior)(32). Em relação à resposta broncodilatadora, diz-se que é positiva em crianças quando há uma variação maior ou igual a 12% do VEF_1 em relação à medida basal (pré-broncodilatadora)(5,29,31).

É importante reforçar que o diagnóstico clínico de asma é baseado em um conjunto de sintomas respiratórios que variam em intensidade ao longo do tempo, e que a espirometria, um exame funcional, não necessariamente demonstrará distúrbio obstrutivo, especialmente se a inflamação estiver controlada com medicações. Isso ocorre uma vez que podem ocorrer alterações sutis ou transitórias nos volumes pulmonares e fluxos aéreos não detectáveis momentaneamente, mesmo nos pacientes com asma grave. (1,18,31). O estudo de Haldar et al.(33) cita que até 30% das crianças com asma grave podem apresentar espirometria normal. Já no trabalho de Papadopoulos et al.(19) com 200 crianças apresentando o diagnóstico de asma grave, 25% delas apresentavam valores normais de VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$ na espirometria. Esses dados reforçam a necessidade de avaliação conjunta da história clínica e exame físico do paciente (1,18,31,33), sugerindo que outros fatores, como a

inflamação das vias aéreas, podem estar presentes mesmo na ausência de obstrução significativa ao fluxo aéreo detectado pela espirometria (33).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Comparar diferentes métodos de avaliação da asma em crianças e adolescentes, utilizando questionários clínicos e exames espirométricos, e identificar possíveis implicações clínicas das discrepâncias entre esses métodos.

3.2 Específicos

3.2.1 Investigar a concordância entre dois questionários clínicos utilizados para avaliar o nível de controle da asma (GINA e ACT/c-ACT); e comparar características clínicas, laboratoriais e espirométricas dos pacientes classificados como tendo asma controlada e não controlada de acordo com esses dois instrumentos.

3.2.2 Comparar os valores espirométricos de crianças e adolescentes asmáticos brasileiros utilizando dois diferentes valores de referência, desenvolvidos por Jones et al. e Pereira et al., e avaliar a capacidade dessas fórmulas na diferenciação entre asma controlada e não controlada e na identificação de distúrbio espirométrico obstrutivo.

4 METODOLOGIA

O estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina (UEL), localizado no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da UEL (AEHU-UEL). Trata-se de um estudo primário com delineamento analítico transversal. A amostra de conveniência contou com pacientes consultados no AEHU-UEL entre maio de 2019 e agosto de 2023, provenientes de Londrina/PR e região, que foram recrutados de forma consecutiva de acordo com o agendamento e cujos responsáveis aceitaram participar do estudo. Todas as crianças e adolescentes foram avaliados em momento único por meio de avaliação clínica, laboratorial e espirométrica. Informações mais detalhadas sobre a metodologia do estudo, incluindo os procedimentos e avaliações, estão descritas nos artigos a seguir.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available from: www.ginasthma.org.

2. Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Asma. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.

3. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, Júnior AD, Cruz ÁA. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. J Bras Pneumol.2010;36(2):159-166.

4. Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Mattiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). Pediatr Pulmonol. 2016;51(4):358–63.

5. Pereira CAC. Espirometria. J Pneumol. 2002;28(3):S1-82.

6. Jones MH, Vidal PCV, Lanza FC, Silva DCFDMF, Pitrez PM, Olmedo APBDF, et al. Reference values for spirometry in Brazilian children. J Bras Pneumol.2020;46(3):e20190138–e20190138.

7. McFadden ER. A Century of Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(3):215–21.

8. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, Howarth PH, Thurner P, Davies DE. A new look at the pathogenesis of asthma. Clin Sci. 2010;118(7):439–50.

9. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Calabrese C, Terracciano R, et al. Cellular Mechanisms Underlying Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in Asthma. Mediators Inflamm. 2015;2015:1–8.

10. Chanez P, Humbert M. Asthma: still a promising future? Eur Respir Rev. 2014;23(134):405–7.

11. Cepuc AT, Steiropoulos P, Novakova S, Nedeva D, Novakova P, Chong-Neto H, et al. Airway Remodeling in Asthma: Mechanisms, Diagnosis, Treatment, and Future Directions. Arch Bronconeumol. 2024 (no prelo).

12. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. The Lancet. 2018;391(10118):350–400.

13. Malmström K, Lohi J, Sajantila A, Jahnsen FL, Kajosaari M, Sarna S, et al. Immunohistology and remodeling in fatal pediatric and adolescent asthma. Respir Res. 2017;18(1):94.

14. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. Eur Respir J.2007;30(3):452–6.

15. Devonshire AL, Kumar R. Pediatric asthma: Principles and treatment. Allergy Asthma Proc. e 2019;40(6):389–92.

16. Shore SA. Drazen JM. β-Agonists and asthma too much of a good thing. J Clin Invest. 2003;112(4):495-97.

17. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2006. Disponível em: https://ginasthma.org.

187. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007;62(9):758–66.

19. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K -H., Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy. 2012;67(8):976–97.

20. Deschildre A, Pin I, El Abd K, Belmin-Larrar S, El Mourad S, Thumerelle C, et al. Asthma control assessment in a pediatric population: comparison between GINA / NAEPP guidelines, Childhood Asthma Control Test (C- ACT), and physician's rating. Allergy. 2014;69(6):784–90.

21. Peláez G, Giubergia V, Lucero B, Aguerre V, Castaños C, Figueroa JM. Childhood severe asthma: relationship among asthma control scores, FeNO, spirometry and impulse oscillometry. BMC Pulm Med. 2024;24(1):270.

22. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test☆A survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):59–65.

23. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):549–56.

24. Van Dijk BCP, Svedsater H, Heddini A, Nelsen L, Balradj JS, Alleman C. Relationship between the Asthma Control Test (ACT) and other outcomes: a targeted literature review. BMC Pulm Med. 2020;20(1):79.

25. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(4):817–25.

26.Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Mattiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). Pediatr Pulmonol. 2016;51(4):358–63.

27. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. The Lancet. 2010;376(9743):814–25.

28. Rodrigues JC, Cardieri JMA, Bussamara MHCF, Nakaie CMA, Almeida MBD, Silva Filho LVF et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. J Pneumol. 2002;28(3):S207-21.

29. Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948–68.

30. Pereira CADC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. J Bras Pneumol. 2007;33(4):397–406.

31. Jat KR. Spirometry in children. Prim Care Respir J. 2013;22(2):221–9.

32. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26: 948–968.

33 . Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(3): 218–24.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Artigo 1 - *formatado de acordo com o Jornal Brasileiro de Pneumologia*

TÍTULO
Análise de concordância entre dois instrumentos de avaliação do controle da doença em crianças e adolescentes com asma

TITLE
Analysis of agreement between two instruments to assess disease control in children and adolescents with asthma

AUTORES
Cláudio Luiz Castro Gomes de Amorim[1,2]; ORCID: 0000-0001-7045-767X
Karina Couto Furlanetto[2,3]; ORCID: 0000-0002-7496-7228
Thaila Corsi[2,3]; ORCID: 0009-0002-5897-4396
Fabio Pitta[1,2]; ORCID: 0000-0002-3369-6660

AFILIAÇÕES:
1. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.
2. Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.
3. Centro de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade Pitágoras-Universidade Norte do Paraná – UNOPAR – Londrina (PR) Brasil.

AUTOR CORRESPONDENTE:

Prof. Fabio Pitta – Departamento de Fisioterapia – Universidade Estadual de Londrina – Avenida Robert Koch, 60 – CEP 86038-350 – Londrina – PR – Brasil.

Telefone +55 43 3371 2477; E-mail: fabiopitta@uel.br

Declaração de conflito de interesse: Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

Fonte financiadora: O estudo não recebeu qualquer auxílio financeiro.

Contribuição dos autores: CLCGA: study design, data collection, data analysis, manuscript writing; KCF: study design, data collection, data analysis, manuscript revision; TC: study design, data analysis, manuscript revision; FP: design, data collection, data analysis, manuscript revision, study supervision.

RESUMO

Objetivo: Investigar a concordância entre dois questionários clínicos utilizados para avaliar o nível de controle da asma (*Global Initiative for Asthma* [GINA] e Teste de Controle da Asma [crianças: *Childhood Asthma Control Test* – c-ACT; adolescentes: *Asthma Control Test* – ACT]; e comparar características clínicas, laboratoriais e espirométricas dos pacientes classificados como tendo asma controlada e não controlada de acordo com esses dois instrumentos. **Método:** Crianças e adolescentes com asma tiveram seus níveis de controle da asma avaliados de forma transversal pelos questionários GINA e c-ACT/ACT, além da análise de parâmetros espirométricos, clínicos (tabagismo passivo, gravidade da asma, medicações, dispositivos inalatórios) e laboratoriais (vitamina D e eosinófilos, IgE). **Resultados:** 76 crianças foram analisadas (38% meninas; 10 [9-12] anos). De acordo com GINA e ACT, respectivamente 42% e 20% apresentavam asma não controlada. Houve concordância moderada (Kappa=0,505, p<0,0001) na identificação de doença controlada ou não controlada pelos métodos. Na classificação de acordo com a GINA, indivíduos com asma não controlada apresentavam piores resultados nas variáveis dose diária do corticóide inalatório, gravidade da asma, presença de tabagismo passivo e parâmetros espirométricos (CVF, VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$). Por outro lado, não houve diferença significativa entre indivíduos classificados como tendo asma controlada ou não controlada de acordo com o ACT. **Conclusão:** Em crianças e adolescentes com asma, a concordância entre GINA e ACT foi moderada. A GINA identificou maior número de indivíduos com asma não controlada e, ao contrário do ACT, diferenciou pacientes não controlados dos controlados por meio de piores parâmetros clínicos e espirométricos.

PALAVRAS-CHAVE: Asma; Pediatria; Questionário; Terapêutica.

ABSTRACT

Objective: To investigate the agreement between two clinical questionnaires used to assess the level of asthma control (*Global Initiative for Asthma* [GINA] and *Asthma Control Test* [ACT]) in children and adolescents; and to compare clinical, laboratory and spirometric characteristics between individuals classified as having controlled and non-controlled asthma according to these two instruments. **Methods:** Children and adolescents with asthma had their level of asthma control cross-sectionally assessed by the questionnaires GINA and c-ACT/ACT, in addition to the analyses of variables of spirometry, clinical history (passive smoking, asthma severity, medications and inalatory devices) and laboratory (vitamin D and IgE eosinophiles). **Results:** 76 children were assessed (38% girls; 10 [9-12] years). According to GINA and ICT, respectively 42% and 20% presented non-controlled asthma. There was moderate agreement (Kappa=0,505, p<0,0001) in the identification of controlled and non-controlled disease by the two instruments. In the classification according to GINA, individuals with non-controlled asthma had worse results in terms of daily inhaled corticosteroids dosis, asthma severity, presence of passive smoking and spirometric parameters (FVC, FEV_1 and $FEF_{25-75\%}$). On the other hand, there was no significant difference between individuals classified as having controlled or non-controlled asthma according to the ACT. **Conclusion:** In children and adolescents with asthma, the agreement between GINA and ACT was moderate. GINA identified higher number of individuals with non-controlled asthma and, conversely to ACT, differentiated non-controlled from controlled disease by means of worse clinical and spirometric results.

KEY WORDS: Asthma; Pediatrics; Surveys and Questionnaires; Therapeutics.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACT -	Asthma Control Test
AEHU -	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Londrina
BD -	Broncodilatador
c-ACT -	Childhood Asthma Control Test
CVF -	Capacidade vital forçada
dL -	Decilitro
FEF_{25-75}-	Fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF
g -	Grama
GINA -	Global Initiative for Asthma
ICS -	Corticosteroides inalatorios
IgE -	Imunoglobulina E
IU -	Unidade internacional
L –	Litro
LABA -	Beta-2 agonistas de longa duração
mcg -	Micrograma
mL -	Mililitro
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE -	Termo de consentimento livre e esclarecido
UEL -	Universidade Estadual de Londrina
µL -	Microlitro
VEF_1 -	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

INTRODUÇÃO

Asma é uma doença crônica, heterogênea e caracterizada por inflamação das vias aéreas. É a doença crônica mais comum entre crianças e adolescentes (1) e um problema de saúde pública, apesar dos esforços realizados para diminuir as suas hospitalizações e mortes. Na pediatria, a sua prevalência está aumentando e isso se torna um fardo para a criança que sofre com a doença e perde dias de aula, e para os pais por faltarem ao trabalho, perderem noites de sono e terem impacto negativo no orçamento familiar devido a gastos inesperados com medicações e cuidados ao filho doente (2).

O diagnóstico de asma baseia-se em identificar um padrão recorrente de sibilância, dispneia, opressão torácica e/ou tosse que podem apresentar melhora com o uso de broncodilatadores e, quando possível, o registro de limitação ao fluxo aéreo respiratório (2). Há uma grande diversidade terapêutica medicamentosa, com destaque para os corticosteroides inalatórios (ICS) associados ou não aos beta-2 agonistas de longa duração (LABA) (2).

Após iniciado o tratamento medicamentoso da asma é necessário que os sintomas do paciente sejam reavaliados periodicamente com o objetivo de mantê-los sob controle, consequentemente diminuindo o risco de exacerbações e morte. Para atingir este objetivo, utilizam-se questionários clínicos que avaliam o controle clínico da doença e permitem o ajuste da terapia medicamentosa desse paciente (2). Dentre os questionários que auxiliam na avaliação do controle clínico da asma, os mais conhecidos são a *Global Initiative for Asthma* (GINA) (2) e o Teste de Controle da Asma (para crianças: *Childhood Asthma Control Test* – c-ACT (1,3) e para adolescentes: *Asthma Control Test* – ACT(4,5)). Cada um destes é aplicado de forma distinta. O questionário da GINA tem como característica marcante a sua simplicidade de aplicação, já que ele é aplicado verbalmente pelo médico ao paciente ou responsável pela criança, abordando aspectos como frequência de sintomas, uso de medicamentos e limitações nas atividades diárias por meio de quatro perguntas cujas respostas são “sim” ou “não” (6). Já o c-ACT e ACT, são questionários impressos respondidos pelo paciente e responsável (no caso do c-ACT) (3) ou apenas pelo paciente (ACT) (5) e a cada pergunta é atribuída uma pontuação que ao final são somadas (sendo o máximo de 27 no c-ACT e 25 no ACT).

Os questionários para avaliação do controle da asma têm grande importância e são amplamente utilizados, já que tanto os pacientes quanto os médicos tendem a superestimar o nível de controle da doença e a melhoria alcançada com o tratamento (6). Porém, nenhum dos dois questionários contemplam parâmetros de função pulmonar. Por um lado, isso facilita a aplicação dos mesmos, mas por outro deixa de avaliar funcionalmente o paciente ao não ser identificada uma alteração de função pulmonar (7).

Considerando que ambos os questionários são amplamente utilizados porém não se sabe até o momento se seus resultados são concordantes ou até mesmo intercambiáveis, os objetivos do presente estudo foram (1) identificar se existe concordância entre dois questionários de avaliação de controle da asma amplamente utilizados em crianças e adolescentes (i.e., GINA ou c-ACT/ACT) (2); e comparar as características clínicas, espirométricas e laboratoriais dos pacientes com asma controlada e não controlada classificados de acordo com os dois instrumentos de avaliação.

MÉTODOS

O estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina (UEL), localizado no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da UEL (AEHU-UEL). Trata-se de um estudo primário com delineamento analítico transversal.

A amostra de conveniência contou com pacientes consultados no AEHU-UEL entre maio de 2019 e agosto de 2023, provenientes de Londrina/PR e região, que foram recrutados de forma consecutiva de acordo com o agendamento e que aceitaram participar do estudo. Todos foram analisados em momento único por meio de avaliação clínica, laboratorial e espirométrica. Todos os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo foram consecutivamente incluídos e avaliados. Os respectivos responsáveis por todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido que informou os aspectos éticos e legais da pesquisa. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina sob o número 3.093.047/2018.

Os critérios de inclusão foram: pacientes entre 6 e 14 anos de idade acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do AEHU-UEL com diagnóstico clínico de asma, estabelecido conforme os critérios internacionais da GINA 2023 (2); uso corrente de ICS (beclometasona, budesonida ou fluticasona) associados ou não ao LABA sem restrições quanto ao tempo prévio de uso; estabilidade clínica sem necessidade de uso de corticosteroide oral no último mês por crise asmática; ausência de outras pneumopatias ou de sinais e sintomas de outras doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar crônica da prematuridade, bronquiolite obliterante, bronquiectasia e fibrose cística); ausência de sinais e sintomas de doença do refluxo gastroesofágico e disfagia; pacientes com paralisia cerebral; e uso de antiparasitário nos últimos 12 meses. Os critérios de exclusão foram: pacientes em uso de suplementação de vitamina D; ocorrência de quadro de exacerbação de asma que tenha requerido período de hospitalização maior do que um dia e/ou uso de corticosteroide oral no último mês.

Os pacientes incluídos foram submetidos à classificação da gravidade, nível de controle da asma por meio dos questionários da GINA 2023 (2) e c-ACT/ACT (1,4), ao exame espirométrico, e às dosagens laboratoriais sanguíneas de eosinofilia, imunoglobulina E (IgE) total e vitamina D. Todos esses itens estão descritos a seguir.

A avaliação do controle da asma foi realizada em cada criança com dois questionários diferentes. Todos os participantes responderam ao questionário de controle da asma preconizado pela GINA, que consiste em 4 questões com respostas sim ou não, referentes às últimas quatro semanas. As perguntas são: 1) Sintomas asmatiformes durante o dia por mais do que alguns minutos, mais do que uma vez na semana? 2) Qualquer limitação de atividade devido à asma? 3) Necessidade de medicação de alívio mais do que uma vez na semana? 4) Qualquer despertar noturno ou tosse noturna devido à asma? Neste questionário, quando todas as respostas são “não”, o paciente é classificado como asma controlada; quando 1 ou 2 questões apresentam resposta sim, classifica-se em parcialmente controlado; se 3 ou 4 das respostas forem afirmativas, o paciente é classificado como não controlado (2). Para fins de análise, neste estudo os pacientes foram classificados apenas em controlados ou não controlados sendo o último grupo constituído por pacientes que responderam “sim” em no mínimo uma questão.

O segundo questionário de avaliação de controle da asma foi aplicado conforme a idade. Em crianças com menos de 12 anos foi utilizado o c-ACT. Este questionário consiste em sete questões, quatro delas respondidas pela própria criança e três pelos pais ou responsáveis, com pontuação mínima de 0 e máxima de 27. Quanto maior a pontuação, maior o controle da asma. Pontuações entre 20 e 27 classificam os pacientes em asma controlada, entre 15 e 19 em asma parcialmente controlada e entre 0 e 14 como asma não controlada (3). As crianças com 12 anos ou mais responderam ao ACT que consiste em cinco perguntas. A pontuação de cada questão varia entre 1 e 5 pontos. A pontuação mínima do questionário é de 5 pontos e a pontuação máxima é de 25 pontos. Quanto maior a pontuação, melhor o controle da asma. Pontuações entre 20 e 25 classificam os pacientes em asma controlada, entre 16 e 19 em asma parcialmente controlada e entre 5 e 15 como asma não controlada (2). Novamente, para fins de análises, as crianças e adolescentes foram classificadas apenas em asma controlada *versus* não controlada, sendo o último grupo constituído também pelos pacientes com asma parcialmente controlada. Em suma, neste estudo os pacientes foram separados em dois grupos quanto ao controle da asma (asma controlada e não-controlada) conforme o nível de controle estabelecido pela GINA e c-ACT/ACT. Para GINA, foi considerado como asma controlada o grupo que respondeu “não” para as quatro perguntas do questionário (C-GINA), e como asma não-controlada (NC-GINA) se houve ao menos uma resposta “sim” para alguma das quatro perguntas (2). Para c-ACT/ACT, foi considerado como asma controlada (C-ACT) o grupo com pontuação maior ou igual a 20 pontos e como não-

controlada (NC-ACT) quando a soma fosse menor ou igual 19 pontos (2,3).

O exame espirométrico foi realizado em todos os indivíduos com o aparelho MiniSpir (MIR, Roma, Itália) e software Winspiro PRO 5.9, conforme técnica preconizada pela *American Thoracic Society* (8). Os valores de referência foram aqueles específicos para a população brasileira, preconizados por Jones et al (9). As análises utilizaram os resultados espirométricos pré-BD e a variação pós-pré BD. A presença de distúrbio obstrutivo foi definida por uma redução na razão VEF_1/CVF abaixo do 5º percentil do valor predito (limite inferior) (10).

Quanto aos exames laboratoriais usados para caracterização da amostra, conforme previamente descrito (11) foi empregado o método de quimioluminescência para análise e quantificação do nível sérico de vitamina D (12,13), o método de imunoturbidimetria (Architect C800-Abbott) para IgE (13) e método automatizado para eosinófilos séricos (13,15).

Os dispositivos inalatórios e terapia medicamentosa utilizada pelos pacientes também foram registrados. Dentre eles foram identificados o *spray*, Turbuhaler® e cápsula inalante. Além disso, na amostra havia pacientes em um uso da beclometasona e a budesonida e, para análise das doses, utilizou-se a padronização para a dose correspondente à budesonida conforme orientado na GINA (2), que varia conforme a idade (entre 6 e 11 anos, e acima de 12 anos). As doses dos ICS (baseada na budesonida) foram categorizadas em baixa, média e alta conforme a GINA (2). Para a faixa etária entre 6 e 11 anos considerou-se dose baixa da budesonida as doses entre 100 e 200 mcg, média quando doses acima de 200 até 400 mcg e alta para doses acima de 400 mcg ao dia (2). Quando acima de 12 anos, considerou-se entre 200 e 400 mcg como dose baixa, maior do que 400 até 800 mcg como dose média e maior do que 800 mcg ao dia como dose alta (2). O LABA, quando associado, foi o formoterol. Já para a gravidade da asma foi categorizada conforme o *step* da GINA que o paciente se encontrava no momento da avaliação clínica, sendo: leve (*steps* 1 e 2), moderada (*step* 3) e grave (*steps* 4 e 5) (2).

Na análise estatística, o teste de Shapiro Wilk foi utilizado para analisar a normalidade na distribuição dos dados. Os dados com distribuição normal foram descritos como média e desvio padrão, e os dados de distribuição não-normal foram descritos como mediana e intervalo interquartílico (25-75%). Comparações de variáveis contínuas foram realizadas pelo teste t de Student não-pareado (variáveis paramétricas) ou pelo teste de Mann-Whithey (variáveis não paramétricas), e em variáveis categóricas pelo teste do Qui-quadrado e descrita em valores absolutos e relativos (proporções). A concordância entre os grupos de asma controlada ou não controlada de acordo com a GINA ou o c-ACT/ACT foram avaliadas pelo teste Kappa (sendo <0: ausência de concordância; 0-0,2: muito baixa; 0,2-0,4: considerável; 0,4-0,6: moderado; 0,6-0,8: substancial; 0,8-1: excelente) (16). Associações entre GINA e c-ACT/ACT foram analisadas pelo V de Cramer (0-0,10: irrisória; 0,11-0,20: fraca; 0,21-0,40:

moderada; 0,41-0,60: relativamente forte; 0,61-0,80: forte; 0,81-0,99: muito forte; 1: perfeito) (17). A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 25 e a significância estatística foi determinada com o valor de $P<0,05$.

RESULTADOS

Setenta e seis pacientes foram incluídos, e não houve exclusões. As características basais dos pacientes estão descritas na tabela 1, e mostram uma mediana (intervalo interquartílico) de idade de 10 (9-12) anos, com IMC de 18 (15-22). A pontuação do ACT foi significativamente menor no grupo NC-GINA (20[15-22] pontos) quando comparada com o grupo C-GINA (24[23-25] pontos) (Figura 1).

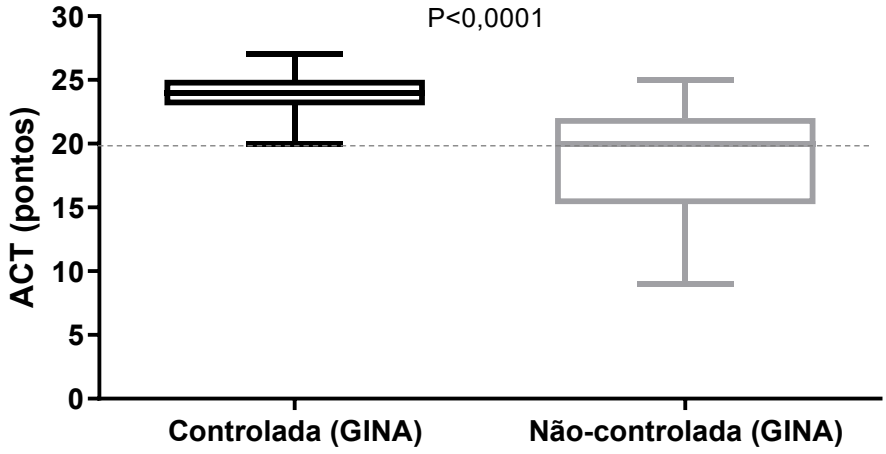
Tabela 1. Características clínicas, espirométricas e laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo (n=76).

Variável	
Sexo, masculino/feminino, n (%)	47/29 (62%/38%)
Idade, anos	10 (9-12)
Raça, branca/negra, n (%)	61/15 (80%/20%)
IMC, kg/m^2	18 (15-22)
GINA controlado, não-controlado, n (%)	44/32 (58%/42%)
ACT controlado, não-controlado, n (%)	61/15 (80%/20%)
Dispositivo inalatório	
Spray, n (%)	29 (38%)
Turbuhaler, n (%)	14 (19%)
Capsula inalatório (%)	33 (43%)
Medicação	
Beclometasona, n (%)	1 (1%)
Budesonida, n (%)	25 (33%)
Formoterol+budesonida, n (%)	50 (66%)
Dose/dia, mcg	405±148
Carga dose,	
Baixa, n (%)	20 (26%)
Média, n (%)	49 (65%)
Alta, n (%)	7 (9%)
Step GINA, classificação (1-5)	
Step 1, n (%)	0 (0%)
Step 2, n (%)	9 (12%)
Step 3, n (%)	25 (33%)
Step 4, n (%)	38 (50%)
Step 5, n (%)	4 (5%)
Gravidade, classificação (1-3)	
Leve, n (%)	9 (12%)
Moderado, n (%)	25 (33%)
Grave, n (%)	42 (55%)
Tabagismo passivo, sim/não, n (%)	35/41 (46%/54%)
Espirometria	
CVF, litros	2,45±0,68

CVF, % pred	97±14
Δ CVF pós-pré BD, %	3,32 (-0,57-8,43)
VEF_1, litros	2,01±0,59
VEF_1, % pred	90±18
Δ VEF_1 pós-pré BD, %	6,61 (3,05-14,22)
VEF_1/CVF	83(78-88)
VEF_1/CVF, % pred	95(88-99)
Δ VEF_1/CVF pós-pré BD, %	3,24 (0,89-7,43)
$FEF_{25-75\%}$, Litros/segundo	2,12±0,87
$FEF_{25-75\%}$, % pred	79±29
Δ $FEF_{25-75\%}$ pós-pré BD, %	16 (5-33)
Exames laboratoriais	
IgE, UI/mL*	519 (250-1281)
Eosinófilos, % *	7 (4,8-10)
Eosinófilos, células/μL *	588 (340-814)
Vitamina D, ng/mL *	26±8

Os resultados foram mostrados como média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartílico), conforme normalidade na distribuição dos dados, ou n absoluto (%). ACT: Asthma Control Test, GINA: Global Initiative for Asthma; Carga dose: 1- baixa / 2 – média / 3 – alta; Gravidade: steps GINA 1 e 2 – leve / 3 – moderada / 4 e 5 – grave; CVF: capacidade vital forçada; VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF: fluxo expiratório forçado; Δ: variação; % pred: % do valor predito; BD: broncodilatador; IgE: imunoglobulina E. *n=68.

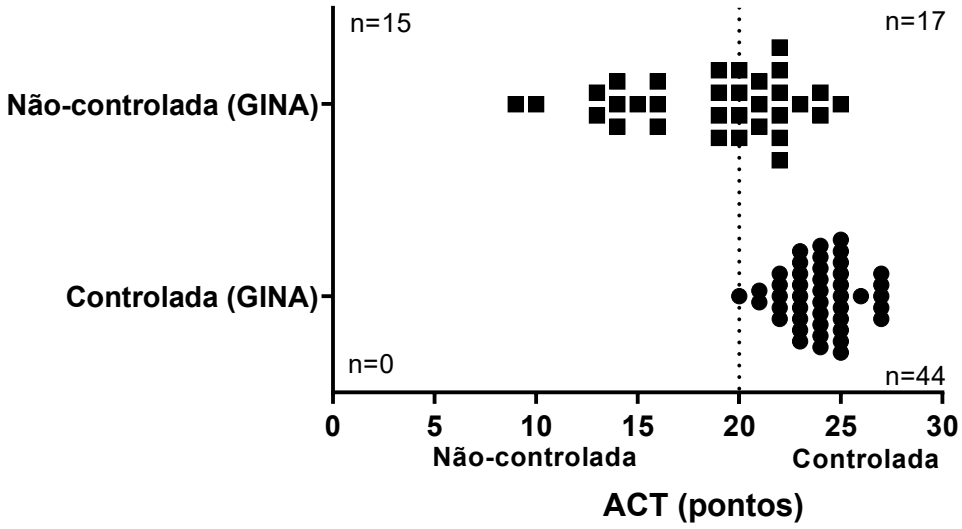
Figura 1. Comparação entre a pontuação do *Asthma Control Test* (ACT) conforme o nível de controle da *Global Initiative for Asthma* (GINA)



Foi observada concordância moderada (Kappa=0,505, p<0,0001) entre os grupos de asma controlada e não controlada categorizados com os dois instrumentos de avaliação, com boa sensibilidade (0,72) e excelente especificidade (1,00). Todos os pacientes com asma controlada de acordo com a GINA também apresentavam asma controlada de acordo com o ACT, mas nem todo paciente com asma não-controlada pela GINA apresentava classificação de asma não controlada pelo ACT, com uma discordância de 22% da amostra. Além disso,

58% das crianças apresentaram asma controlada quando categorizadas pela GINA e 80% quando utilizado o ACT. Houve diferença estatisticamente significante nas classificações entre os métodos de avaliação (Teste de Fisher p<0,0001). Apesar disso, houve uma associação relativamente forte entre as classificações de GINA e ACT (V de Cramer=0,581, p<0,0001) (Figura 2).

Figura 2. Grupos asma controlada e não controlada conforme os questionários *Asthma Control Test* (ACT) e *Global Initiative for Asthma* (GINA)



Todas as comparações entre indivíduos com asma controlada e não controlada de acordo com GINA e ACT estão descritas na tabela 2. Na comparação de C-GINA com NC-GINA, houve diferença estatística nas variáveis dispositivo inalatório, dose diária do ICS, *steps* da GINA, gravidade da asma, presença de tabagismo passivo e parâmetros espirométricos (CVF, VEF_1, $FEF_{25-75\%}$). Não houve diferença estatística quando comparados C-ACT e NC-ACT.

Tabela 2. Comparações entre crianças com asma controlada e não controlada classificadas de acordo com a GINA e ACT.

	GINA n = 76			ACT n = 76		
Variável	**Controlada (n=44)**	**Não-controlada (n=32)**	**Valor p**	**Controlada (n=61)**	**Não-controlada (n=15)**	**Valor p**
Sexo,M/F, n (%)	30 (68%) / 14 (32%)	17 (53%) / 15 (47%)	0,182	39 (64%) / 22 (36%)	8 (53%) / 7 (47%)	0,645
Idade, anos	10,2±2,3	10±2,1	0,773	10,2±2,2	9,7±2,1	0,457
IMC, kg/m^2	18 (16-23)	18 (15-21)	0,388	18 (16-22)	20 (14-21)	0,700
Dispositivo inalatório, n (%)			**0,013**			0,376
Spray	12 (27%)	17 (53%)		23 (38%)	6 (40%)	
Turbuhaler	8 (18%)	6 (19%)		9 (15)	5 (33%)	
Cápsula inalatória	24 (55%)	9 (28%)		29 (48%)	4 (27%)	
Medicação, n (%)			0,124			0,187
Beclometasona	1 (2%)	0 (0%)		1 (2%)	0 (0%)	
Budesonida	17 (39%)	8 (25%)		22 (36%)	3 (20%)	
Budesonida + formoterol	26 (59%)	24 (75%)		38 (62%)	12 (80%)	
Dose dia, mcg	372±104	445±173	**0,049**	386±123	470±191	0,075
Carga dose, n (%)			0,071			0,198
Baixa	14 (32%)	6 (19%)		17 (28%)	3 (20%)	
Média	28 (63%)	21 (65%)		40 (65%)	9 (60%)	
Alta	2 (5%)	5 (16%)		4 (7%)	3 (20%)	
Step GINA, n (%)			**0,026**			0,080
Step 1	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Step 2	6 (14%)	3 (9%)		8 (13%)	1 (7%)	
Step 3	19 (43%)	6 (19%)		22 (36%)	3 (20%)	
Step 4	18 (41%)	20 (63%)		29 (48%)	9 (60%)	
Step 5	1 (2%)	3 (9%)		2 (3%)	2 (13%)	
Gravidade n (%)			**0,043**	3(2-3)	3(2-3)	0,128
Leve	6 (14%)	3 (9%)		8 (13%)	1 (7%)	
Moderada	19 (43%)	6 (19%)		22 (36%)	3 (20%)	
Grave	19 (43%)	23 (72%)		31 (51%)	11 (7%)	
Tabagismo passivo, n (%)			**0,025**			0,314
Não	33 (75%)	16 (50%)		41 (67%)	8 (53%)	
Sim	11 (25%)	16 (50%)		20 (33%)	7 (47%)	
Espirometria						
CVF, L	2,53±0,65	2,33±0,71	0,214	2,49±0,64	2,26±0,80	0,259
CVF, % pred	100±14	93±14	**0,047**	97±14	95±16	0,639
Δ CVF pós-pré-BD, %	2 (-1-8)	5 (0-9)	0,391	3(-1-8)	4(0-9)	0,845
VEF_1, L	2,09±0,58	1,88±0,59	0,127	2,04±0,56	1,83±0,67	0,218
VEF_1, % pred	94±18	85±17	**0,040**	91±17	87±21	0,500
Δ VEF_1 pós-pré-BD, %	6 (3-11)	8 (2-16)	0,288	7 (4-15)	6 (1-14)	0,422
VEF_1/CVF	84(78-89)	82(76-87)	0,374	81(78-88)	82(74-92)	0,615
VEF_1/CVF, % pred	95(89-100)	93(86-98)	0,333	95(89-100)	94(81-100)	0,485
Δ VEF_1/CVF pós-pré-BD, %	3 (1-8)	5 (2-7)	0,222	3 (1-7)	2 (-1-10)	0,980
$FEF_{25-75\%}$, L/s	2,20(1,64-2,92)	2,02(1,43-2,42)	0,092	2,17(1,5-72,74)	2,16(0,87-2,46)	0,285
$FEF_{25-75\%}$, % pred	89(61-112)	71(55-86)	**0,028**	82(63-103)	78(41-99)	0,312
Δ $FEF_{25-75\%}$ pós-pré-BD, %	16 (1-29)	16 (8-40)	0,446	17 (7-32)	9 (2-69)	0,382

Os resultados foram mostrados como média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartílico), conforme normalidade na distribuição dos dados, ou n absoluto (%). GINA: Global Initiative for Asthma; ACT: Asthma Control Test; Gravidade: steps GINA 1 e 2 – leve / 3 – moderada / 4 e 5 – grave; CVF: capacidade vital forçada, VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF: fluxo expiratório forçado; % pred: % do valor predito; Δ: variação; BD: broncodilatador, IgE: imunoglobulina E.

DISCUSSÃO

O presente estudo identificou diferenças significativas na porcentagem de crianças classificadas como asma controlada ou não controlada de acordo com o questionário de avaliação da gravidade da doença, ou seja, o c-ACT/ACT identificou uma proporção menor de crianças com asma não controlada em comparação com a utilização da escala da GINA, apesar de haver associação forte e concordância moderada entre os questionários. Além disso, dentre as crianças com asma não controlada pela GINA, o dispositivo de *spray* foi o mais utilizado, as crianças estavam categorizadas principalmente no *step* 4 da GINA (classificado como asma grave) (2), tinham maior prevalência de tabagismo passivo e apresentaram valores espirométricos de CVF, VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$ piores em relação ao grupo com asma controlada. Esses achados podem indicar a necessidade de um manejo mais personalizado para os pacientes com asma não controlada, como exemplo: intensificar o aconselhamento sobre a importância de cessação do tabagismo por ser um fator de risco modificável e de piora do quadro respiratório; e indicar uma terapêutica mais agressiva visando o controle da doença e um monitoramento mais regular que permita intervenções mais precoces para minimizar a chance de exacerbações e hospitalizações. Por outro lado, essas diferenças não foram observadas quando o c-ACT/ACT foi utilizado para classificar as crianças como apresentando asma controlada e não controlada. Portanto, no que diz respeito ao controle da doença, os resultados do presente estudo podem indicar certa superioridade da GINA em relação ao ACT.

Em relação à identificação do nível de controle entre GINA e c-ACT/ACT, o artigo de Koolen *et al.* (6) mostrou análise semelhante, porém apenas 17% dos pacientes em sua amostra tinham asma controlada conforme a GINA e 40% conforme c-ACT/ACT. Ao analisar o presente estudo à luz daquele de Koolen *et al.* (6), foram encontrados valores semelhantes de sensibilidade (72% *vs* 66%, respectivamente) e especificidade (100% em ambos os estudos). Isso sugere uma superestimação do controle da asma pelos responsáveis e/ou pelo paciente, o que também foi notado em outros estudos (18–21)**.** Ao analisar-se a concordância entre os níveis de controle definidos para cada um dos questionários, hipotetizamos que o ponto de corte para definição de asma não controlada conforme o c-ACT/ACT (i.e., 19 pontos) parece subestimar a proporção de crianças com asma não controlada pela GINA assim como

demostrado por Koolen *et al.* (6). Assim, infere-se que o questionário GINA se apresenta como uma opção superior ao c-ACT/ACT para a identificação do distúrbio obstrutivo, o que traz implicações clínicas importantes na conduta terapêutica medicamentosa dessas crianças.

O questionário GINA avalia uma gama mais ampla de fatores ao se utilizar de perguntas dicotômicas quanto aos sintomas diurnos, noturnos, limitação das atividades diárias e uso de medicações de alívio, proporcionando uma visão mais completa do controle da asma (22,23). Apesar de amplamente validado, especialmente por sua simplicidade e facilidade de uso, o questionário ACT, por sua vez, concentra-se principalmente em sintomas e limitação de atividades, portanto não focando de forma mais ampla em outros pontos também importantes na avaliação do controle da asma, como as exacerbações (24).

Um ponto a se destacar é que o questionário GINA pode associar-se com parâmetros espirométricos e fornecer informações importantes sobre a gravidade da asma como demonstrado por Cottini *et al.* (25), especialmente o $FEF_{25-75\%}$. Naquele mesmo estudo, corroborando os presentes resultados, não foi observada associação do $FEF_{25-75\%}$ com o ACT. Além disso, assim como no presente estudo, Yi *et al.* (26) também mostraram que crianças com pior controle da asma conforme a GINA apresentavam piores valores de VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$.

Sabe-se que há necessidade de doses maiores de medicações para o controle da asma em pacientes considerados de maior gravidade clínica (2). Porém, até o momento, não haviam sido encontrados estudos que mostrassem a superioridade do questionário GINA sobre o c-ACT/ACT em termos de dose de corticosteroide inalatório e gravidade da doença em relação ao nível de controle da doença. No entanto, estudos prévios (27,28) haviam destacado pontos positivos do questionário GINA, aliado a outros dados como os espirométricos, para o manejo da asma em pediatria em relação ao ajuste de dose da terapia medicamentosa e avaliação da gravidade da asma.

Os presentes resultados mostraram que o grupo com asma controlada (de acordo com a GINA) fez uso principalmente de dispositivo de pó seco, ao passo que o grupo com asma não controlada fez uso principalmente do dispositivo em *spray*. A escolha do dispositivo inalatório é um desafio pois deve-se levar em consideração a preferência do paciente pelo dispositivo e sua habilidade em utilizá-lo, uma vez que o uso inadequado causa uma pior deposição pulmonar da medicação (29,30). No estudo de Lavorini *et al.*(31) foi constatada uma maior preferência dos pacientes pelos dispositivos de pó seco e também que eles geralmente proporcionam uma melhor deposição pulmonar da medicação em comparação a outros tipos de dispositivos inalatórios, o que pode explicar o achado do presente estudo

Além da preferência pessoal pelos dispositivos, na pediatria o uso do *spray* necessita dos espaçadores (com ou sem máscara), não necessários nos dispositivos de pó seco. Esse pode ser um fator limitante, uma vez que o dispositivo pode ser esquecido ou até mesmo não

limpo da forma adequada, favorecendo a deposição de medicação na parede do espaçador e menos medicação disponível para deposição pulmonar (31-33). Há ainda que se considerar o fato da disponibilidade das medicações no Sistema Único de Saúde (SUS) que, nem sempre, são as mais adequadas para os pacientes e não dispõem de grande diversidade medicamentosa quando comparado ao sistema privado. Os pacientes deste estudo estão todos inseridos no ambulatório público e, frequentemente, a associação formoterol+budesonida (LABA+ICS) está disponível apenas sob cápsula inalante. No entanto, nem todos os pacientes dispõem de habilidade técnica para utilizá-la, sendo necessária a individualização do tratamento com medicações na forma de *spray*, como a beclometasona, que não dispõe do efeito broncoprotetor como na associação LABA+ICS (34,35).

O tabagismo passivo também se mostrou com diferença estatística significativa entre os grupos com asma controlada e não controlada de acordo com a GINA, com maior proporção de asma não controlada dentre as crianças sujeitas ao tabagismo passivo. Diversos malefícios para as crianças já são conhecidos perante à exposição ao tabaco, por agravar os sintomas da asma e piorar o seu controle, diminuir a capacidade pulmonar da criança e causar impacto direto em sua qualidade de vida (36,37). A literatura prévia mostra resultados semelhantes aos do presente estudo em relação à perda de função pulmonar em crianças expostas ao tabagismo. O estudo de Moshammer *et al*. (38) mostrou associação entre o tabagismo materno e a redução do VEF_1 e obstrução nas pequenas vias aéreas, demonstrado pela redução do FEF_{25-75}. McEvoy *et al.* (39) demonstraram déficits persistentes na função pulmonar inclusive em crianças cujas mães fumaram durante a gravidez, como aumento da musculatura lisa das vias aéreas, deposição de colágeno, hiper-reatividade das vias aéreas e reduções nos fluxos expiratórios forçados que persistiram até a idade de 21 anos.

Dentre as limitações do presente estudo pode-se citar que o recrutamento foi realizado em um único centro do Brasil em crianças com determinado perfil socioeconômico (i.e., usuários da rede pública do sistema de saúde). Além disso, pesquisas futuras com seguimento longitudinal de crianças com asma controlada e não controlada são necessárias para identificar outros fatores relacionados com os instrumentos de avaliação utilizados, bem como estudar sua responsividade.

CONCLUSÕES

Apesar de ambos os métodos de análise do nível de controle da asma serem universalmente aceitos, o questionário da GINA se mostrou mais adequado às crianças com asma da presente amostra e se associou melhor com os parâmetros funcionais, indicando uma melhor avaliação clínica do paciente com menor subnotificação de asma não controlada. Vale salientar a importância de haver parcimônia pelo profissional de saúde ao interpretar os

sintomas do paciente para evitar que haja uma superestimação do controle clínico da doença e, consequentemente, deixem de ser realizados os ajustes terapêuticos, dentre eles os medicamentosos, necessários a cada um dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Mattiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). Pediatr Pulmonol. 2016;51(4):358–63.

2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available from: www.ginasthma.org.

3. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(4):817–25.

4. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, Júnior AD, Cruz ÁA. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. J Bras Pneumol. 2010;36(2):159-166.

5. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):549–56.

6. Koolen BB, Pijnenburg MWH, Brackel HJL, Landstra AM, Van Den Berg NJ, Merkus PJFM, et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINA) criteria with the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test (ACT). Eur Respir J. 2011;38(3):561–6.

7. Cui X, Zhou X, Li Z, Teng Y, Lin L, Wang Q, et al. Association between Childhood Asthma Control Test scores and lung pathophysiologic indicators in longitudinal measurements. J Thorac Dis. 2023;15(8):4207–15.

8. Miller MR. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319–38.

9. Jones MH, Vidal PCV, Lanza FC, Silva DCFDMF, Pitrez PM, Olmedo APBDF, et al. Reference values for spirometry in Brazilian children. J Bras Pneumol. 2020;46(3):e20190138.

10. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26: 948–968. 11. Amorim CLCG,

Oliveira JM, Rodrigues A, Furlanetto KC, Pitta F. Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma. J Bras Pneumol. 2020; 6;47(1):e20200279.

12. Santos HLBS, Silva SDSE, Paula ED, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, et al. Mutações do gene receptor de vitamina D e níveis séricos de vitamina D em crianças com asma. Rev Paul Pediatr. 2018;36(3):269–74.

13. Peçanha MB, Freitas RDB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LLD, Cardoso SA. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. J Bras Pneumol. 2019;45(1):e20170431.

14. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between Serum Vitamin D, Disease Severity, and Airway Remodeling in Children with Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(12):1342–9.

15. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5):1031–5.

16. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. Phys Ther. 2005;85(3):257-68.

17. Sapra RL, Saluja S. Understanding statistical association and correlation. Curr Med Res Pract. 2021;11(1):31–8.

18. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J. 2000; 16:802-807.

19. Sawyer SM, John Fardy H. Bridging the Gap Between Doctors' and Patients' Expectations of Asthma Management. J Asthma. 2003;40(2):131–8.

20. FitzGerald JM, Boulet LP, McIvor RA, Zimmerman S, Chapman KR. Asthma Control in Canada Remains Suboptimal: The Reality of Asthma Control (TRAC) Study. Can Respir J. 2006;13(5):253–9.

21. Boulet LP, Phillips R, O'Byrne P, Becker A. Evaluation of Asthma Control by Physicians and Patients: Comparison with Current Guidelines. Can Respir J. 2002;9(6):417–23.

22. Deschildre A, Pin I, El Abd K, Belmin-Larrar S, El Mourad S, Thumerelle C, et al. Asthma control assessment in a pediatric population: comparison between GINA / NAEPP

guidelines, Childhood Asthma Control Test (C- ACT), and physician's rating. Allergy. 2014;69(6):784–90.

23.Tao M, Zhang Y, Ding L, Peng D. Risk factors of sleep-disordered breathing and poor asthma control in children with asthma. BMC Pediatr. 2024;24(1):288.

24.Peláez G, Giubergia V, Lucero B, Aguerre V, Castaños C, Figueroa JM. Childhood severe asthma: relationship among asthma control scores, FeNO, spirometry and impulse oscillometry. BMC Pulm Med. 2024;24(1):270.

25.Cottini M, Licini A, Lombardi C, Bagnasco D, Comberiati P, Berti A. Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. Clin Mol Allergy. 2021;19(1):7.

26.Yi L, Zhao Y, Guo Z, Li Q, Zhang G, Tian X, et al. The role of small airway function parameters in preschool asthmatic children. BMC Pulm Med. 2023;23(1):219.

27.Castro-Rodriguez JA, Custovic A, Ducharme FM. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. Asthma Res Pract. 2016;2(1):5.

28.Papi A, Blasi F, Canonica GW, Morandi L, Richeldi L, Rossi A. Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020;16(1):75.

29. Berlinski A. 2019 Year in Review: Aerosol Therapy. Respir Care. 2020;65(5):705–12.

30.Juliá Benito JC, Moreno-Galarraga L, Bragado Alcaraz E, Asensi Monzó MT, Ortega Casanueva C, Moral L, et al. Inhaled medications and inhalation chambers for childhood asthma. Spanish network of working groups on asthma in pediatrics (REGAP). An Pediatría Engl Ed. 2024;100(2):123–31.

31.Lavorini F, Fontana GA. Inhaler technique and patient's preference for dry powder inhaler devices. Expert Opin Drug Deliv. 2014;11(1):1–3.

32.Volerman A, Balachandran U, Siros M, Akel M, Press VG. Mask Use with Spacers/Valved Holding Chambers and Metered Dose Inhalers among Children with Asthma. Ann Am Thorac Soc. 2021;18(1):17–22.

33.Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. β-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: A systematic review with meta-analysis. J Pediatr. 2004;145(2):172–7.

34.Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. N Engl J Med. 2010;362(11):975–85.

35.Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, Krishnan JA, Cloutier MM. A Practical Guide to Implementing SMART in Asthma Management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(1): S31–8.

36.He Z, Wu H, Zhang S, Lin Y, Li R, Xie L, et al. The association between secondhand smoke and childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Pulmonol. 2020;55(10):2518–31.

37.Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. The Lancet. 2011;377(9760):139–46.

38.Moshammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U, et al. Parental Smoking and Lung Function in Children: An International Study. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(11):1255–63.

39.McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. Paediatr Respir Rev. 2017; 21:27–33.

6.2 Artigo 2 - ***formatado de acordo com a Revista Paulista de Pediatria***

TÍTULO

Comparação entre valores de referência brasileiros para espirometria aplicados em crianças e adolescentes com asma

Título resumido: Espirometria em crianças e adolescentes brasileiros com asma

TITLE

Comparison between Brazilian reference values for spirometry applied in children and adolescents with asthma

Short title: Spirometry in Brazilian children and adolescents with asthma

AUTORES
Cláudio Luiz Castro Gomes de Amorim[1,2]; ORCID: 0000-0001-7045-767X
Karina Couto Furlanetto[2,3]; ORCID: 0000-0002-7496-7228
Thaila Corsi[2,3]; ORCID:
Fabio Pitta[1,2]; ORCID: 0000-0002-3369-6660

AFILIAÇÕES:
1 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.
2 Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina, Londrina (PR) Brasil.
3 Centro de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade Pitágoras-Universidade Norte do Paraná – UNOPAR – Londrina (PR) Brasil.

AUTOR CORRESPONDENTE:

Prof. Fabio Pitta – Departamento de Fisioterapia – Universidade Estadual de Londrina – Avenida Robert Koch, 60 – CEP 86038-350 – Londrina – PR – Brasil.

Telefone +55 43 3371 2477; E-mail: fabiopitta@uel.br

Declaração de conflito de interesse: Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

Fonte financiadora: O estudo não recebeu qualquer auxílio financeiro.

Número total de palavras do artigo: 2849
Número total de palavras do resumo: 250
Número de tabelas: 3
Número de figuras: 1

Contribuição dos autores: CLCGA: study design, data collection, data analysis, manuscript writing; KCF: study design, data collection, data analysis, manuscript revision; TC: study design, data analysis, manuscript revision; FP: design, data collection, data analysis, manuscript revision, study supervision.

Declaração de disponibilidade de dados: o banco de dados que deu origem ao artigo está disponível a pedido, com o autor correspondente.

RESUMO:

Objetivos: Comparar os valores espirométricos de crianças e adolescentes asmáticos brasileiros utilizando dois diferentes valores de referência, desenvolvidos por Jones et al. e Pereira et al., e avaliar a capacidade dessas fórmulas na diferenciação entre asma controlada e não controlada e na identificação de distúrbio espirométrico obstrutivo.

Métodos: Estudo transversal com 76 crianças e adolescentes asmáticos (6-14 anos). Os participantes foram submetidos a avaliações espirométrica e clínica. A classificação do controle da asma foi realizada pelo questionário *Global Initiative for Asthma* (GINA). Foram aplicadas as fórmulas de Jones et al. e Pereira et al. para os valores espirométricos, e os resultados foram comparados quanto ao controle da asma e ao diagnóstico espirométrico de distúrbio obstrutivo.

Resultados: Os valores preditos por Pereira et al. foram significativamente menores para o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), capacidade vital forçada (CVF) e fluxo expiratório forçado 25-75% ($FEF_{25-75\%}$) em comparação aos de Jones et al. Ambas as fórmulas diferenciaram significativamente entre asma controlada e não controlada. No entanto, houve divergência significativa no diagnóstico de distúrbio obstrutivo: 82% das crianças foram classificadas como obstrutivas por Jones et al. e 46% por Pereira et al.

Conclusões: Os valores de referência de Pereira et al. podem subestimar os valores espirométricos e o diagnóstico de distúrbio obstrutivo em crianças asmáticas, o que pode subestimar a gravidade da doença e impactar negativamente o seu manejo clínico. A variabilidade diagnóstica entre as fórmulas ressalta a importância de considerar as especificidades da população alvo na interpretação de resultados espirométricos.

Palavras-chave: Função pulmonar; espirometria; valores de referência; valores normativos; asma; crianças.

ABSTRACT:

Objectives: To compare the spirometric values of Brazilian asthmatic children and adolescents using two different reference values, developed by Jones et al. and Pereira et al., and to evaluate the capacity of these formulas to differentiate between controlled and non-controlled asthma and in the identification of obstructive spirometric disorder.

Methods: Cross-sectional study with 76 asthmatic children and adolescents (6-14 years old). Participants were submitted to spirometric and clinical assessments. The classification as controlled or non-controlled asthma was done by the *Global Initiative for Asthma* (GINA) questionnaire. The equations of Jones et al. and Pereira et al. were applied for the spirometric values, and results were compared regarding controlled or non-controlled asthma and the spirometric diagnosis of obstructive disorder.

Results: Values predicted by Pereira et al. were significantly lower for forced expiratory volume in the first second (FEV_1), forced vital capacity (CVF) and forced expiratory flow 25-75% ($FEF_{25-75\%}$) in comparison to those by Jones et al. Both equations significantly differentiated between controlled and non-controlled asthma. However, there was significant divergence in the diagnosis of obstructive disorder: 82% of the participants were classified as obstructive by Jones et al. and 46% by Pereira et al.

Conclusions: Reference values by Pereira et al. may underestimate spirometric results and the diagnosis of obstructive disorder in asthmatic children and adolescents, which may misdjudge the disease severity and impact negatively its clinical management. The diagnostic variability between these equations underlines the importance of considering the specificities of the target population in the interpretation of spirometric results.

Key words: Lung function; spirometry; reference values; normative values; asthma; children.

INTRODUÇÃO

A asma é uma condição crônica que gera inflamação nas vias aéreas inferiores; os seus sintomas clínicos resultam da obstrução ao fluxo aéreo caracterizada pelo aumento da responsividade brônquica (1). A doença é conhecida como tendo considerável prevalência em todo o mundo, e esse conceito foi reforçado por meio do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) (2), que envolveu diversos centros internacionais e definiu a asma como um importante problema de saúde pública global (2,3). No Brasil, a prevalência da asma entre crianças e adolescentes está entre as mais altas do mundo (i.e., aproximadamente 23,3% e 20%, respectivamente), embora apenas 12% destes tenham o diagnóstico formal da doença (1,4).

O diagnóstico correto, manejo adequado e controle da doença são essenciais para melhorar a qualidade de vida da criança e família, além de reduzir os riscos de complicações associadas à doença (4). Porém, infelizmente, apenas 12,3% dos asmáticos no Brasil tem a doença considerada como controlada (1). É fundamental realizar reavaliações do paciente a cada ajuste terapêutico durante o seguimento da doença, visando atingir o controle clínico e evitar/mitigar a perda de função pulmonar (5).

Em relação à avaliação funcional de crianças com asma, dispõe-se de exames que podem auxiliar.dentre eles, a espirometria é um dos mais utilizados. A espirometria tem papel fundamental na identificação e graduação de distúrbios ventilatórios obstrutivos e avaliação de resposta broncodilatadora, tanto no momento do diagnóstico da asma quanto no seguimento do paciente, quantificando a gravidade da doença já diagnosticada e a monitorização da resposta terapêutica (5,6).

Apesar da avaliação da função pulmonar ter se iniciado há mais de um século, apenas nas últimas quatro décadas ela ganhou força na Pediatria. Sabe-se hoje que há necessidade de abordagem diferenciada para essa sub-população considerando-se as peculiaridades fisiológicas, como aquelas relacionadas ao crescimento e à compreensão da técnica para realização do exame (6,7).

Um dos aspectos mais importantes da interpretação da espirometria se dá pela

comparação dos valores atingidos pela criança com valores de referência (ou de normalidade). Estes são desenvolvidos ao avaliar-se uma amostra representativa da população considerada normal em um determinado contexto sócio geográfico (6,7), para que seja possível determinar o que é normal (ou dentro dos padrões esperados) do que é anormal (ou alterado) frente a esses padrões. Dentre os valores de referência de espirometria desenvolvidos em (e para) brasileiros, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) publicou em 2002 valores de referência em crianças de uma amostra coletada entre 1989 e 1991 (7). No entanto, a literatura prévia mostrou que esses valores subestimam significativamente o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF) (8), além de não oferecerem valores preditos da relação VEF_1/CVF ajustados para idade e altura.

Para além destes, os valores de referência estabelecidos por Pereira et al. (9) são muito difundidos, sendo usados também na faixa etária pediátrica (10,11). Contudo, estes valores de referência de Pereira et al. (9) foram desenvolvidos com base em mulheres entre 20 a 85 anos e homens entre 26 e 86 anos, e talvez tenham sido extrapolados para crianças e adolescentes por serem amplamente conhecidos e pelo desconhecimento dos valores da SBPT específicos para esta faixa etária. Neste contexto, valores de referência brasileiros para essa faixa etária foram propostos mais recentemente por Jones et al.(8) que estudaram 1990 crianças da população pediátrica brasileira entre 3 e 12 anos. No entanto, esses valores de Jones et al. (8) nunca foram comparados com os de Pereira et al. (9), que como já mencionado anteriormente, também são utilizados na prática clínica da população pediátrica apesar de não terem sido desenvolvidos para tal. Considerando esse contexto, o objetivo do presente estudo foi comparar em crianças e adolescentes com asma estes dois valores de referência para espirometria comumente utilizados no Brasil (Jones et al. (8) e Pereira et al. (9). A hipótese testada foi que estas duas referências gerariamvalores preditos significativamente diferentes, indicando a inadequação do uso dos valores de Pereira et al (9). nessa população.

MÉTODOS

O estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina (UEL), localizado no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da UEL (AEHU-UEL). Trata-se de um estudo primário com delineamento analítico transversal.

A amostra foi de conveniência, com a inclusão de pacientes consultados no AEHU-UEL entre maio de 2019 e agosto de 2023, provenientes de Londrina/PR e região, que foram recrutados de forma consecutiva de acordo com o agendamento e que aceitaram participar do estudo. Todos foram avaliados em momento único por meio de avaliação clínica e espirométrica. Os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo foram incluídos. Os responsáveis dos participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido que informou os aspectos éticos e legais da pesquisa. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina sob o número 3.093.047/2018.

Os critérios de inclusão foram: pacientes entre 6 e 14 anos de idade acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do AEHU-UEL com diagnóstico clínico de asma, estabelecido conforme os critérios internacionais da *Global Initiative for Asthma* (GINA) 2023 (5); uso corrente de corticosteroides inalatórios (beclometasona, budesonida ou fluticasona) associados ou não a broncodilatadores de longa duração sem restrições quanto ao tempo prévio de uso; estabilidade clínica sem necessidade de uso de corticosteroide oral no último mês por crise asmática; ausência de outras pneumopatias ou de sinais e sintomas de outras doenças pulmonares (por exemplo, doença pulmonar crônica da prematuridade, bronquiolite obliterante, bronquiectasia e fibrose cística); ausência de sinais e sintomas de doença do refluxo gastroesofágico e disfagia; pacientes com paralisia cerebral; e uso de antiparasitário nos últimos 12 meses.

Os critérios de exclusão foram: ocorrência de quadro de exacerbação de asma que necessitasse período de hospitalização maior do que um dia e/ou uso de corticosteroide oral no último mês; e pacientes em uso de suplementação de vitamina D.

A avaliação do controle da asma foi realizada para cada criança por meio da aplicação do questionário preconizado pela GINA (5), que consiste em 4 questões com respostas sim ou não, referentes às últimas quatro semanas. As perguntas são: 1) Sintomas asmatiformes durante o dia por mais do que alguns minutos, mais do que uma vez na semana? 2) Qualquer limitação de atividade devido à asma? 3) Necessidade de medicação de alívio mais do que uma vez na semana? 4) Qualquer despertar noturno ou tosse noturna devido à asma? Neste questionário, quando todas as respostas são “não”, o paciente é classificado como asma controlada; quando 1 ou 2 questões apresentam resposta sim, classifica-se em parcialmente controlado; se 3 ou 4 das questões são afirmativas, o paciente é classificado como não controlado (5). Para fins de análises, neste estudo os pacientes foram classificados apenas em controlados ou não controlados sendo o último grupo constituído por pacientes que responderam “sim” em no mínimo uma questão.

O exame espirométrico foi realizado em todos os indivíduos pelo mesmo examinador (CLCGA) com o aparelho MiniSpir (MIR, Roma, Itália) e software Winspiro PRO 5.9, conforme técnica preconizada pela *American Thoracic Society* (12). As variáveis espirométricas pré-broncodilatador (BD) foram consideradas neste estudo.

Quanto aos exames laboratoriais usados para caracterização da amostra, conforme previamente descrito (13), foi empregado o método de quimioluminescência para análise e quantificação do nível sérico de vitamina D (14,15), o método de imunoturbidimetria (Architect C800-Abbott) para IgE (16) e método automatizado para eosinófilos séricos (15,17).

Os dispositivos inalatórios e terapia medicamentosa utilizada pelos pacientes também foram registrados. Dentre eles foram identificados o *spray*, Turbuhaler® e cápsula inalante. Além disso, na amostra haviam pacientes em um uso da beclometasona e a budesonida e, para análise das doses, utilizou-se a padronização para a dose correspondente à budesonida conforme orientado na GINA (5), que varia conforme a idade (entre 6 e 11 anos, e acima de 12 anos). As doses dos ICS (baseada na budesonida) foram categorizadas em baixa, média e alta conforme a GINA (5). Para a faixa etária entre 6 e 11 anos considerou-se dose baixa da budesonida as doses entre 100 e 200 mcg, média quando doses acima de 200 até 400

mcg e alta para doses acima de 400 mcg ao dia (5). Quando acima de 12 anos, considerou-se entre 200 e 400 mcg como dose baixa, maior do que 400 até 800 mcg como dose média e maior do que 800 mcg ao dia como dose alta (5). O LABA, quando associado, foi o formoterol. Já a gravidade da asma foi categorizada conforme o *step* da GINA que o paciente se encontrava no momento da avaliação clínica, sendo: leve (*steps* 1 e 2), moderada (*step* 3) e grave (*steps* 4 e 5) (5).

Foi utilizado o teste de Shapiro Wilk para analisar a normalidade na distribuição dos dados. Os dados com distribuição normal foram descritos como média e desvio padrão, e os dados de distribuição não-normal foram descritos como mediana e intervalo interquartílico [25-75%]. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student não-pareado (variáveis paramétricas) ou pelo teste de Mann-Whithey (variáveis não paramétricas) e as variáveis categóricas pelo teste do Qui-quadrado e descritas em valores absolutos e relativos (proporções). A concordância entre os grupos de asma controlada ou não controlada de acordo com a GINA ou o c-ACT/ACT foram avaliadas pelo teste Kappa (sendo <0: ausência de concordância; 0-0,2: muito baixa; 0,2-0,4: considerável; 0,4-0,6: moderado; 0,6-0,8: substancial; 0,8-1: excelente)(18). Correlações foram avaliadas pelo coeficiente de Spearman (sendo r = 0,00-0,10: correlação insignificante; 0,10-0,39: correlação fraca; 0,40-0,69: correlação moderada; 0,70-0,89: correlação forte; 0,90-1,00: correlação muito forte) (19). A análise estatística foi realizada com o software SPSS versão 25 e a significância estatística foi determinada com o valor de $P<0,05$.

RESULTADOS

A tabela 1 ilustra que a amostra era composta por 76 crianças (mediana de idade 10 anos, 38% de meninas, IMC majoritariamente dentro da faixa de normalidade, com ampla maioria de crianças com asma moderada e grave).

Tabela 1. Características da amostra.

Variáveis	**n = 76**
Idade, anos	10 (9-12)
Sexo F/M, n (%)	29 (38%) / 47 (62%)
Peso, kg	39 (30-54)
Altura, cm	144 ± 14
IMC, kg/m^2	18 (15-22)
Raça branca/negra, n (%)	61 (80%) / 15 (20%)
GINA controlado/não controlado, n (%)	44 (58%) / 32 (42%)
Steps GINA (1-5)	
Step 1, n (%)	0 (0%)
Step 2, n (%)	9 (12%)
Step 3, n (%)	25 (33%)
Step 4, n (%)	38 (50%)
Step 5, n (%)	4 (5%)
Tipo de dispositivo inalatório	
Spray, n (%)	29 (38%)
Turbuhaler, n (%)	14 (19%)
Capsula inalatória (%)	33 (43%)
Medicação	
Beclometasona, n (%)	1 (1%)
Budesonida, n (%)	25 (33%)
Formoterol+budesonida, n (%)	50 (66%)
Exames laboratoriais	
IgE, UI/mL*	519 (250-1281)
Eosinófilos, % *	7 (5-10)
Eosinófilos, células/μL *	588 (340-814)
Vitamina D, ng/mL *	26 ± 8

Os dados são mostrados como mediana (intervalo interquartílico 25-75%) ou média ± desvio padrão (a depender da normalidade na distribuição dos dados) ou valores absolutos, n (%). IMC: índice de massa corpórea; GINA: *Global Iniciative for Asthma*; IgE: imunoglobulina E. *n=68.

Os valores espirométricos da amostra estão contidos na tabela 2, coluna “Medido”. Ao comparar os valores obtidos por meio da aplicação dos valores de referência de Jones et al.(8) e Pereira et al.(9), nota-se que os valores preditos de Pereira et al. (9) para as variáveis VEF_1, CVF e $FEF_{25-75\%}$ são significativamente menores do que os valores derivados de Jones et al. (8). Como consequência, os valores dessas variáveis em % dos valores preditos conforme Pereira et al.(9) são significativamente maiores do que os de Jones et al.(8).

Tabela 2. Comparação de valores espirométricos em crianças conforme calculado pelos valores de referência de Jones et al. e Pereira et al. (valores preditos e em % dos valores preditos)

Variáveis	Medido (litros)	Predito conforme Jones et al. (litros)	Predito conforme Pereira et al. (litros)	% do predito conforme Jones et al.	% do predito conforme Pereira et al.
VEF_1	2,04 (1,54-2,31)	2,22 (1,86-2,56)	2,13 (1,83-2,51)*	91 (80-103)	94 (85-104)*
CVF	2,40 (1,98-2,83)	2,51 (2,05-2,94)	2,31 (1,98-2,74)*	99 (88-106)	106 (97-111)*
VEF_1 / CVF	83 (78-88)	88 (87-90)	93 (92-93)*	95 (88-99)	90 (84-95)*
$FEF_{25-75\%}$	2,16 (1,48-2,57)	2,66 (2,35-2,92)	1,98 (1,72-2,47)*	79 (58-101)	100 (73-123)*

Os dados são mostrados como mediana (intervalo interquartílico 25-75%). VEF_1: volume expiratório no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; FEF_{25-75}%: fluxo expiratório forçado durante 25-75% da FVC. * P<0.001 versus Jones et al.

Os valores obtidos por meio da aplicação das fórmulas de Jones et al.(8) e Pereira et al.(9) apresentaram correlação muito forte entre si para as variáveis VEF_1 (r = 0,96), CVF (r = 0,91) e VEF_1/CVF (r = 0,94) e correlação forte para a variável $FEF_{25-75\%}$ (r = 0,82)(p<0,001 para todas).

Ao comparar os valores percentuais preditos obtidos pelas fórmulas de Jones et al. e Pereira et al. em relação ao controle da asma avaliado pela GINA, foram observadas diferenças significativas nos valores de VEF1, CVF e FEF25-75% entre os grupos de indivíduos com diferentes níveis de controle da asma.

Tabela 3. Comparação entre crianças com asma controlada e não controlada (de acordo com a GINA) quanto aos valores espirométricos em % dos valores preditos de Jones et al.(8) e Pereira et al.(9)

	Jones et al.		**Pereira et al.**	
Variável	**Controlada (n=44)**	**Não-controlada (n=32)**	**Controlada (n=44)**	**Não-controlada (n=32)**
CVF, % pred	101 (91-107)	92 (83-102)*	108 (102-113)	101 (90-106)*
VEF_1, % pred	94 (83-104)	85 (76-94)*	98 (87-107)	89 (80-98)*
VEF_1/CVF, % pred	95 (89-100)	93 (86-98)	91 (84-95)	88 (82-93)
$FEF_{25-75\%}$, % pred	89 (59-110)	71(56-84)*	108 (78-135)	93 (68-116)*

Os resultados foram mostrados como mediana (intervalo interquartílico). GINA: Global Initiative for Asthma; CVF: capacidade vital forçada, VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF: fluxo expiratório forçado; % pred: % do valor predito. * p<0,05 versus controlada.

Por outro lado, a figura 1 mostra que os valores de referência de Jones et al. (8) e Pereira et al. (9) diferem consideravelmente quanto ao diagnóstico espirométrico de distúrbio obstrutivo. Enquanto os valores de Jones et al. (8) classificaram 62 crianças (82%) como apresentando distúrbio obstrutivo e 14 (18%) como não apresentando, os valores de Pereira et al. (9) classificaram 35 crianças (46%) como apresentando distúrbio obstrutivo e 41 (54%) como não apresentando. Nota-se ainda que 34 crianças (45%) foram classificadas como apresentando distúrbio obstrutivo pelas duas fórmulas, 13 (17%) foram classificadas como não apresentando distúrbio obstrutivo pelas duas fórmulas, e um número expressivo de 29 crianças (38%) apresentaram divergência entre as duas fórmulas quanto ao diagnóstico espirométrico de distúrbio obstrutivo, com diferença estatisticamente significante entre essas proporções pelo teste exato de Fisher (p<0,001).

Figura 1.

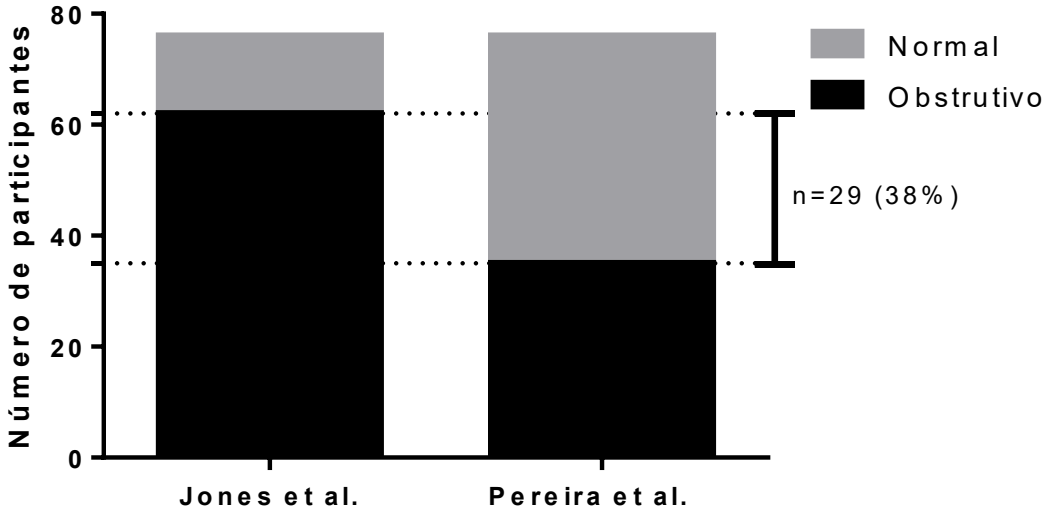


Figura 1: Comparação entre as classificações espirométricas de crianças com asma de acordo com os valores preditos de Jones et al. e Pereira. et al. (p<0,001 entre as proporções).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram correlação muito forte entre os valores espirométricos preditos utilizando-se as fórmulas de Jones et al. (8)e Pereira et al. (9)

no que diz respeito às variáveis VEF_1, CVF e VEF_1/CVF, além de uma correlação forte para a variável $FEF_{25-75\%}$. Esses achados corroboram resultados prévios da literatura que sugerem concordância entre diferentes fórmulas de predição para esses parâmetros espirométricos em diferentes populações, como descrito por Quanjer et al. (20) e Hankinson et al. (21). No entanto, de acordo com o levantamento bibliográfico realizado, este é o primeiro estudo da literatura que comparou os valores espirométricos de referência preditos por essas duas fórmulas em uma amostra de pacientes pediátricos com asma. Os resultados revelaram que os valores preditos de Pereira et al.(9) para VEF_1, CVF e $FEF_{25-75\%}$ foram significativamente menores do que os preditos por Jones et al. (8), resultando em percentuais dos valores preditos mais elevados no caso de Pereira et al. (9) quando comparados aos de Jones et al. (8)

Os resultados do presente estudo mostraram também que ambos os valores de referência conseguiram diferenciar espirometricamente indivíduos com asma controlada e não controlada, com diferenças significativas observadas nos valores de VEF_1, CVF e $FEF_{25-75\%}$. Isso sugere que, apesar das variações nas fórmulas, ambas são eficazes na distinção dos estados de controle da asma. Esses resultados estão alinhados com os de Stanojevic et al. (22), que indicam que diferentes equações de predição podem ter resultados semelhantes no auxílio de seguimento da asma.

Por outro lado, a análise comparativa do diagnóstico espirométrico de distúrbio obstrutivo revelou diferenças significativas entre as fórmulas de Jones et al. (8) e Pereira et al. (9), pois enquanto Jones et al. (8) classificaram 82% das crianças como apresentando distúrbio obstrutivo, Pereira et al. (9) identificaram apenas 46%, resultando em uma divergência de 38% entre as classificações. Trabalhos como os de Quanjer et al. (20) e Miller et al. (12) discutiram a variabilidade na aplicação das fórmulas de predição e sua influência nos diagnósticos espirométricos, destacando que as diferenças nos critérios e nas bases de dados utilizados podem levar a incongruências na classificação de distúrbios obstrutivos. Tais divergências ressaltam a importância de se considerar as especificidades de cada fórmula e

as características populacionais ao interpretar os resultados espirométricos. Essa variabilidade diagnóstica também foi discutida por Miller et al. (12), que destacaram que as diferenças nas equações de predição podem influenciar substancialmente os resultados espirométricos, em especial as variações significativas nos valores de VEF_1 e CVF e, consequentemente, a tomada de decisão clínica.

Em 2008, um grupo de pesquisadores, fisiologistas e clínicos se uniu para discutir o problema da enorme variação mundial em valores espirométricos de referência e para propor soluções. Essa iniciativa foi o catalizador para o estabelecimento da rede *Global Lung Function Initiative* (GLI). O objetivo da GLI era juntar e organizar a maior quantidade possível de dados espirométricos existentes disponíveis em indivíduos saudáveis ao redor do mundo para gerar equações de referência multiétnicas para todas as idades, inclusive em pediatria. Mais de 160 000 *datasets* de espirometrias anonimizadas de indivíduos saudáveis foram usadas, e valores de referência foram publicados em 2012 como resultado da iniciativa (20). As equações de referência da GLI-2012 atualmente fornecem uma fonte confiável de valores espirométricos de referência para a faixa etária de 3 a 95 anos de idade, e incluem limites inferiores de normalidade dependentes de idade. As equações da GLI foram endossadas por todas as maiores sociedades internacionais respiratórias e adotadas por muitas sociedades nacionais. No entanto, apesar dos louváveis esforços da GLI, de acordo com Jones et al. (8), os valores da iniciativa significativamente subestimaram os valores em crianças brasileiras, assim como ocorreu também com os valores da SBPT.

Os resultados apresentados neste estudo têm o potencial de gerar implicações clínicas importantes, uma vez que os valores espirométricos de referência estabelecidos por Pereira et al. (9), que eram ocasionalmente extrapolados à faixa etária pediátrica na prática clínica devido à falta de equações próprias estabelecidas para as crianças brasileiras, podem subestimar os valores preditos e o diagnóstico de distúrbio obstrutivo. Esse fato pode ser determinante no manejo do paciente com asma, pois pode-se entender equivocadamente que há até mesmo uma função pulmonar normal em casos de fato obstrutivos, com consequente

impacto direto na carga medicamentosa do paciente e na sua evolução. A depender da sintomatologia e nível de controle clínico, a criança poderá ter doses reduzidas e risco futuro aumentado de descontrole clínico, exacerbações da asma e má evolução da doença.

O estudo apresenta limitações. O tamanho amostral não foi calculado, o que pode acarretar eventuais resultados com poder estatístico insuficiente, embora esse não pareça ter sido o caso. Além disso, o fato de tratar-se de um estudo realizado em apenas um centro pode ser visto como um fator limitante, podendo impactar nos resultados no sentido de que essa amostra de indivíduos não necessariamente é representativa da totalidade de crianças asmáticas brasileiras.

Em conclusão, os valores de referência de Pereira et al.(9) podem subestimar os valores espirométricos e o diagnóstico de distúrbio obstrutivo em crianças asmáticas, o que pode subestimar a gravidade da doença e impactar negativamente o seu manejo clínico. A variabilidade diagnóstica entre as fórmulas ressalta a importância de considerar as especificidades da população alvo na interpretação de resultados espirométricos.

REFERÊNCIAS:

1. Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Asma. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.

2. Asher M, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J.1995;8(3):483–91.

3. Chen X, Han P, Kong Y, Shen K. The relationship between changes in peak expiratory flow and asthma exacerbations in asthmatic children. BMC Pediatr.2024;24(1):284.

4. Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): o que nos ensinou? J Bras Pneumol.2005;31(2):93–4.

5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated July 2023. Available from: www.ginasthma.org.

6. Rodrigues JC, Cardieri JMA, Bussamara MHCF, Nakaie CMA, Almeida MBD, Silva Filho LVF et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. J Pneumol. 2002;28(3):S207-21.

7. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. J Pneumol. 2002;28(3):S1-82.

8. Jones MH, Vidal PCV, Lanza FC, Silva DCFDMF, Pitrez PM, Olmedo APBDF, et al. Reference values for spirometry in Brazilian children. J Bras Pneumol.2020;46(3):e20190138–e20190138.

9. Pereira CADC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. J Bras Pneumol.2007;33(4):397–406.

10. Almeida KCD, Rasera CC, Ripka WL, Mélo TR, Neves EB. Respiratory function in children with cerebral palsy. Arch Med Manizales.2023;23(1):33-43.

11. Denizoglu Kulli H, Gurses HN, Zeren M, Ucgun H, Cakir E. Do pulmonary and extrapulmonary features differ among cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, and healthy children? Pediatr Pulmonol.2020;55(11):3067–73.

12. Miller MR. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319–38.

13. Amorim CLCG, Oliveira JM, Rodrigues A, Furlanetto KC, Pitta F. Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma. J Bras Pneumol. 2020; 6;47(1):e20200279.

14. Santos HLBS, Silva SDSE, Paula ED, Pereira-Ferrari L, Mikami L, Riedi CA, et al. Mutações do gene do receptor de vitamina D e níveis séricos de vitamina D em crianças com asma. Rev Paul Pediatr.2018;36(3):269–74.

15. Peçanha MB, Freitas RDB, Moreira TR, Silva LS, Oliveira LLD, Cardoso SA. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. J Bras Pneumol. 2019;45(1):e20170431.

16. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between Serum Vitamin D, Disease Severity, and Airway Remodeling in Children with Asthma. Am J Respir Crit Care Med.2011;184(12):1342–9.

17. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? J Allergy Clin Immunol.2007;120(5):1031–5.

18. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. Phys Ther. 2005;85(3):257-68.

19. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. Anesth Analg. maio de 2018;126(5):1763–8.

20. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012;40(6):1324–43.

21. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. Am J Respir Crit Care Med.1999;159(1):179–87.

22. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, et al. Reference Ranges for Spirometry Across All Ages: A New Approach. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(3):253–60.

7 CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo revelou importantes discrepâncias entre os métodos de avaliação do controle da asma em crianças e adolescentes, particularmente entre os questionários clínicos e os exames espirométricos.

Quanto aos instrumentos de controle da doença, os resultados do presente estudo podem indicar certa superioridade da GINA em relação ao ACT em diferenciar pacientes com asma controlada daqueles não controlados e, assim, demonstrar a importância em compararmos ambos os métodos. A identificação do nível de controle tem impacto direto no manejo do paciente, pois um entendimento equivocado pode implicar diretamente no tratamento inadequado, com menores cargas medicamentosas nos pacientes que necessitam e, como consequência, aumentar o risco de exacerbações da doença e até mesmo o remodelamento brônquico futuro.

Além disso, a respeito das equações de valores de referência, os resultados mostraram que a equação de Pereira et al., usada na prática clínica em populações pediátricas mesmo sem ter sido desenvolvida para tal, pode subestimar a gravidade da asma em crianças brasileiras, o que pode impactar negativamente no manejo clínico da doença. A variabilidade nos resultados dos questionários e na interpretação dos dados espirométricos de acordo com os instrumentos utilizados ressalta a necessidade de uma abordagem mais personalizada e adaptada à população pediátrica brasileira. Por tal motivo, entendemos que os critérios de Jones et al. deveriam ser mais difundidos e utilizados na prática dos pacientes pediátricos com asma, uma vez que foram desenvolvidos utilizando-se a população pediátrica brasileira e se mostraram superiores aos reconhecidos critérios de Pereira et al.

Assim, a adoção e aprimoramento das ferramentas diagnósticas, de controle e acompanhamento específicas para esta população são essenciais para uma avaliação e manejo mais eficazes da asma, contribuindo para uma melhor evolução e qualidade de vida dessas crianças.

8 ANEXOS

8.1 Avaliação do nível controle da asma preconizada pela GINA (8)

Sintomas asmatiformes durante o dia por mais do que alguns minutos, mais do que uma vez na semana?	SIM	NÃO
Qualquer limitação de atividade devido à asma?	SIM	NÃO
Necessidade de medicação de alívio mais do que uma vez na semana?	SIM	NÃO
Qualquer despertar noturno ou tosse noturna devido à asma?	SIM	NÃO

8.2 c-ACT para faixa etária 4-11 anos em sua versão validada em português (21)

QUESTÃO	PONTUAÇÃO
1 - Como está sua asma hoje?  (0) Muito ruim (1) Ruim (2) Boa (3) Muito boa	
2 - Quanto problema sua asma causa quando você corre, se exercita ou pratica algum esporte?  (0) Muito problema. Não posso fazer o que quero (1) É um problema e eu não gosto (2) Algum problema, mas tudo bem (3) Nenhum problema	
3 - Você tosse devido a sua asma?  (0) Sim, o tempo todo (1) Sim, a maior parte do tempo (2) Sim, às vezes (3) Não, em nenhum momento	
4 - Você acorda no meio da noite devido a sua asma?  (0) Sim, o tempo todo (1) Sim, a maior parte do tempo (2) Sim, às vezes (3) Não, em nenhum momento	
5 - Nas últimas 4 semanas, quantos dias/mês seu filho teve algum sintoma da asma durante o dia? (5) Nenhum (4) 1 a 3 dias/mês (3) 4 a 10 dias/mês (2) 11 a 18 dias/mês (1) 19 a 24 dias/mês (0) Todos os dias	
6 - Nas últimas 4 semanas, quantos dias/mês seu filho teve algum chiado durante o dia? (5) Nenhum (4) 1 a 3 dias/mês (3) 4 a 10 dias/mês (2) 11 a 18 dias/mês (1) 19 a 24 dias/mês (0) Todos os dias	
7 - Nas últimas 4 semanas, quantos dias/mês seu filho acordou no meio da noite devido à asma? (5) Nenhum (4) 1 a 3 dias/mês (3) 4 a 10 dias/mês (2) 11 a 18 dias/mês (1) 19 a 24 dias/mês (0) Todos os dias	
ESCORE FINAL (soma dos 7 itens acima)	

8.3 ACT para faixa etária ≥ 12 anos validado para o português (17)

QUESTÃO	PONTUAÇÃO
1 - Nas últimas 4 semanas, a asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa? Nenhuma vez – 5 Poucas vezes – 4 Algumas vezes – 3 Maioria das vezes – 2 Todo o tempo – 1	
2 - Nas últimas 4 semanas, como está o controle da sua asma? Totalmente descontrolada – 1 Pobremente controlada – 2 Um pouco controlada – 3 Bem controlada – 4 Completamente controlada – 5	
3 - Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você teve falta de ar? De jeito nenhum – 5 Uma ou duas vezes por semana – 4 Três a seis vezes por semana – 3 Uma vez ao dia – 2 Mais que uma vez ao dia – 1	
4 - Nas últimas 4 semanas, a asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume? De jeito nenhum – 5 Uma ou duas vezes – 4 Uma vez por semana – 3 Duas ou três noites por semana – 2 Quatro ou mais noites por semana – 1	
5 - Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio? De jeito nenhum – 5 Uma vez por semana ou menos – 4 Poucas vezes por semana – 3 Uma ou duas vezes por dia – 2 Três ou mais vezes por dia – 1	
ESCORE FINAL (soma dos 5 itens acima)	

8.4 Dose dos ICS para faixa etária entre 6-11 anos. (8)

6-11 anos				
Corticosteroide inalatório	**Nome comercial**	**Dose**		
		Baixa	**Média**	**Alta**
Dipropionato de Beclometasona	Clenil®	100-200	>200-400	>400
Budesonida (spray, cápsula inalante ou pó inalante)	Alenia® , Symbicort®	100-200	>200-400	>400

8.5 Dose dos ICS para faixa etária acima de 12 anos. (8)

> 12 anos				
Corticosteroide inalatório	**Nome comercial**	**Dose**		
		Baixa	**Média**	**Alta**
Dipropionato de Beclometasona	Clenil®	200-500	>500-1000	>1000
Budesonida (spray, cápsula inalante ou pó inalante)	Alenia® , Symbicort®	200-400	>400-800	>800

8.6 *Steps* de medicações entre 6-11 anos. (8)

6-11 anos					
	Step 1	**Step 2**	**Step 3**	**Step 4**	**Step 5**
Escolha preferida	Baixa dose de ICS quando usado o SABA	Dose baixa diária de ICS	Dose baixa diária de ICS-LABA ou dose média diária de ICS ou baixa dose de ICS-formoterol como manutenção e resgate (MART)	Dose média diária de ICS-LABA ou baixa dose de ICS-formoterol como manutenção e resgate (MART). Encaminhar ao especialista	Referenciar para avaliação fenotípica e dose alta de ICS-LABA e considerar adicionar imunobiológico
Alternativa	Considerar dose baixa diária de ICS	Uso diário de LTRA ou baixa dose de ICS quando usado o SABA	Baixa dose de ICS+LTRA	Adicionar LTRA ou tiotrópio	
Medicação de alívio	SABA conforme a necessidade ou baixa dose de ICS-formoterol para alívio nos Steps 3 e 4				

8.7 *Steps* de medicações acima de 12 anos. (8)

> 12 anos				
	Steps 1 e 2	**Step 3**	**Step 4**	**Step 5**
Escolha preferida	Baixa dose de ICS-formoterol quando necessário	Dose baixa diária de ICS-formoterol	Dose média diária de ICS-formoterol	Adiconar LAMA. Referenciar para avaliação fenotípica e dose alta de ICS-LABA e considerar adicionar imunobiológico
Medicação de alívio	Baixa dose de ICS-formoterol para alívio			

	Step 1	**Step 2**	**Step 3**	**Step 4**	**Step 5**
Alternativa	Baixa dose de ICS quando usado o SABA*	Dose baixa diária de ICS	Dose baixa diária de ICS-LABA	Dose média ou alta diária de ICS-LABA	Adiconar LAMA. Referenciar para avaliação fenotípica e dose alta de ICS-LABA e considerar adicionar imunobiológico
Medicação de alívio	ICS+SABA quando necessário* ou SABA quando necessário				

8.8 Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Relação entre níveis séricos de vitamina D e dosagem de corticosteroide inalados em crianças asmáticas

Pesquisador: Fábio de Oliveira Pitta

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 04180818.2.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Fisioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.093.047

Apresentação do Projeto:

Resumo:

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual muitas células e elementos celulares têm participação. Estima-se que no Brasil existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos, sendo uma causa importante de faltas escolares. O tratamento é feito principalmente com corticosteroides inalatórios, que melhoram a responsividade das vias aéreas e o controle da asma . O uso deste medicamento é bastante comum nessa população, e sabe-se que até 70% os asmáticos

usam esta classe medicamentosa . A conscientização da população sobre os riscos da exposição aos raios ultravioletas, assim como o aumento no período de permanência em ambientes fechados, tem contribuído para a redução dos níveis de vitamina D, mais exatamente do seu metabólico sérico pró-ativo – a 25-hidroxi vitamina D3. Uma maior frequência de exacerbação asmática tem sido relatada na literatura em pacientes com baixos níveis séricos de vitamina D, o que pode sugerir uma interligação entre essas condições. O uso de corticosteroides inalados pode ser inversamente associado aos níveis de vitamina D e achados de estudos in vitro sugerem que a vitamina D pode reverter a resistência a esteroides em indivíduos com asma, sugerindo assim que ela deve desempenhar um papel no controle da doença. No entanto, os estudos disponíveis não demonstram o limiar de corticosteroide inalatório usado que pode interferir nos níveis da vitamina D e, caso isso ocorra, o quanto interferiria. Determinar melhor esta associação pode permitir que se saiba em qual paciente há benefício em repor-se vitamina D, assim como futuramente buscar outras doenças e/ou fatores ambientais que contribuam para seus níveis abaixo dodesejado.

Hipótese

O presente estudo pretende determinar a relação clínico-laboratorial entre a dosagem diária de corticosteroide inalado e os níveis séricos da 25-OHvitamina D3. Considerando a dificuldade ou controle inadequado de alguns pacientes asmáticos, mesmo em uso correto da medicação e da técnica inalatória adequada de uso do dispositivo, a insuficiência ou deficiência de 25-OH-vitamina D3 poderia ser um motivo que ajude a explicar este fato.

Metodologia Proposta:

Estudo observacional, prospectivo de coorte (longitudinal). Será realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina (UEL), localizado no Ambulatório do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (AHC-UEL). Participarão do estudo pacientes entre 6 e 12 anos de idade com diagnóstico de asma acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do AHC-UEL, Londrina,Paraná.

Critério de Inclusão:

Os critérios de inclusão serão: diagnóstico clínico de asma, estabelecido conforme os critérios internacionais do Global Initiative for Asthma (GINA)4; uso corrente de

corticoesteroide inalatório (beclometasona, budesonida ou fluticasona) sem restrições quanto ao tempo prévio de uso; estabilidade clínica sem necessidade de uso de corticoide oral no último mês devido a crise asmática.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão serão: ocorrência de quadro de exacerbação aguda que requeira período de hospitalização maior do que um dia; e ocorrência de comorbidades associadas que possam interferir na metabolização da vitamina D (hepatopatias, doenças inflamatórias sistêmicas e intestinais, hiperparatireoidismo e fraturas ósseas).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar a associação entre o nível sérico de vitamina D e o uso (e posologia) de corticosteroides utilizados para a profilaxia secundária de asma.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A coleta dos exames laboratoriais por punção venosa periférica é segura e com poucas chances de complicações inerentes ao procedimento, podendo eventualmente causar apenas pouca dor no momento da coleta e pequeno hematoma local após sua realização.

Benefícios:

Ao se definir a presença de associação, suplementar vitamina D de forma individualizada pode ser um próximo passo importante para o controle adequado do paciente asmático, além de contribuir para doses progressivamente menores de corticosteroides inalados necessários para o controle clínico da doença, consequentemente reduzindo eventos adversos dessas medicações e reduzindo o custo

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes termos foram apresentados:

-Folha de Rosto para Pesquisa com Seres Humanos;

-TCLE em forma de convite;

-Autorização da unidade coparticipante;

Recomendações:

Vide pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após avaliação do projeto a seguinte pendência foi identificada:

1. Em relação ao orçamento faz-se necessário o detalhamento no que se refere aos exames laboratoriais, uma vez que vários deles não são de rotina na avaliação de pacientes asmáticos, ou seja, detalhar como será o custeio.
2. É necessário colocar um telefone de contato pessoal associado aos institucionais.
3.

Considerações Finais a critério do CEP:

Pedimos que seja(m) atendida(s) a(s) pendência(s) apresentada(s). Reforçamos que o atendimento seja feito no menor tempo possível sob pena de, caso transcorra muito tempo, tornar-se necessário também a revisão do cronograma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1075448.pdf	06/12/2018 11:28:39		Aceito

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	22/08/2018 08:18:29	Fábio de Oliveira Pitta	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_superintendenciaHUL.pdf	16/08/2018 12:42:21	Fábio de Oliveira Pitta	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	15/02/2018 16:49:47	Fábio de Oliveira Pitta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	15/02/2018 16:46:38	Fábio de Oliveira Pitta	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 18 de Dezembro de 2018

Assinado por: Clisia M. Carreira

(Coordenador(a))

9 APÊNDICES

9.1 Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a) Senhor (a):

O seu (sua) filho (a) (ou criança sob sua responsabilidade) está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa chamado “Relação entre níveis séricos de vitamina D e dosagem de corticosteroide inalado em crianças asmáticas”, cujos pesquisadores responsáveis são Prof. Dr. Fábio de Oliveira Pitta e Cláudio Luiz Castro Gomes de Amorim, dos Departamentos de Fisioterapia e Pediatria e Cirurgia Pediátrica da Universidade Estadual de Londrina (UEL), respectivamente. No decorrer de um ano o estudo analisará a relação entre o nível sérico de vitamina D e o uso (e dosagem) de corticosteroides utilizados para a tratamento secundário de asma.

Justificativa: O presente estudo contribuirá para solucionar uma questão não resolvida na literatura científica da área, e que tem sido alvo de grande debate entre pesquisadores. Os resultados de alguns estudos epidemiológicos sugerem que a deficiência de vitamina D está associada ao aumento da incidência de sintomas de asma. Estudos sugerem que a vitamina D pode reverter a resistência a esteroides em indivíduos com asma, sugerindo assim que ela deve desempenhar um papel no controle da doença. No entanto, os estudos disponíveis não demonstram o limiar de dosagem de corticosteroide inalatório usado que pode interferir nos níveis da vitamina D e, caso isso ocorra, o quanto interferiria. Informações mais detalhadas sobre esta associação podem permitir que se saiba em qual paciente há benefício em repor-se vitamina D, assim como futuramente buscar outras doenças e/ou fatores ambientais que contribuam para seus níveis abaixo do desejado. Considerando-se o estabelecimento da dosagem dos corticosteroides inalados, e sabendo-se que o nível sérico adequado de vitamina D pode potencializar o efeito dos esteroides, podem ser necessárias menores doses destas medicações para o controle da doença, diminuindo ainda o risco de efeitos colaterais e os gastos relacionados ao tratamento.

Objetivo: Investigar a associação entre o nível sérico de vitamina D e o uso (e dosagem) de corticosteroides utilizados para a tratamento secundária de asma.

Procedimentos: Participarão do estudo crianças com idade entre 6 e 12 anos e com diagnóstico de asma acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Ambulatório de Hospital de Clínicas (AHC) da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Paraná. Os pacientes incluídos serão avaliados em consultas a cada 3 meses com coleta de pequena quantidade de sangue para dosagem sérica de vitamina D e de outras substâncias que possam interferir no metabolismo dessa vitamina (paratormônio – PTH, fosfatase alcalina – FA, cálcio sérico, fósforo sérico, alanina amina transaminase – TGP, aspartato amina transaminase – TGO e albumina). Além disso, também a cada 3 meses (na mesma consulta citada acima) será realizado exame clínico para controle da asma, conforme indicado pelas diretrizes internacionais de controle da asma, sendo estes os critérios que determinarão o ajuste das medicações do paciente. As avaliações serão realizadas por um mesmo avaliador ao longo do período de um ano, totalizando uma avaliação inicial e quatro avaliações de forma seriada, correspondendo a 3, 6, 9 e 12 meses após a avaliação inicial.

Custos: A pesquisa é gratuita e, portanto, não envolve qualquer custo aos participantes. Não haverá gratificação financeira pela participação. No entanto, em caso de eventuais danos ocorridos exclusivamente por causa deste estudo, a criança terá direito a tratamento médico completo oferecido pela instituição.

Riscos: A coleta dos exames laboratoriais por punção venosa periférica é segura e com poucas chances de complicações inerentes ao procedimento, podendo eventualmente causar apenas pouca dor no momento da coleta e pequeno hematoma local após sua realização.

Sigilo: Embora os resultados da pesquisa possam ser divulgados em publicações e eventos científicos, a identidade dos participantes será sempre preservada de maneira sigilosa, ou seja, em segredo.

Caso o(a) Sr(a) aceite esse convite e concorde com a participação da criança no estudo assinando este termo de consentimento, consideramos que o(a) Sr(a) acredita que foi suficientemente informado(a) pelo pesquisador Claudio Luiz Castro Gomes de Amorim sobre a pesquisa, os procedimentos envolvidos nela, assim como os possíveis riscos e

benefícios decorrentes dessa participação. Ressaltamos novamente que o Sr(a) pode cancelar seu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo em nenhum sentido.

Local e data: _____

Nome do participante: _____

Assinatura do participante ou responsável:_____

Assinatura do pesquisador: _____

Colocamo-nos à disposição para qualquer esclarecimento que se fizer desejado pelos telefones (43) 3371-5772, (43) 3371-2477 ou (Claudio – 24 horas), ou pessoalmente em um destes dois lugares: no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do AHC-UEL (**Rodovia Celso Garcia Cid, km 380, s/n – Campus Universitário – Londrina – PR)**; perguntar pelo **Dr. Claudio Amorim**) ou no Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Hospital Universitário da UEL (**Av. Robert Koch, 60 – Vila Operária – Londrina – PR**; perguntar pelo **Prof. Fabio Pitta**).

Atenciosamente,

Prof. Fábio de Oliveira Pitta
Coordenador do Projeto

Comite de Ética em Pesquisa da UEL (CEP/UEL)

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - CEP/UEL
Rodovia Celso Garcia Cid, Km 380 (PR 445)
Campus Universitário - ao lado do Banco Itaú
Londrina- Pr - CEP: 86057-970