
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA / PEDIATRIA E
SAÚDE DA CRIANÇA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

Função pulmonar e características
fenotípicas de crianças com asma
persistente em ambulatório de
Pneumologia Pediátrica

Fernanda Luisi

fernandaluisi@yahoo.com.br

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção do título de Mestre em Saúde da
Criança.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein
Co-Orientador: Prof. Dr. Leonardo A. Pinto

Porto Alegre, 2009

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

L953f Luisi, Fernanda

Função pulmonar e características fenotípicas de crianças com asma persistente em ambulatório de pneumologia pediátrica / Fernanda Luisi. Porto Alegre: PUCRS, 2009.

xx; 110 f.: il. tab.

Orientação: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein.

Co-orientação: Prof. Dr. Leonardo A. Pinto

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança. Mestrado em Pediatria.

1. ASMA. 2. TESTES DE FUNÇÃO RESPIRATÓRIA. 3. FENÓTIPO. 4. CRIANÇA. 5. ADOLESCENTE. 6. DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA. 7. FISILOGIA RESPIRATÓRIA. 8. ESPIROMETRIA. 9. TESTES CUTÂNEOS. 10. HIPERSENSIBILIDADE RESPIRATÓRIA. 11. HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA. 12. AMBULATÓRIO HOSPITALAR. 13. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Stein, Renato Tetelbom. II. Pinto, Leonardo A. III. Título.

C.D.D. 616.23

C.D.U. 616.248-053.2:575.21(043.3)

N.L.M. WV 271

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

MESTRANDA: Fernanda Luisi

ENDEREÇO: Rua Chile, 529 – CEP: 90.670-140

Porto Alegre - RS

E-mail: fernandaluisi@yahoo.com.br

TELEFONE: (51) 9157-7425 / (51) 3398-3688

CREFITO-5: 64.427-F

ÓRGÃO FINANCIADOR: CAPES/CNPq

CONFLITO DE INTERESSES: NENHUM

"Cada um tem de mim exatamente o que cativou, e cada um é responsável pelo que cativou, não suporto falsidade e mentira, a verdade pode machucar, mas é sempre mais digna. Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida e viver com intensidade. Perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem mais se atreve e a vida é muito para ser insignificante. Eu faço e abuso da felicidade e não desisto dos meus sonhos. O mundo está nas mãos daqueles que tem coragem de sonhar e correr o risco de viver seus sonhos."

Charles Chaplin

"Pedras no caminho?"

"Guardo todas, um dia vou construir um castelo..."

Fernando Pessoa

Dedicatória

*Às pessoas mais importantes da minha vida, meus queridos pais,
Laura e Gilberto, que nunca mediram esforços para a minha
formação, obrigada pelo amor, incentivo e apoio sempre.*

Agradecimento Especial

*Ao estimado Professor Doutor **Renato Tetelbom Stein**, exemplo de orientador e pesquisador, por seu espírito formador, agradeço pela oportunidade, confiança, amizade e dedicação ao me delegar um projeto tão estimado.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor **Paulo Márcio Condessa Pitrez**, por sua dedicação incondicional, empenho, motivação, paciência, por sua generosidade e energia e inestimável ajuda, preciosos para a coleta dos dados deste trabalho.

Ao Professor Doutor **Leonardo Araújo Pinto** por sua valorosa amizade, motivação, atenção cuidadosa, pela sua valiosa ajuda nas análises estatísticas e inestimável empenho e disponibilidade na fase final deste trabalho.

Ao Professor Doutor **Émerson Rodrigues da Silva** pela motivação, exemplo e empolgante brilhantismo.

À Doutora **Táisa Paim** pelo apoio, envolvimento e suporte fundamentais.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** e ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** pela disponibilização de bolsa de pesquisa.

Ao **Serviço de Pneumologia Pediátrica da PUCRS**, onde tive a oportunidade e o privilégio de trabalhar com uma equipe de profissionais competentes e de conhecer pessoas maravilhosas, das quais recebi permanentes estímulos durante toda essa caminhada.

À Fisioterapeuta e Professora Doutora **Cíntia Johnston** pelo constante apoio, orientação e carinho durante minha vida acadêmica, amizade e confiança de longa data e companheirismo profissional, pelo incentivo para iniciar o mestrado e pelo inestimável estímulo aos meus objetivos profissionais.

Às bolsistas de iniciação científica **Priscila S. Pires**, pelo importante apoio no andamento da pesquisa e disponibilidade, pelo seu trabalho cuidadoso e competente no processamento do banco de dados, e a **Laura C. Maróstica**, pela dedicação, empenho e boa vontade, na fase final deste trabalho.

Aos meus **colegas de mestrado** com os quais compartilhei um pouco da minha vida: alegrias, dúvidas e incertezas, além de inesquecíveis momentos de bonita amizade e que tive a maravilhosa oportunidade de conhecer nesta caminhada: Flávia Xavier, Camila Varella, Inah Daniel, Ana Cláudia Vieira e Rejane Lopes.

Às **Residentes em Pneumologia Pediátrica**: Valentina Gava e Roberta Colpo pelo treinamento no teste de espirometria, Fabiana Durães, Melissa Steigleder, Camila Parreira e Andréia Lindenberg pelo auxílio nas coletas e acompanhamento do trabalho, pela boa vontade e tranquilidade com que me ajudaram na execução deste estudo e pelo constante apoio e trabalho conjunto.

Aos **pacientes e seus familiares**, pela sua imprescindível colaboração e participação.

À secretária da Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança - PUCRS, **Carla Rothmann**, pela sua pronta cooperação, dedicação e amizade durante todo o curso na facilitação desta caminhada e pela formatação do trabalho;

A todos os doutores, professores e integrantes do **Instituto de Pesquisas Biomédicas** e aos **professores** do curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança - PUCRS, pelo conhecimento e auxílio concedidos;

Ao **meu amado companheiro, Sérgio**, pela força e incentivo e pela tolerância com que suportou os momentos difíceis e as minhas longas ausências durante todo o curso. Obrigada pelo amor e pela atenção constante!

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE FIGURAS	xv
LISTA DE SIGLAS	xvi
RESUMO	xix
ABSTRACT	xx

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	2
1.1 Introdução.....	2
1.2 Inflamação e Remodelamento Pulmonar.....	5
1.3 Provas de função pulmonar alteradas e obstrução irreversível das vias aéreas em asma pediátrica.....	9
1.4 Espirometria na avaliação prospectiva da asma em Pediatria.....	12
1.5 Distúrbio Ventilatório Obstrutivo	15
1.6 Medicamentos capazes de bloquear a resposta inflamatória/remodelamento.....	18
1.6.1 Corticosteróides	18
1.7 Resposta ventilatória ao uso de broncodilatadores.....	21
1.8 Testes Cutâneos.....	22
2 JUSTIFICATIVA.....	25

3 OBJETIVOS	28
3.1 Objetivo Geral	28
3.2 Objetivos Específicos	28
4 HIPÓTESES	30
5 REFERÊNCIAS	31

CAPÍTULO II

6 MÉTODOS	44
6.1 Delineamento do estudo	44
6.2 Local de realização do estudo.....	45
6.3 População em estudo	46
6.3.1 Critérios de Inclusão	46
6.3.2 Critérios de Exclusão	47
6.3.3 Variáveis descritivas	48
6.3.4 Variáveis de função pulmonar	48
6.3.5 Instrumentos utilizados	48
6.4 Aferições (Coleta de Dados)	50
6.4.1 Avaliação clínica.....	50

6.4.2 Avaliação antropométrica	50
6.4.3 Assinatura do termo de consentimento informado (TCI)	50
6.4.4 Questionário	51
6.4.5 Primeira espirometria (E1).....	51
6.4.6 Avaliação espirométrica.....	52
6.4.7 Protocolo para realização de espirometria após ciclo de tratamento com corticosteróide e broncodilatador β_2 agonista (E2).....	52
6.4.8 Protocolo para realização de testes cutâneos	53
6.5 Análise estatística	55
6.5.1 Cálculo da amostra.....	55
6.5.2 Testes Estatísticos	56
6.6 Aspectos Éticos	57
7 REFERÊNCIAS	59

CAPÍTULO III

Artigo Original

PÁGINA DE ROSTO	62
RESUMO	63
ABSTRACT	64
INTRODUÇÃO	65
MÉTODOS	68
RESULTADOS.....	73

DISCUSSÃO	75
REFERÊNCIAS	86

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES	95
------------------	----

ANEXOS

Anexo 1- Protocolo para critérios de inclusão e exclusão	98
Anexo 2- Questionário	99
Anexo 3a - Termo de consentimento informado para realização do teste cutâneo.....	108
Anexo 3b - Termo de consentimento informado para espirometria	109
Anexo 4 - Protocolo para realização de exames de espirometria e teste cutâneo	110

LISTA DE TABELAS

CAPITULO III

Tabela 1 - Características descritivas dos pacientes incluídos no estudo e divididos pela classificação de gravidade da doença	82
Tabela 2 - Índices de função pulmonar entre os grupos com relação à classificação de gravidade da asma.....	83
Tabela 3 - Índices de função pulmonar dos pacientes com alteração persistente na primeira espirometria (E1) e que foram submetidos a tratamento com corticosteróide e β_2 -agonista por 10 dias (n=8)	84
Tabela 4 - Valores dos testes de função pulmonar dependendo do índice de atopia medido por teste cutâneo	85

LISTA DE FIGURAS

CAPITULO I

Figura 1 - Classificação da gravidade da asma segundo as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma	04
---	----

CAPITULO II

Figura 1 - Balança com régua antropométrica	49
Figura 2a – Espirômetro Super Spiro [®]	49
Figura 2b – Espirômetro Koko [®]	49
Figura 3 - Formulações de extratos alergênicos.....	49
Figura 4 – Ilustração do teste cutâneo.....	55

CAPITULO III

Figura 1 - Classificação da gravidade da asma segundo as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma	80
Figura 2 – Respostas positivas no teste cutâneo com relação a cada alérgeno (n=96) ..	81

LISTA DE SIGLAS

ATS	<i>American Thoracic Society</i>
β_2	Beta-2-agonista
BD	Broncodilatador
BVA	Bronquiolite Viral Aguda
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
cm	Centímetro
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CE	Corticosteróide
CI	Corticosteróide inalado
CVF	Capacidade Vital Forçada
dp	Desvio padrão
E1	Primeira espirometria (pré-tratamento)
E2	Espirometria 2 (pós-tratamento)
FEF_{25-75%}	Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da capacidade vital
FP	Função Pulmonar
g	Gramas
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
h	Horas
HSL	Hospital São Lucas

IgE	Imunoglobulina-E
IMC	Índice de massa corporal
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
Kg	Kilograma
m	Metros
mm	Milímetros
mcg	Microgramas
mg	Miligramas
min	Minutos
ml	Mililitros
N	Tamanho da amostra
n	Tamanho da amostra (sub-grupo)
n°	Número
P	Significância estatística
PFE	Pico de fluxo expiratório
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RP	Remodelamento pulmonar
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> – Pacote estatístico para as ciências sociais
SUS	Sistema único de saúde
TC	Teste cutâneo
TCI	Termo de Consentimento Informado

VEF₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
%	Porcentagem
>	Maior
≥	Maior e/ou igual
<	Menor
≤	Menor e/ou igual
±	Mais ou menos

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada pela limitação reversível ao fluxo aéreo. Alguns pacientes podem apresentar modificações estruturais nas vias aéreas, com uma perda irreversível dos índices de função pulmonar (FP). O objetivo deste estudo foi descrever as características fenotípicas e de FP de crianças com asma persistente.

Métodos: Foram coletadas informações de 96 crianças (5-17 anos), através do questionário ISAAC, e realizada espirometria e teste cutâneo para aeroalergenos. Perda irreversível de FP foi definida como VEF_1/CVF persistentemente $< 0,85$. Atopia foi caracterizada conforme o protocolo ISAAC. O índice de atopia foi utilizado para definir pacientes pouco-reatores (resposta para < 4 alérgenos) e multi-reatores (resposta para ≥ 4 alérgenos).

Resultados: Dentre as 96 crianças estudadas, 92,7% eram atópicas e 8,3% apresentaram FP persistentemente reduzida, sendo irreversível mesmo após ciclo de tratamento com corticosteróide. Entre os grupos de gravidade da doença, observou-se diferença significativa entre moderados e graves no parâmetro de VEF_1 ($p=0,006$). Com relação à atopia, pacientes multi-reatores apresentaram índices de FP inferiores aos pouco-reatores (VEF_1/CVF , $p=0,032$ e $FEF_{25-75\%}$, $p=0,026$).

Conclusões: A maioria das crianças com asma persistente apresenta FP normal ou reversível. Cerca de 8% dos pacientes demonstraram índices de FP persistentemente reduzidos, sugerindo que este pequeno grupo já possui alterações compatíveis com remodelamento pulmonar. O índice de atopia ≥ 4 alérgenos e gravidade da doença foram preditores para redução dos níveis de FP.

Palavras-chave: Asma, função pulmonar, reversibilidade, infância, atopia.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is characterized by chronic inflammation of the airway wall and reversible airway limitation. Some patients may present structural changes in the airway wall, with an irreversible loss of lung function (LF) parameters. The aim of this study was to describe the phenotype and LF characteristics of children with persistent asthma.

Methods: information was collected from 96 children (5-17 years) using ISAAC questionnaire, spirometry and skin prick test (SPT) for aeroallergens. Irreversible loss of LF was defined as FEV₁/FVC that persists < 0.85. Atopy was characterized according to standard ISAAC protocol. Atopic index was used to define non/mild-reactive (response to < 4 allergens) or multi-reactive patients (response to ≥ 4 allergens).

Results: Among the 96 children analyzed, 92.7% were atopic and 8.3% presented persistently reduced lung function, irreversible even after treatment with steroids. Among asthma severity groups, it was observed significant differences in FEV₁ between moderate and severe asthma (p=0.006). Regarding atopy, multi-reactive asthmatics presented lower LF than non/mild-reactive patients (FEV₁/FVC, p=0.032 and FEF_{25-75%}, p=0.026).

Conclusions: Most of the children with persistent asthma presented normal or reversible LF. About 8% of the patients demonstrated persistently reduced LF parameters, suggesting that this small group has structural changes compatible with airway remodeling. The atopic index of ≥ 4 allergens and severity of the disease are predictors to reduced LF parameters.

Key-Words: Asthma, lung function, reversibility, childhood, atopy.

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Introdução

A asma é definida como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores caracterizada pela hiperresponsividade brônquica e limitação variável ao fluxo aéreo, sendo geralmente reversível.^{1,2}

É uma das doenças respiratórias mais comuns no mundo e representa um sério problema de saúde pública, com uma prevalência que vem aumentando nas últimas décadas em 1,5 a 3 vezes, estima-se que 10% a 20% da população seja asmática.³ Segundo o informe do *Global Initiative for Asthma (GINA)*, existem atualmente 300 milhões de pessoas com a doença no mundo.^{4,5} A prevalência no mundo varia de 0,7 a 18,4% da população geral, havendo variação deste índice entre regiões e países.^{6,7} O Brasil ocupa o 8º lugar mundial na prevalência da asma, com 21% de casos. Em Porto Alegre, segundo dados do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, a prevalência cumulativa de asma entre crianças de 13 a 14 anos é de 21,9%.^{8,9}

Estima-se que, com o crescimento da população mundial urbana de 45-59% em 2025, ocorrerá um aumento substancial do número de pacientes com asma no mundo nas próximas duas décadas, com um incremento em mais de 100 milhões de casos em 2025.¹⁰

Nos países em desenvolvimento, a asma é responsável por 5 a 10 % das mortes por causas respiratórias, com alta proporção de óbitos domiciliares. São notificadas no Brasil em torno de 2.500 mortes ao ano, ocupando 3º lugar em número de internações pelo Sistema Único de Saúde (SUS) com cerca de 350.000 internações hospitalares ao ano.^{1,3}

O diagnóstico da asma deve ser baseado na anamnese, exame clínico e, sempre que possível, nas provas de função pulmonar e avaliação da alergia.¹ A avaliação usual da gravidade da asma pode ser feita pela análise da frequência e intensidade dos sintomas e pela função pulmonar. A asma pode ser classificada quanto à gravidade em intermitente e em persistente leve, moderada ou grave (Figura 1).¹ Estima-se que 60% dos casos de asma sejam intermitentes ou persistentes leves, 25% a 30% persistentes moderados e 5% a 10% persistentes graves.¹

	Intermitente*	Persistente		
		leve	moderada	grave
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
Necessidade de beta-2 para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Frequentes
VEF ₁ ou PFE	≥ 80% predito	≥ 80% predito	60-80% predito	≤ 60% predito
Variação VEF ₁ ou PFE	< 20%	< 20-30%	> 30%	> 30%

Classificar o paciente sempre pela manifestação de maior gravidade.

*Pacientes com asma intermitente, mas com exacerbações graves, devem ser classificados como tendo asma persistente moderada.

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório.

Figura 1- Classificação da gravidade da asma segundo as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma.¹

Na fisiopatogenia da asma estão envolvidos muitos fatores, como herança genética, atopia, gênero, idade e características ambientais e socioeconômicas que agem de maneira conjunta. O caráter multifatorial da asma torna mais difícil o seu adequado entendimento. Numerosos estudos têm sido realizados na tentativa de elucidar a relação entre os diferentes fatores de risco e os fenótipos da doença, tentando também explicar as diferenças entre as prevalências de populações de um mesmo país, reafirmando o caráter multifatorial da doença e contribuindo para a identificação de diferentes fenótipos e manifestações clínicas da asma.^{8,9,11,12}

Manifestações de doença alérgica como asma, rinite e eczema em países industrializados estão fortemente associados à atopia,^{13,14} que é caracterizada pela elevação dos níveis de imunoglobulina-E (IgE) total ou específica a um alérgeno e evidência *in vivo* de hipersensibilidade mediada por IgE demonstrada por testes cutâneos (TC).¹³

A atopia, apesar de ser considerada como um importante determinante de asma por grande parte de pesquisadores, não está presente em todos os casos da doença, pois fenótipos de asma não-atópica já foram identificados e parecem ser tão comuns quanto à asma atópica, visto que apenas 25 a 30% das crianças atópicas em países desenvolvidos venham a apresentar manifestação clínica de doença alérgica¹⁵ e apenas 37% dos casos de asma possa ser atribuído à atopia.^{11,12}

1.2 Inflamação e Remodelamento Pulmonar

Observa-se que em todos os fenótipos de asma e independente dos fatores de risco envolvidos, ocorre uma inflamação crônica da mucosa brônquica, seguida por obstrução ao fluxo aéreo. Esta inflamação está presente em todos os tipos da doença, inclusive nos quadros mais leves, com função pulmonar (FP) normal e sem sintomas recentes.¹⁶

Por décadas, a asma foi considerada uma condição de obstrução reversível das vias aéreas. Entretanto, decorrente do processo inflamatório crônico, ocorrem lesões teciduais com subseqüentes modificações estruturais nas vias aéreas, mesmo em casos de asma leve¹⁷ levando as alterações irreversíveis denominadas remodelamento pulmonar (RP). Esse fenômeno é resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas.^{18,19}

O RP é a consequência anatômica da ação da inflamação crônica na via aérea, além das alterações decorrentes do próprio processo inflamatório e a falta de reparo adequado à injúria crônica. Caracteriza-se por um processo de fibrogênese, com espessamento da membrana basal, edema, proliferação e congestão vascular da submucosa e lâmina própria com aumento da permeabilidade capilar. O RP ocorre devido a uma persistência dos mecanismos crônicos de reparação, que determina várias alterações estruturais combinado a um aumento na ativação de fatores pró-fibrose de crescimento e a um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de matriz extracelular.²⁰⁻
²⁵ O espessamento da membrana basal e a presença de eosinófilos associadas à asma conduzem a mudanças fisiológicas agudas. Estas alterações conduzirão a uma maior limitação crônica e irreversível do fluxo aéreo.²⁶

A partir da década de 90, com a introdução do conceito de RP, as estratégias terapêuticas para asma visam diminuir, reverter ou prevenir este processo. Como em qualquer doença crônica persistente de mediação genética, o objetivo do tratamento não é a cura e sim o controle da doença.²⁷ No entanto, ainda não há certeza quanto ao controle deste processo. O tratamento é planejado de acordo com a classificação da doença, sendo que a partir da classificação de persistente moderada já está recomendado o uso contínuo de corticosteróides orais (CO) e broncodilatadores (BD) de liberação lenta por via inalatória, sendo que, quanto mais precoce for o início do tratamento, melhor será a evolução do paciente. Esta conduta é muito importante, visto que, além do controle dos sintomas, prevenção das crises de broncoespasmo e do RP, pode preservar a FP e proporcionar estabilidade clínica.²⁸

Estudos recentes demonstraram que precocemente no curso da asma, mesmo em crianças jovens, alterações na estrutura e anormalidades mensuráveis de FP já ocorreram. Além disso, alguns trabalhos apontaram a falta de um entendimento claro da relação entre a inflamação e o RP. Estes também apresentaram resultados desapontadores em estudos com corticosteróides inalatórios com relação à FP. O paradigma da inflamação levando ao remodelamento, e do remodelamento levando à perda de FP pode ser simplista demais.^{25,29}

A referida associação entre inflamação crônica de vias aéreas inferiores e asma fez com que avaliação dos padrões inflamatórios e sua relação com manifestações clínicas da doença começassem a despertar o interesse da comunidade científica.³⁰ Inicialmente a coleta de células da mucosa brônquica para avaliação de atividade inflamatória e observação de alterações estruturais era feita através da biópsia pulmonar. A realização de biópsia pulmonar demonstrou que características clínicas (melhora dos sintomas, por exemplo) ou de FP (como grau de responsividade brônquica) não apresentam correlação significativa com alterações histológicas. Porém, a realização de biópsias é restrita por se tratar um procedimento cirúrgico, invasivo e passível de complicações, ou seja, eticamente inviável. Havia a necessidade de se determinar um método menos invasivo e mais seguro para fornecer dados de inflamação e RP.³¹

O trabalho de Lange,³² que estudou a FP de uma coorte de asmáticos por 15 anos, mostrou que o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) de asmáticos, mesmo com tratamento adequado, apresentou queda progressiva significativamente, maior do que em controles. Certamente o processo de RP tenha sido responsável por esse fato. O estudo de Vonk et al,³³ que acompanhou pacientes asmáticos 30 anos após o

diagnóstico, observou que 16% passaram a apresentar obstrução brônquica irreversível, uma condição própria do RP.³³ Outro estudo demonstrou que o aumento da gravidade da asma está diretamente relacionado com aumento dos atendimentos em serviços de emergência e ao aumento da mortalidade. São afirmações aparentemente óbvias, mas que nos fazem refletir quanto à necessidade de empenharmos esforços para o controle da doença.³⁴

Talvez, a avaliação da FP associada às manifestações clínicas de asma (rotineiramente utilizada na prática médica e recomendada pelos consensos no manejo de doenças respiratórias),^{4,5,35} não seja suficiente para predizer um adequado controle da doença.¹⁶ Por outro lado, para o planejamento e implementação de um programa adequado de tratamento da doença, torna-se necessária uma sistemática com avaliação clínica e funcional destes pacientes. Entre os exames mais utilizados, a espirometria é um teste consagrado para avaliação funcional. Ele auxilia na prevenção, confirma o diagnóstico e permite a quantificação dos distúrbios ventilatórios.²⁸

O RP predispõe a alterações da função pulmonar na infância e pode ser um pré-requisito para o estabelecimento da inflamação crônica persistente e à redução acelerada e de caráter irreversível da função pulmonar em parte dos asmáticos.^{27,36,37}

1.3 Provas de função pulmonar alteradas e obstrução irreversível das vias aéreas em asma pediátrica

O diagnóstico de asma é fundamentado pela presença de sintomas característicos, sendo confirmada pela demonstração de limitação variável ao fluxo aéreo. Sabe-se que certos pacientes asmáticos apresentam perda parcial e/ou irreversível da função pulmonar ao longo do tempo.¹

As medidas da função pulmonar fornecem uma avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade, além de fornecer confirmação do diagnóstico clínico.³⁸ Os termos variabilidade e reversibilidade estão relacionados a alterações dos sintomas acompanhadas por alterações do fluxo aéreo que ocorrem espontaneamente ou após intervenção farmacológica.¹

O termo reversibilidade é mais utilizado para indicar melhoras rápidas no VEF₁ ou PFE após a inalação de um BD beta-2-agonista (β_2) de ação rápida ou a melhora gradual após a introdução de medicação controladora efetiva. Já o termo variabilidade indica melhora ou deterioração dos sintomas ou função pulmonar com o decorrer do tempo.¹

Alguns estudos já demonstraram que as alterações estruturais, são responsáveis por um grau variável de irreversibilidade nas vias aéreas e conseqüente piora da broncoconstrição, contribuindo assim para o fenômeno de perda de função pulmonar.^{22,28,39}

Provavelmente, a introdução precoce de tratamento antiinflamatório possa preservar a FP em longo prazo, prevenindo a deteriorização das vias aéreas. Considerando os achados da literatura, faltam dados definitivos que demonstrem uma atividade preventiva da terapia antiinflamatória em relação a estas lesões irreversíveis. O tratamento atual é dirigido para controlar os sintomas e prevenir crises.^{21,25,40}

Quanto mais cedo se identificam os pacientes com risco de progressão da doença, melhores as chances para tratamento e melhores são os resultados. Os parâmetros que são potenciais preditores para indicar um acelerado declínio do FEV₁ incluem a reversibilidade (resposta ao BD) e a hiperresponsividade da via aérea.^{41,42} Porém, é válido ressaltar que limitação ao fluxo aéreo sem resposta ao BD em teste isolado não deve ser interpretada como uma obstrução irreversível das vias aéreas.¹

Alguns estudos já reportaram a associação entre inflamação de via aérea por eosinófilos e limitação persistente de fluxo aéreo como bons parâmetros para RP e irreversibilidade de FP. As infecções contribuem para o desenvolvimento de limitação do fluxo aéreo irreversível.^{43,44} Estudos que realizaram associações entre infecção por *Chlamydomphila pneumoniae* e asma, demonstraram acelerada perda de função pulmonar (baixos níveis de FEV₁) e asma não-atópica.^{45,46} Além disso, inflamação da mucosa, fibrose da via aérea e espessamento das paredes brônquicas, se desenvolvem em resposta a inflamação por *Mycoplasma pulmonis* e evidenciam uma inflamação persistente por adenovírus na obstrução crônica de vias aéreas, já demonstrada em crianças. Ou seja, sugere-se que infecções crônicas ou recorrentes com alguns patógenos específicos, também estejam envolvidos no desenvolvimento da limitação persistente de vias aéreas.^{45,46}

O estudo de Bumbacea et al,⁴³ sugere que fatores como eosinófilos no sangue periférico (que se relacionam com o nível de inflamação da via aérea), espessamento da parede brônquica e dilatação bronquial vistas na tomografia computadorizada de alta resolução, ou seja, que anormalidades estruturais de vias aéreas, estejam associados a persistência severa de limitação do fluxo aéreo mensurados pelo acelerado declínio do FEV₁.

Em pacientes com asma, o declínio da função pulmonar é acelerado quando comparado com sujeitos sem a doença e, na asma severa, isto pode resultar em uma irreversível obstrução ao fluxo aéreo. O rápido declínio da função pulmonar e a obstrução da via aérea podem originar-se por mudanças estruturais ou funcionais que podem ou não estar associadas à inflamação crônica.^{27,47}

Além disso, estudos confirmaram que indivíduos com redução da função pulmonar na infância, persistem com alterações e anormalidades da função pulmonar na adolescência.^{48,49} O estudo de Turner et al, observou associações entre anormalidades na função pulmonar e sibilância e atopia em crianças.⁴⁸

Já Nuijsink et al,⁴⁹ afirmam que além de a inflamação estar associada as mudanças estruturais das vias aéreas, a hiperresponsividade brônquica é uma das maiores conseqüências funcionais de vias aéreas inflamadas, e esta, sem dúvida, é um grande fator de risco para um rápido declínio da função pulmonar em asmáticos. Além do mais, o declínio da função pulmonar com a idade, em asmáticos, está relacionado à severidade da hiperresponsividade das vias aéreas e já são observadas, em estágios iniciais da asma infantil, mas ainda não é sabido se realmente são responsáveis pelas alterações na função pulmonar das crianças em longo prazo.⁴⁹

1.4 Espirometria na avaliação prospectiva da asma em Pediatria

As doenças respiratórias, apesar de constituírem uma das causas mais importantes de morbimortalidade na infância, ainda não são rotineiramente avaliadas na prática clínica por medidas objetivas da função pulmonar.^{35,50}

A medida da FP deve ser realizada na confirmação de hipóteses diagnósticas, no acompanhamento de doenças pulmonares, na determinação do envolvimento pulmonar em certas patologias, na monitorização da resposta à terapêutica, na avaliação pulmonar antes de grandes cirurgias e em estudos populacionais.^{35,50} A espirometria é considerada padrão ouro para a identificação e acompanhamento de pacientes com doenças pulmonares e é uma técnica muito utilizada em estudos sobre fisiologia respiratória.⁵¹

Segundo critérios das IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, são indicativos da doença nos achados espirométricos: obstrução das vias aéreas caracterizada por redução do VEF₁ para abaixo de 80% do previsto e da sua relação com a capacidade vital forçada (índice de Tiffeneau) para abaixo de 86% em crianças; obstrução ao fluxo aéreo, que desaparece ou melhora significativamente após o uso de broncodilatador (aumento do VEF₁ de 7% em relação ao valor previsto e de 200 mL em valor absoluto, após inalação de β_2 de curta duração), aumentos no VEF₁ superiores a 20% e excedendo a 250 ml de modo espontâneo no decorrer do tempo ou após intervenção com medicação controladora (uso de CO, como por exemplo, prednisona 30 a 40 mg/dia, por duas semanas).¹

Para a análise das medidas espirométricas obtidas, recomenda-se a comparação com valores de referência. Entretanto, muitas vezes, a escolha de determinada equação de referência poderá acarretar falhas e resultar na caracterização ou não de determinado distúrbio ventilatório em certos indivíduos, por inadequação da equação à população estudada.⁵¹

Os valores obtidos devem ser comparados a valores previstos adequados para a população avaliada e comparar os seus resultados com valores de referência previamente estabelecidos, obtidos de uma amostra estatisticamente representativa da população considerada normal. Sua interpretação deve ser feita à luz dos dados clínicos e epidemiológicos.^{35,51-54}

Polgar⁵⁵ e Hsu et al,⁵⁶ estudaram as equações de referência para testes espirométricos em crianças. Essas equações utilizam apenas a estatura como variável independente, numa larga faixa de idade pediátrica. Em 1979, Polgar reuniu dados de estudos anteriormente publicados para produzir equações de referência para uso pediátrico. Eles derivaram uma nova equação preditiva a partir da média das equações de referência publicadas previamente. A resultante das equações tem sido amplamente utilizada desde então.

Após levantamento de população infantil em São Paulo, Malozzi propôs equações de referência que expressam o padrão normal para uma população miscigenada e, portanto, geneticamente diferenciada, como a brasileira. Devido a essa miscigenação, não foi encontrada diferença dos valores espirométricos avaliados em indivíduos da raça branca e negra. Nos modelos foram utilizadas as variáveis peso, idade e altura.⁵⁷

A comparação entre os valores obtidos em um estudo realizado no Brasil⁵⁷, em crianças de idade até 14 anos, aos valores obtidos nos estudos de Hsu et al⁵⁶ e de Polgar⁵⁵ demonstraram que os valores encontrados para o VEF₁, tanto feminino como masculino, foram inferiores aos obtidos por Polgar e Hsu et al. Para a CVF no grupo masculino, os valores foram semelhantes aos de Polgar, e ambos inferiores ao de Hsu et al. Para CVF, no grupo feminino, os valores foram inferiores aos encontrados por Hsu et al e Polgar, e os de Polgar inferiores aos de Hsu et al.

A espirometria é um teste que auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios. Mede os volumes, capacidades e fluxos pulmonares, a partir de manobras respiratórias padronizadas, e os compara com padrões de referência para altura, sexo e idade sendo especialmente útil na análise dos dados derivados da manobra expiratória forçada.^{35,50}

Dessa forma, tal como referido por vários autores e em conformidade com os critérios da *American Thoracic Society (ATS)*,⁵⁸ consideramos o nível percentual de 80%, com relação aos valores previstos para altura e sexo, como limite inferior da normalidade para os parâmetros: pico de fluxo expiratório (PFE), capacidade vital funcional (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e relação VEF₁/CVF.⁵¹

Embora o desenvolvimento das técnicas para a mensuração da função pulmonar tenha-se iniciado há mais de um século, somente nas duas últimas décadas esses testes tomaram impulso em pediatria, tornando-se extremamente úteis em estudos

epidemiológicos, na avaliação de crianças portadoras de patologias pulmonares e nos estudos funcionais de crianças asmáticas.⁵¹

Porém, devido à falta de padronização de muitos testes para a faixa etária pediátrica e à dificuldade de compreensão e de cooperação das crianças, publicações recentes têm recomendado alguns cuidados. Entre eles, estão a seleção dos equipamentos a serem utilizados, os critérios para a escolha de valores referenciais e a normatização da execução e da interpretação dos testes funcionais, além de preconizar uma abordagem diferenciada para esta faixa etária.⁵¹

É um exame simples e deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios ou doença respiratória previamente conhecida. Os testes de FP podem dar informações secundárias ou ter um papel central na avaliação de doentes pulmonares.^{51,59-61} Além disso, trata-se de um exame que exige responsabilidade para a realização, acurácia e interpretação, compreensão e colaboração do paciente, equipamentos exatos e emprego de técnicas padronizadas aplicadas por pessoal especialmente treinado, preferencialmente por pneumologistas.^{62,63}

1.5 Distúrbio Ventilatório Obstrutivo

O distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) pode ser definido como uma redução desproporcional dos fluxos aéreos máximos dos pulmões em relação ao volume máximo de CVF que pode ser eliminado.^{35,50}

O DVO caracteriza-se por limitação ao fluxo aéreo. Os elementos responsáveis por esta limitação são as alterações das propriedades elásticas dos pulmões e caixa torácica, com redução da retração elástica, e o aumento da resistência das vias aéreas, que inclui estreitamento brônquico e aumento do tônus da musculatura lisa.⁶⁰

A alteração mais precoce que se observa no DVO, é a lentificação na porção terminal da curva, o que corresponde aos baixos volumes pulmonares, ainda que a parte inicial não esteja alterada. Essa lentificação é evidenciada em uma redução proporcionalmente maior do fluxo expiratório forçado entre os 25% e 75% da CVF (FEF_{25-75%}), do que no VEF₁. Anormalidades nessas medidas de fluxo médio durante a expiração forçada, não são, entretanto, marcadores de doença das pequenas vias aéreas, apesar de sugestivas. À medida que as alterações se tornam mais avançadas e/ou envolvem vias aéreas mais proximais, outros parâmetros da espirometria, como o VEF₁, se tornam reduzidos fora de proporção com a capacidade vital.^{35,60}

O VEF₁ e a razão VEF₁/CVF (índice de Tiffeneau) são os índices mais utilizados e melhor padronizados para caracterizar a presença de DVO. Redução do VEF₁ na presença da razão VEF₁/CVF reduzida e redução da razão VEF₁/CVF em sintomáticos respiratórios, mesmo com VEF₁ normal, define igualmente um distúrbio ventilatório obstrutivo.³⁵

O diagnóstico de DVO deve considerar primariamente a razão VEF₁/CVF e o VEF₁²⁷. Outras medidas como o FEF_{25-75%} devem ser consideradas apenas depois que a presença e a gravidade de obstrução forem determinadas usando estas variáveis primárias. Se a razão VEF₁/CVF for limítrofe, uma redução do FEF_{25-75%} ou outros

fluxos terminais, especialmente se corrigidos para a CVF, indicam obstrução ao fluxo aéreo em indivíduos sintomáticos respiratórios. Este achado deve ser interpretado com cautela em estudos epidemiológicos.⁶⁴

No estudo de Ratageri et al, o FEF_{25-75%} foi considerado o melhor índice para diferenciar asmáticos moderados dos controles não-asmáticos.³⁸ Alguns estudos destacaram que o FEF_{25-75%} é muito mais sensível que os demais parâmetros (VEF₁ ou VEF₁/CVF), e que é mais indicado para avaliar severidade na presença de doença e detectar obstrução precoce na via aérea, particularmente nas de pequeno calibre.^{38,65,66}

A obstrução das vias aéreas em crianças com asma pode ocorrer através de dois fatores como diminuição do crescimento pulmonar e pela da inflamação da via aérea, que causa aumento do tônus broncomotor e/ou espessamento da parede da via aérea e remodelamento pulmonar.⁶⁷ Anormalidades estruturais das vias aéreas e a precocidade de DVO estão presentes na evolução da história natural de crianças com asma.²⁷

1.6 Medicamentos capazes de bloquear a resposta inflamatória/remodelamento

1.6.1 Corticosteróides

Os efeitos benéficos dos corticosteróides (CE) na asma estão relacionados à prevenção ou supressão e resolução do processo inflamatório. Os efeitos farmacológicos incluem redução da produção e liberação de mediadores, redução no recrutamento de células inflamatórias e diminuição da permeabilidade vascular. Clinicamente esses efeitos resultam em prevenção ou inibição da secreção de muco e formação de edema em vias aéreas.⁶⁸

Os CE são as drogas antiasmáticas mais efetivas, pois bloqueiam muitas vias inflamatórias na asma. São os fármacos preferidos no tratamento da asma persistente moderada e grave.² O corticosteróide ideal deve ter uma ação tópica alta e sistêmica baixa. De 10-30% da dose liberada são depositados nos pulmões e irão exercer efeito local e sistêmico. A atividade sistêmica vai depender de vários fatores, incluindo a dose liberada ao paciente, potência, destino farmacocinético, local de deposição e diferenças individuais na resposta.^{69,70}

Na crise aguda fazemos uso de CE sistêmicos, dentre os quais a prednisona é preferível devido à meia-vida mais curta, com menor ocorrência de efeitos adversos. Observou-se eficácia na diminuição da inflamação da via aérea, melhora da função pulmonar, redução dos sintomas e da hiperresponsividade das vias aéreas. O declínio da função pulmonar é menor em sujeitos que utilizaram tratamento com corticosteróide

inalatório (CI) por um longo período e que um menor declínio de VEF₁ está associado ao uso prolongado de CE, porém essa associação só é observada naqueles com IgE total elevada. O nível sérico de IgE total é um marcador independente de resposta ao tratamento com corticóide inalatório.⁴⁷ Porém, um estudo não encontrou evidências diretas que demonstrem que o uso precoce de terapia antiinflamatória reduza a inflamação persistente ou previna as alterações estruturais das vias aéreas.⁴¹

Estudo com biópsias em pacientes com asma demonstrou que os CI reduzem o número e a ativação das células inflamatórias nas vias aéreas.² Ao reduzir a inflamação, os CI reduzem também a hiperresponsividade brônquica.² Esta redução ocorre ao longo de semanas e atinge o seu potencial máximo após vários meses.² Pacientes recebendo tratamento antiinflamatório regular devem continuar com o uso associado de BD inalado, conforme necessário, para alívio dos sintomas e antes dos exercícios (porém, se asma induzida pelo exercício persistir, o tratamento antiinflamatório deve ser aumentado).²

O estudo de Merkus et al,⁶⁷ que avaliou 65 pacientes (30 β_2 +Placebo e 35 β_2 + CI) concluiu que administração de um tratamento antiinflamatório com CI em crianças com asma leve resultou em melhora da hiperresponsividade brônquica e nos escores de sintomas, reduziu índices de exacerbação e uso de medicação de resgate. Também melhorou o VEF₁ pré-BD, porém não observaram melhora no VEF₁ pós-BD. Concluíram que o tratamento antiinflamatório de crianças asmáticas está associado a um desenvolvimento funcional normal das vias aéreas centrais e intermediárias, e que a persistência de redução de VEF₁ pós-BD reflete em vias aéreas de pequeno calibre remodeladas ou tratamento antiinflamatório insuficiente.⁶⁷

No *Childhood Asthma Management Program (CAMP) study* nas crianças asmáticas graves que utilizaram corticosteróide diário, foi observado uma melhora no VEF₁ pós-BD quando comparado ao grupo de crianças que receberam tratamento placebo.⁷¹ Já no estudo *Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma (START study)*, observou-se melhora significativa no VEF₁ pré e pós-BD de crianças asmáticas graves que utilizaram corticosteróide diário, mas não clinicamente relevantes (menor do que 3% do previsto).⁷² O *START study* também examinou os efeitos dos corticosteróides na progressão do VEF₁ de crianças com idade maior que 3 anos, observou que houve preservação da função pulmonar quando comparado a um grupo placebo. Nas crianças que receberam placebo, os valores de VEF₁ pré e pós-BD correram amplamente em paralelo, enquanto que no grupo que usou CE, os efeitos foram em direção a um aumento dos níveis submáximos.⁷²

Em relação ao efeito de uso prolongado de CE em crianças com asma, o *CAMP Study* verificou que houve melhora no VEF₁ pré, mas não no pós-broncodilatador quando comparado a um grupo placebo, sugerindo que o efeito do tratamento no tônus do músculo liso, se dá preferivelmente na estrutura da via aérea, e não na perda de função pulmonar.⁷¹

No estudo de Nuijsink et al, onde tratamento da asma guiado pela hiperresponsividade, foi comparado ao método convencional (estratégia guiada pela sintomatologia), não foi demonstrada melhora no percentual de dias livres de sintomas, mas demonstrou que altas doses de CE podem prevenir a degradação em longo prazo do VEF₁ pré-BD na função pulmonar, especificamente em um sub-grupo de crianças com hiperresponsividade e baixos escores de sintomas.⁴⁹

A terapia com CI só foi possível graças ao desenvolvimento de drogas com máxima potência tópica e mínima potência sistêmica, portanto, com menor ocorrência de efeitos adversos. Essas características são encontradas nos agentes lipossolúveis de alta afinidade ao receptor e rápida inativação na primeira passagem pelo fígado. Após uso do CI, parte da droga depositada na orofaringe é deglutida e absorvida. A potência sistêmica é reduzida pela inativação hepática. A fração efetivamente depositada no pulmão é absorvida sendo a principal responsável pelos efeitos sistêmicos. Portanto, a biodisponibilidade sistêmica é resultado da soma das frações absorvidas no pulmão, trato gastro-intestinal e mucosa oral. Dentre as preparações disponíveis para uso inalatório (flunisolida, triamcinolona, beclometasona, budesonide e fluticasona) a budesonide é a mais amplamente estudada no tratamento da crise aguda de asma.^{73,74}

Logo, os CI são a primeira opção de tratamento antiinflamatório para asma, pois suprimem a inflamação da via aérea e melhoram os sintomas e a função pulmonar dos pacientes, devendo a dose do CE ser guiada pela sintomatologia e pela função pulmonar apresentada.^{4,5,49} No entanto é conveniente ressaltar que as recomendações do II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma não incluem o uso de CI na crise aguda.⁶⁸

1.7 Resposta ventilatória ao uso de broncodilatadores

A resposta ao broncodilatador é usualmente avaliada por variações do VEF₁ e da CVF. A resposta estatística ao BD, se significativa, estabelece a presença de obstrução

ao fluxo aéreo, mesmo sendo a espirometria normal antes do uso da droga. Isto poderia ter aplicação na suspeita clínica de asma.⁶⁴

O BD deve ser administrado a todos os pacientes que realizam espirometria pela primeira vez, nos casos de doença obstrutiva e em pacientes com espirometria normal, porém com quadro clínico sugestivo de obstrução e nos casos em que processos obstrutivos ou mistos não podem ser afastados com a espirometria simples.²

Habitualmente utilizam-se BD na forma de *spray* (salbutamol ou fenoterol) na dose de 400 microgramas (mcg). Após a administração da droga, devem-se esperar pelo menos 15 minutos (min) para repetição da prova. A resposta ao BD é usualmente avaliada por variações do VEF₁ e da CVF.⁶⁴

O teste de função pulmonar é um método indireto para mensuração de alterações irreversíveis das vias aéreas, porém sugere-se que um baixo índice de VEF₁/CVF pós-BD possa ser um marcador de FP irreversível e RP de vias aéreas de crianças.⁴¹

1.8 Testes Cutâneos

Os aeroalergenos são reconhecidos como importantes agentes indutores de exacerbações agudas na asma e contribuem para o início e a persistência da inflamação das vias aéreas. Indivíduos geneticamente predispostos, se expostos, durante a infância, a alérgenos ambientais, têm risco aumentado de desenvolver asma.²

Ácaros da poeira doméstica, alérgenos eliminados de animais e de baratas, fungos e pólenes de gramíneas têm sido os mais implicados. Em nosso meio, predominam os ácaros da poeira doméstica. O pelo de gato e o de cachorro têm importância menor.²

A poeira intra-domiciliar constitui-se de uma mistura de substâncias orgânicas e inorgânicas, composta por ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis* e outros), fungos (*Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* e outros), insetos (baratas: *Blattella germanica* e *Periplaneta americana*, moscas, mosquitos e pernilongos), animais (pêlo e epitélio de cães, gatos, coelhos, cobaias, ratos) e pólenes (derivados do ambiente externo: *Lolium multiflora*).⁶⁸

A atopia caracteriza-se por elevação dos níveis de imunoglobulina-E (IgE) total ou específica a um alérgeno. Sabe-se que 80% das crianças asmáticas e 40-50% dos adultos asmáticos são atópicos.¹³

A anamnese cuidadosa é importante para a identificação de prováveis alérgenos, podendo ser confirmados por provas *in vivo* (testes cutâneos). Os testes cutâneos (TC) devem ser realizados com a utilização de extratos biologicamente padronizados.⁶⁸

Os TC de leitura imediata são o método mais utilizado para investigar sensibilização alérgica. Quando se seleciona um método apropriado para um estudo ISAAC,⁸ rigorosos critérios devem ser levados em conta: como a reprodutibilidade sob determinadas condições, simplicidade na aplicação, segurança, aceitabilidade e bom controle de qualidade.²

Para a realização dos testes cutâneos são utilizados aeroalergenos ambientais comuns. Os extratos alergênicos e as soluções controle devem ser altamente padronizados. Histamina 10 miligramas por cada mililitro (mg/ml) tem sido escolhida como solução para controle positivo, por sua melhor reprodutibilidade e precisão, quando comparada a outras alternativas de soluções para o controle positivo.⁷⁷ O controle negativo é importante na detecção de reação inespecífica como o dermatografismo e uma reatividade traumática que possa ocorrer ocasionalmente.²

Testes alérgicos devem ser feitos rotineiramente em asmáticos. Quando positivos (asma atópica), indicam a necessidade de medidas de higiene ambiental e podem aumentar a adesão ao tratamento. Testes negativos (asma não-atópica) são úteis para excluir uma base alérgica para asma, e neste caso, medidas desnecessárias e caras são descartadas. Explicações cuidadosas, instruções claras e personalizadas, por escrito, motivação e acompanhamento rigoroso são requeridos para um controle eficaz.²

Os resultados de TC devem ser sempre interpretados à luz da história clínica do paciente, só podendo ser considerados significantes quando for observada correspondência entre o alérgeno incriminado e os sintomas clínicos. Respeitadas as condições adequadas para sua execução e correta interpretação, os testes cutâneos apresentam sensibilidade e especificidade suficientes para confirmar o diagnóstico na grande maioria dos casos de alergia.⁷⁶

2 JUSTIFICATIVA

A relação entre estrutura e função na asma tem sido objeto de atenção nos últimos anos, bem como as alterações estruturais da árvore brônquica e as suas repercussões ao longo do tempo em pacientes asmáticos, pois alguns estudos mostraram que certos pacientes possuem alterações irreversíveis na função pulmonar, apesar de estarem clinicamente assintomáticos e devidamente tratados.^{36,37}

A diferente evolução da FP entre a asma atópica e não-atópica têm sido tradicionalmente reportados em estudos epidemiológicos.^{77,78} Apesar de alguns estudos clínicos reportarem similares resultados na FP entre crianças atópicas e não-atópicas, outros demonstraram importantes alterações.^{79,80}

No estudo de Clough⁸¹ as crianças atópicas na idade de 7-8 anos com tosse e sibilância, tinham VEF₁ baixo, importante hiperreatividade brônquica, grande variabilidade no PFE e um aumento na severidade dos sintomas quando comparadas com os não-atópicos. Similares resultados foram encontrados por Kurukulaaratchy,⁸² entretanto, o diagnóstico de asma e o uso de CI não foi diferente entre os dois grupos.

Castro Rodriguez⁸³ propôs que a asma atópica e a não-atópica, em crianças de países em desenvolvimento, apresentariam diferentes características clínicas, funcionais e epidemiológicas, mas, que apesar disto, os fatores de risco para sibilância apresentados no seu estudo para asma não-atópica (maior consumo de cigarro em seus lares, história de pneumonias, e asma ou sibilância cedo na infância), e para asma atópica (mais episódios de exacerbações de asma severa e maior número de consultas ou hospitalizações) são semelhantes a os encontrados em países desenvolvidos.⁸² Para Bottini além de diferenças clínicas e epidemiológicas entre asma atópica e não-atópica, existem também, diferenças fisiopatológicas e genéticas entre esses grupos.⁸⁴ Entender os mecanismos envolvidos, não somente na patogenia da asma atópica como, também, da asma não-atópica abriria as portas a novas terapêuticas para esses pacientes.⁸⁵

O crescente interesse pelas alterações estruturais evidenciadas em vias aéreas asmáticas surgiu pela observação de que em alguns pacientes asmáticos havia queda da FP de caráter irreversível ao longo do tempo.^{32,86} Ainda que a etiologia da limitação persistente de via aérea na asma seja desconhecida, muitos pesquisadores assumem que a perda da FP está relacionada ao processo de inflamação das vias aéreas. A obstrução persistente e irreversível de vias aéreas em asmáticos associa-se a doença mais grave e pode ser preditora de mortalidade nestes pacientes.^{46,86}

Entretanto, estudos que relatam a exata prevalência e fatores de risco para obstrução persistente de via aérea são limitados e alguns contraditórios. Os possíveis fatores de risco são: reversibilidade (resposta ao BD), fumo, atopia, inflamação eosinofílica e hiperresponsividade de via aérea, as quais podem implicar ou rejeitar um

importante declínio da função pulmonar, de caráter irreversível, em diversas populações de asmáticos.^{41,46}

Atualmente, a crescente valorização da espirometria como forma de avaliação da função pulmonar em crianças asmáticas tem evidenciado que apenas a avaliação dos sintomas e exames físicos não se relaciona com a severidade da obstrução das vias aéreas.⁸⁷

Alguns pacientes com asma desenvolvem um elemento de obstrução ao fluxo aéreo irreversível, provavelmente em decorrência de inflamação crônica e conseqüente remodelamento pulmonar.⁴¹ Existem algumas evidências de que o declínio funcional anual em adultos possa ser reduzido pela introdução precoce dos CE. Evidências recentes sugerem que o retardo no início do uso dos CE resulta em menor ganho de função pulmonar em adultos e crianças.^{69,70} Estes estudos demonstram que a introdução dos CE antes de dois anos de iniciada a doença situa a função pulmonar em níveis mais elevados, ressaltando a importância de uma intervenção precoce.^{27,46}

Devido a este fato, acreditamos que medidas objetivas da função pulmonar, como um baixo índice de VEF₁/CVF, possam proporcionar conhecimento de distúrbios ventilatórios obstrutivos não reversíveis, detectando, mesmo que de maneira indireta, possíveis alterações de caráter irreversível na asma pediátrica.⁴¹

Esta avaliação oferece uma importante forma de aferição do controle da doença, uma vez que visa melhorar o manejo e prevenir a deterioração funcional definitiva da função pulmonar destes pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Descrever as características fenotípicas e de função pulmonar de crianças com asma persistente.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever a prevalência de gravidade de asma (persistente leve, moderada ou grave) na amostra selecionada;
 - Descrever a função pulmonar das crianças com asma persistente na amostra testada, de acordo com seu grau de severidade;
-
-

- Descrever a prevalência de crianças asmáticas com provas de função pulmonar alterada;
 - Descrever as características clínicas das crianças asmáticas com distúrbio ventilatório obstrutivo não reversível;
 - Descrever as características de atopia e os aeroalergenos mais freqüentes das crianças com asma persistente;
 - Analisar a função pulmonar, de acordo com atopia e com o nível de severidade de atopia.
-
-

4 HIPÓTESES

1. A maioria das crianças com asma persistente apresenta provas de função pulmonar normal;
 2. Asmáticos persistentes podem apresentar provas de função pulmonar alteradas, que melhoram após tratamento com corticóide oral;
 3. Asmáticos mais graves apresentam provas de função pulmonar com índices inferiores quando comparado aos asmáticos moderados e leves;
 4. A maioria das crianças com asma persistente são atópicos;
 5. Asmáticos pouco reatores apresentam índices de função pulmonares diferentes das de asmáticos multi-reatores;
 6. Bronquiolite viral aguda, história materna de asma e atopia são marcadores de gravidade de asma e de prova de função pulmonar alterada.
-

5 REFERÊNCIAS

1. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma. J Bras Pneumol 2006;32 Suppl 7:S447-74.
 2. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Jornal de Pneumologia 2002;28(1):S6-S51.
 3. DATASUS: Estatísticas de saúde e mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
 4. Asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma. Ir Med J 2000;Suppl:i-vi, 1-39.
 5. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J 2008;31(1):143-78.
 6. Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. Am Rev Respir Dis 1980;122(4):567-75.
-

7. Weitzman M, Gortmaker SL, Sobol AM, Perrin JM. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *JAMA* 1992;268(19):2673-77.
 8. Sole D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11(2):123-8.
 9. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12(2):315-35.
 10. Duran-Tauleria E, Rona RJ. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. *Thorax* 1999;54(6):476-81.
 11. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(2):155-61.
 12. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54(3):268-72.
 13. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320(5):271-7.
 14. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994;308(6930):692-5.
-

15. Woolcock AJ, Reddel H, Trevillion L. Assessment of airway responsiveness as a guide to diagnosis, prognosis, and therapy in asthma. *Allergy Proc* 1995;16(1):23-6.
 16. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87(5):893-910.
 17. Rizzo MCFV, Fomin ABF. Remodelamento das vias aéreas. *Rev bras alergologia imunopatol* 2005;28(5):230-4.
 18. Kumar RK. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy? *Pharmacol Ther* 2001;91(2):93-104.
 19. Barnes PJGM, Leff AR. *Asthma*. Philadelphia; 1997.
 20. An SS, Bai TR, Bates JH, Black JL, Brown RH, Brusasco V, et al. Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2007;29(5):834-60.
 21. Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J* 1999;14(6):1403-17.
 22. Sumi Y, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Allergol Int* 2007;56(4):341-8.
 23. Boulet LP, Sterk PJ. Airway remodelling: the future. *Eur Respir J* 2007;30(5):831-4.
 24. Boulet LP, Sterk PJ. A new series on airway remodelling. *Eur Respir J* 2007;29(2):231-2.
-

-
25. James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J* 2007;30(1):134-55.
 26. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):1001-8.
 27. Tillie-Leblond I, de Blic J, Jaubert F, Wallaert B, Scheinmann P, Gosset P. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy* 2008;63(5):533-41.
 28. Bernstein DI. ABCs of Asthma. *Clin Cornerstone* 2008;8(4):9-25.
 29. Dixon AE, Irvin CG. Early intervention of therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):51-5.
 30. Gibson PG, Wlodarczyk JW, Hensley MJ, Gleeson M, Henry RL, Cripps AW, et al. Epidemiological association of airway inflammation with asthma symptoms and airway hyperresponsiveness in childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):36-41.
 31. Grootendorst DC, Sont JK, Willems LN, Kluin-Nelemans JC, Van Krieken JH, Veselic-Charvat M, et al. Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clin Exp Allergy* 1997;27(7):769-79.
-

-
32. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339(17):1194-1200.
 33. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koeter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2004;59(11):925-9.
 34. Hartert TV, Speroff T, Togias A, Mitchel EF, Jr., Snowden MS, Dittus RS, et al. Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(5):467-73.
 35. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(5):1202-18.
 36. Beale HD, Fowler WS, Comroe JH, Jr. Pulmonary function studies in 20 asthmatic patients in the symptom-free interval. *J Allergy* 1952;23(1):1-10.
 37. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984;39(2):131-6.
 38. Ratageri VH, Kabra SK, Lodha R, Dwivedi SN, Seth V. Lung function tests in asthma: which indices are better for assessment of severity? *J Trop Pediatr* 2001;47(1):57-9.
 39. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Bowes G, Olinsky A. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *BMJ* 1994;309(6947):95-6.
-

-
40. Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 2001;56(12):902-6.
 41. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(11):1480-8.
 42. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006;61(8):671-7.
 43. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004;24(1):122-8.
 44. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):101-8.
 45. ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(3):449-54.
 46. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(1):63-9.
-

-
47. de Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Bugiani M, Cazzoletti L, et al. Inhaled steroids are associated with reduced lung function decline in subjects with asthma with elevated total IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(3):611-7.
48. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):921-7.
49. Nuijsink M, Hop WC, Sterk PJ, Duiverman EJ, de Jongste JC. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;30(3):457-66.
50. SBPT. Diretrizes para testes de função pulmonar *Jornal de Pneumologia* 2002;28(1).
51. Ladosky W, Andrade RT, Loureiro NG, Botelho MAM. Comparação entre os valores teóricos para alguns dados espirométricos em crianças determinados pelas equações de Mallozi e de Polgar. *J. Pneumologia [online]*. 2002;28(3):125-130. Available from: <<http://www.scielo.br/scielo.php?>
52. Falliers CJ. Interpretation of consecutive lung function tests for asthma. *Ann Allergy* 1972;30(8):443-9.
53. Raghunath AS, Innes A, Norfolk L, Hannant M, Greene T, Greenstone M, et al. Difficulties in the interpretation of lung function tests in the diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Asthma* 2006;43(9):657-60.
54. van der Wiel E, Hofhuis W, Nieuwhof E, de Jongste J, Merkus P, Mc E. Re: "What is the role of tests of lung function in the management of infants with lung
-

- disease?" by Godfrey et al. (*Pediatr Pulmonol* 2003;36:1-9): interpretation and application of infant lung function tests. *Pediatr Pulmonol* 2005;39(1):93; author reply 94.
55. Polgar C. Pulmonary function tests in children. *J Pediatr* 1979;95(1):168-70.
56. Hsu KHK, Jenkins DE, Hsi BP, Bourhofer E, Thompson V, Tanakawa N, et al. Ventilatory functions of normal children and young adults, Mexican-American, white and black. Part I Spirometry. *J Pediatr* 1979;95(1):14-23.
57. Malozzi MC. Valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1995;116p.
58. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.
59. Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994;331(1):25-30.
60. AARC (American Association for Respiratory Care) clinical practice guideline. Infant/toddler pulmonary function tests. *Respir Care* 1995;40(7):761-8.
61. CAM G. Função pulmonar e espirometria. *Jornal de Pneumologia* 1980;6:107-20.
62. Eaton T, Withy S, Garrett JE, Mercer J, Whitlock RM, Rea HH. Spirometry in primary care practice: the importance of quality assurance and the impact of spirometry workshops. *Chest* 1999;116(2):416-23.
-

-
63. Hankinson JL. Office spirometry: does poor quality render it impractical? *Chest* 1999;116(2):276-7.
64. I Consenso Brasileiro sobre espirometria (1996). *Jornal de Pneumologia* 1996;22(3):105-64.
65. Lebecque P, Kiakulanda P, Coates AL. Spirometry in the asthmatic child: is FEF₂₅₋₇₅ a more sensitive test than FEV₁/FVC? *Pediatr Pulmonol* 1993;16(1):19-22.
66. McFadden ER, Jr., Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med* 1972;52(6):725-37.
67. Merkus PJ, van Pelt W, van Houwelingen JC, van Essen-Zandvliet LE, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, et al. Inhaled corticosteroids and growth of airway function in asthmatic children. *Eur Respir J* 2004;23(6):861-8.
68. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (1998). *Jornal de Pneumologia* 1998;24(4):171-276.
69. Baker VO, Friedman J, Schmitt R. Asthma management, Part II: Pharmacologic management. *J Sch Nurs* 2002;18(5):257-69.
70. Stempel DA. The pharmacologic management of childhood asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003;50(3):609-29.
-

-
71. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
 72. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6.
 73. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 2):S1-53.
 74. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
 75. Illi S, Garcia-Marcos L, Hernando V, Guillen JJ, Liese A, von Mutius E. Reproducibility of skin prick test results in epidemiologic studies: a comparison of two devices. *Allergy* 1998;53(4):353-8.
 76. Grumach A. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. São Paulo: Atheneu; 2001.
 77. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
-

-
78. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ* 2003;326(7386):422-3.
79. Ludviksdottir D, Janson C, Hogman M, Hedenstrom H, Bjornsson E, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. BHR-Study Group. *Respir Med* 1999;93(8):552-6.
80. Mochizuki H, Mitsuhashi M, Shigeta M, Tokuyama K, Tajima K, Morikawa A, et al. Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic and nonatopic asthma. *J Asthma* 1987;24(2):75-80.
81. Clough JB, Williams JD, Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8-year-old children with cough and wheeze. A 12-month longitudinal study [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis* 1992 Aug;146(2):540]. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(4 Pt 1):755-60.
82. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004;59(7):563-8.
83. Castro-Rodriguez JA, Ramirez AM, Toche P, Pavon D, Perez MA, Girardi G, et al. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(3):239-44.
84. Bottini N, Ronchetti F, Gloria-Bottini F, Stefanini L, Bottini E, Lucarini N. Atopic and nonatopic asthma in children. *J Asthma* 2005;42(1):25-28.
-

85. Jayaratnam A, Corrigan CJ, Lee TH. The continuing enigma of non-atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35(7):835-7.
86. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70(3):171-9.
87. Bye MR, Kerstein D, Barsh E. The importance of spirometry in the assessment of childhood asthma. *Am J Dis Child* 1992;146(8):977-8.
-

CAPÍTULO II

6 MÉTODOS

6.1 Delineamento do estudo

Estudo observacional do tipo transversal.

Nos estudos transversais todas as mensurações são realizadas em um só momento. Com este tipo de estudo é possível identificar a prevalência de uma variável sobre um desfecho e identificar características demográficas, naquele determinado momento (por exemplo: idade, sexo), de uma determinada população.¹

Este tipo de delineamento da pesquisa torna o estudo de execução rápida e de baixo custo. Os resultados podem definir as características demográficas (exemplos: sexo, idade, peso) e clínicas (exemplos: classificação da gravidade da doença) do grupo em estudo.¹

O delineamento transversal é o único que fornece a prevalência descritiva de uma doença (exemplo: asma) ou um fator de risco (índice de severidade de atopia). A prevalência é uma estatística descritiva importante que pode representar uma proporção

da população com um desfecho que recebe e/ou recebeu interferência de outra variável mensurada em um único momento (exemplo: número (nº) de crianças asmáticas em um determinado momento / nº de crianças com FP irreversível naquele momento).¹

Com os dados coletados de um estudo transversal é possível examinar associações (exemplo: atopia/gravidade da doença), as variáveis preditoras (exemplos: variáveis de função pulmonar) e de desfecho (exemplo: função pulmonar irreversível ao tratamento) são baseadas nas hipóteses do investigador.¹

6.2 Local de realização do estudo

Este estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). O HSL é um hospital escola de referência nacional e internacional.

O ambulatório de asma da Unidade de Pneumologia Pediátrica, que realiza seus atendimentos duas vezes por semana, no período da manhã e tarde, recebeu no ano de 2008, um total de 523 pacientes com idades que variam entre 30 dias e 17 anos, e realizou neste mesmo ano 1.363 consultas. Não foram contabilizadas as consultas dos ambulatórios de fibrose cística, bronquiolite obliterante e displasia bronco-pulmonar.

6.3 População em estudo

Foram incluídos 96 pacientes pediátricos com asma persistente, com idade entre 5 e 17 anos acompanhadas no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HSL da PUCRS no período entre Março de 2007 a Novembro de 2008.

6.3.1 Critérios de Inclusão (Anexo 1)

➤ Pacientes acompanhados no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HSL-PUCRS com diagnóstico clínico de asma persistente segundo critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT).²

❖ São indicativos de asma, segundo SBPT:

- Um ou mais dos seguintes sintomas: dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã;
 - Sintomas episódicos;
 - Melhora espontânea ou pelo uso de medicações específicas para asma (broncodilatadores, antiinflamatórios esteróides);
 - Três ou mais episódios de sibilância no último ano;
-

- Variabilidade sazonal dos sintomas e história familiar positiva para asma ou atopia;
 - Diagnósticos alternativos excluídos.
-
- Idade entre 5 e 17 anos;
 - Consentimento e assinatura do termo de consentimento informado (TCI) pelos pais e/ou responsáveis maiores de idade;

6.3.2 Critérios de Exclusão (Anexo 1)

- ✓ Outras doenças pulmonares crônicas diagnosticadas ou em investigação;
 - ✓ Diagnóstico de asma intermitente ou asma induzida ao exercício;
 - ✓ Exacerbação de asma ou rinite alérgica nos últimos 15 dias;
 - ✓ Infecção aguda de vias aéreas nos últimos 15 dias;
 - ✓ Uso de corticóide oral nas últimas 2 semanas;
 - ✓ Uso de broncodilatador de curta ação 4 horas antes (ou broncodilatador de longa ação 12 horas antes) do exame;
 - ✓ Prematuridade com idade gestacional inferior a 37 semanas;
 - ✓ Doenças cardíacas, neurológicas ou síndromes associadas;
-

- ✓ Imunodeficiências;
- ✓ Incapacidade para realizar o exame de espirometria adequadamente ou pendência na realização de algum dos exames solicitados.

6.3.3 Variáveis descritivas

As características descritivas foram coletas através de questionário resumido conforme padronização do estudo ISAAC.³ (Anexo 2)

6.3.4 Variáveis de função pulmonar CVF, VEF₁, VEF₁/CVF (índice de Tiffeneau),

FEF_{25-75%}.

6.3.5 Instrumentos utilizados

Para avaliação antropométrica foi utilizada balança, com precisão de 100 gramas (g), do ambulatório de Pneumologia Pediátrica (HSL-PUCRS), com régua antropométrica acoplada, de precisão de 1 milímetro (mm). (Figura 1).

Para o teste de função pulmonar, foram utilizados os espirômetros: *Super Spiro*[®] (*Micro Medical*, Reino Unido) e *Koko*[®] (*Ferraris*, EUA) (Figura 2a e Figura 2b).

Para a realização do teste cutâneo, foi utilizado kit para teste de puntura (*skin prick test*) (FDA Allergenic, Brasil) contendo oito formulações de extratos alergênicos com 50% de glicerina e 0,4% de fenol (Figura 3): *Dermatophagoides pteronyssinus* (20%), *Dermatophagoides farinae* (20%), *Blomia Tropicalis* (20%), Mix Barata (5%), Mix fungos do ar (5%), Epitélio de gato (5%), Epitélio de cachorro (5%) e Pólens (5%), além do controle positivo (Histamina 10 mg/ml) e do controle negativo (diluyente).



Figura 1-Balança com régua antropométrica



Figura 2a- Espirômetro Super Spiro[®]



Figura 2b-Espirômetro Koko[®]



Figura 3- Formulações de extratos alergênicos

6.4 Aferições (Coleta de Dados)

6.4.1 Avaliação Clínica

Todos os pacientes realizaram uma avaliação clínica durante a consulta de rotina com o cursista em Pneumologia Pediátrica, no ambulatório do HSL. Em cada caso eram passadas as informações para a equipe, que avaliava se o paciente possuía critérios de exclusão que o impedisse de participar do estudo, ou se o mesmo estava apto.

6.4.2 Avaliação antropométrica

Após a realização da avaliação clínica, e estando aptas a participar do estudo, as crianças realizavam uma avaliação antropométrica (aferição do peso corporal e estatura, realizados sem calçados).

6.4.3 Assinatura do termo de consentimento informado (TCI)

Todos os pais e/ou responsáveis recebiam os devidos esclarecimentos acerca dos procedimentos a serem realizados e, havendo interesse e concordância para a

participação, eram coletadas as assinaturas em ambos os TCI para a realização do teste cutâneo e dos exames de espirometria (Anexo 3a e Anexo 3b).

6.4.4 Questionário

Após a assinatura do termo de consentimento, os pais ou responsáveis (maiores de idade) das crianças foram entrevistados por pesquisadores previamente treinados, respondendo a um questionário resumido ISAAC, que identifica dados de história atual e progressa das crianças e os possíveis fatores de risco conhecidos por induzir ou impedir o desenvolvimento de asma ou alergia. O questionário padronizado do estudo ISAAC³ foi previamente validado para aplicação no Brasil (Anexo 2).

6.4.5 Primeira Espirometria (E1)

O exame de espirometria foi realizado com teste broncodilatador, realizando três inspirações profundas seguida de uma expiração máxima, sem a utilização do clipe nasal, o paciente deveria ficar sempre na mesma posição (em ortostase). As manobras expiratórias forçadas foram realizadas após uma breve demonstração e treinamento, procurando atender aos critérios de aceitabilidade das curvas e de reprodutibilidade com

três aceitáveis, sendo que foi estipulado como máximo de oito tentativas para realização do teste, segundo os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society* (ATS).⁴ Após, cada paciente recebeu 400 mcg de salbutamol *spray*, com uso de espaçador. Aguardava-se 15 minutos e repetia-se o exame (espirometria Pós-BD). Foram utilizados como valores de referência as tabelas de Crapo⁵/Polgar⁶ (Super Spiro[®]) e de Pereira⁷ (Koko[®]).

6.4.6 Avaliação espirométrica

A avaliação espirométrica definiu os sujeitos aptos para realização do protocolo de tratamento com corticosteróides, qual seja índice de Tiffeneau (FEV₁/CVF) menor que 0,80 após a espirometria com teste broncodilatador (E1).

6.4.7 Protocolo para realização de espirometria após ciclo de tratamento com corticosteróide e broncodilatador β_2 -agonista (E2)

Os pacientes que apresentarem distúrbio ventilatório obstrutivo (VEF₁/CVF<0,80) na E1, realizaram um ciclo de tratamento antiinflamatório com corticosteróide oral (prednisona 2 mg/kg/dia, sendo a dose máxima de 40 mg/dia) associado ao uso de broncodilatador inalatório (salbutamol *spray* 400 mcg, 4x/dia) por 10 dias consecutivos.

Após término do tratamento, os pacientes retornavam ao ambulatório e repetiam o teste de função pulmonar com teste broncodilatador para reavaliação.

Por fim, todas as crianças que apresentavam na E2 $VEF_1/CVF \geq 0,85$, eram consideradas pacientes com reversão do quadro de DVO, ou seja, conseguiam normalizar os parâmetros de FP. Já os pacientes que não alcançavam este índice, além de não atingirem os valores para normalização dos parâmetros, demonstraram que já possuíam FP alterada, irreversível ao tratamento medicamentoso. (Anexo 4)

6.4.8 Protocolo para realização dos testes cutâneos

Neste estudo foram utilizadas lancetas estéreis e descartáveis para cada uma das oito substâncias (extratos alergênicos) e controles (negativo e positivo) para evitar contaminação. As lancetas apresentam boa reprodutibilidade e precisão, sendo de aplicação simples, segura e bem aceita pelas crianças, pais e coletores de dados.^{2,8}

Os testes foram realizados durante o período da tarde (das 13h30min às 16h). A pele da fossa anterior do antebraço esquerdo recebia anti-sepsia e o local devia estar livre de eczema, respeitando um espaço entre 2 a 2,5 centímetros (cm) entre cada gota de extrato e uma distância de 5 cm em relação ao pulso e de 3 cm para a fossa antecubital, marcados previamente com o auxílio de uma caneta. As gotas dos extratos foram sempre colocadas na mesma seqüência, primeiro ao lado esquerdo (lateral) e em seguida o lado direito (medial) do antebraço.^{2,8} (Figura 4)

O grupo de alérgenos testados no braço esquerdo foi: *Dermatophagoides pteronyssinus* (20%), *Dermatophagoides farinae* (20%), *Blomia Tropicalis* (20%), Mix Barata (5%) e Histamina 10mg/ml (controle positivo), no lado esquerdo; e Mix fungos do ar (5%), Epitélio de gato (5%), Epitélio de cachorro (5%), Pólens (5%) e diluente (controle negativo), no lado direito. Após, uma lanceta individual era utilizada para cada gota a fim de evitar contaminação, marcando a epiderme, num ângulo ente 45° a 60° (em graus), através de uma leve pressão.

Passados 15 minutos após a realização do teste, todas as gotas foram removidas imediatamente, com papel absorvente, para evitar contaminação e a leitura era feita usualmente com o edema e o eritema das pápulas, medidos em milímetros (mm), com uma régua transparente, e comparada com os controles positivos e negativos.⁸

Os pacientes eram considerados atópicos quando ao menos um dos alérgenos testados apresentava reação positiva. Uma reação foi considerada positiva, se o diâmetro da pápula ($[\text{comprimento maior} + \text{comprimento menor} / 2] - [\text{controle negativo}]$) fosse maior ou igual a 3 mm, conforme padronização ISAAC.³ (Figura 4; Anexo 4)

Os reagentes cutâneos eram mantidos em geladeira e prevenidos de contaminação bacteriana. Os coletores de dados receberam treinamento prévio de acordo a padronização de estudo ISAAC.³

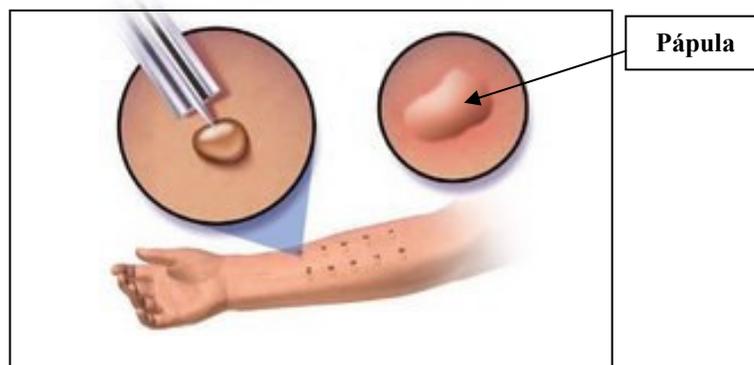


Figura 4- Ilustração do teste cutâneo

6.5 Análise estatística

6.5.1 Cálculo da amostra

A admissão, somente no ambulatório da Pneumologia Pediátrica do HSL, no ano de 2008 foi de aproximadamente 523 pacientes, sendo atendidos neste ambulatório lactentes sibilantes e crianças asmáticas. Como ainda não existe na literatura dados sobre prevalência de distúrbio ventilatório obstrutivo não reversível, este deverá servir como um estudo piloto.

6.5.2 Testes Estatísticos⁹

O nível de significância adotado foi de $p=0,05$. A análise dos dados foi realizada com o programa SPSS versão 16.0.

- ✓ **Média e desvio padrão:** utilizadas para descrever as variáveis quantitativas.
 - ✓ **Porcentagem:** utilizada para descrever as variáveis categóricas.
 - ✓ **Teste do qui-quadrado de Pearson:** teste estatístico utilizado para avaliar as diferenças entre as variáveis categóricas de grupos distintos.
 - ✓ **Teste t de Student para amostras independentes:** teste utilizado para comparar as médias das variáveis contínuas entre os grupos.
 - ✓ **Teste t pareado:** teste utilizado para comparar as médias das variáveis contínuas com variação temporal.
 - ✓ **ANOVA:** teste estatístico utilizado para testar as diferenças (variância) entre três grupos independentes, ao menos.⁹
-
-

6.6 Aspectos Éticos:

- ✓ O responsável legal por cada paciente foi informado verbalmente sobre este estudo através do TCI (Termo de Consentimento Informado), sendo incluídos neste estudo os pacientes cujo responsável concordou e assinou o TCI.
 - ✓ A identidade dos pacientes será preservada e a indicação dos procedimentos faz parte do manejo clínico de cada paciente. Desta forma esta pesquisa seguiu as normas vigentes na Lei 146/96 do Conselho Nacional de Saúde e normas de pesquisa com seres humanos.^{10,11}
 - ✓ Os testes de função pulmonar bem como a aplicação de questionários fazem parte do acompanhamento e investigação de doenças pulmonares nas crianças e não trazem riscos ao paciente;
 - ✓ Os exames realizados são seguros, acurados, de fácil execução, não invasivos e não implicam em custos adicionais para os pacientes e nem para a instituição;
 - ✓ A realização de exames como a espirometria e teste cutâneo pode trazer benefícios, pois conhecer as alterações que ocorrem nos pulmões das crianças com asma e reconhecer as alergias poderá ajudar a equipe médica a obter um melhor entendimento para tratamento destas crianças, podendo auxiliar no futuro em melhorias do atendimento e manejo da doença;
 - ✓ O estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HSL da PUCRS sob o número 06/03171, com o Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein como responsável do projeto de pesquisa "Função pulmonar e características
-

fenotípicas de crianças com asma persistente em ambulatório de Pneumologia Pediátrica".

- ✓ Não houve conflito de interesse neste estudo.

7 REFERÊNCIAS

1. Hulley SB, Browner WS et al. Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica. ed, editor. Porto Alegre: ArtMed; 2003.
 2. IV Diretrizes para o manejo da asma. J Bras Pneumol 2006;32 Suppl 7:S447-74.
 3. Sole D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. J Investig Allergol Clin Immunol 1998;8(6):376-82.
 4. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152(3):1107-36.
 5. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. Am Rev Respir Dis 1981;123(6):659-64.
-

6. Polgar G. Pulmonary function tests in children. *J Pediatr* 1979;95(1):168-70.
 7. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, et al. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira. *J Pneumol* 1992; 18:10-2.
 8. Grumach A. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. São Paulo: Atheneu; 2001.
 9. Wagner MB, Dornelles CC. *SPSS passo a passo*. Caxias do Sul: EDUC; 2004.
 10. Legemaate J. The CIOMS guidelines for biomedical research involving human subjects. *Eur J Health Law* 1994;1(2):161-5.
 11. Macrae DJ. The Council for International Organizations and Medical Sciences (CIOMS) guidelines on ethics of clinical trials. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(2):176-178, discussion 178-9.
-

CAPÍTULO III

Artigo Original

PÁGINA DE ROSTO

Função pulmonar e características fenotípicas de crianças com asma persistente

Fernanda Luisi¹, Paulo Márcio C. Pitrez², Priscila S. Pires³, Laura C. Maróstica³,
Leonardo A. Pinto², Renato T. Stein²

¹ Fisioterapeuta e mestranda do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança. Hospital São Lucas, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil.

² Professor do Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil.

³ Acadêmica do curso de Medicina da FAMED da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil.

Currículo dos autores está disponível na Plataforma Lattes do CNPq.

Fonte financiadora: PUCRS, CAPES e CNPq.

Total de palavras: 3.096, número de palavras do resumo: 239.

Autor para correspondência: Renato T. Stein, Avenida Ipiranga, 6690, 2º andar, Instituto de Pesquisas Biomédicas. Cep 90.610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

E-mail: rstein@pucrs.br.

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada pela limitação reversível ao fluxo aéreo. Alguns pacientes podem apresentar modificações estruturais nas vias aéreas, com uma perda irreversível dos índices de função pulmonar (FP). O objetivo deste estudo foi descrever as características fenotípicas e de FP de crianças com asma persistente.

Métodos: Foram coletadas informações de 96 crianças (5-17 anos), através do questionário ISAAC, e realizada espirometria e teste cutâneo para aeroalergenos. Perda irreversível de FP foi definida como VEF_1/CVF persistentemente $< 0,85$. Atopia foi caracterizada conforme o protocolo ISAAC. O índice de atopia foi utilizado para definir pacientes pouco-reatores (resposta para < 4 alérgenos) e multi-reatores (resposta para ≥ 4 alérgenos).

Resultados: Dentre as 96 crianças estudadas, 92,7% eram atópicas e 8,3% apresentaram FP persistentemente reduzida, sendo irreversível mesmo após ciclo de tratamento com corticosteróide. Entre os grupos de gravidade da doença, observou-se diferença significativa entre moderados e graves no parâmetro de VEF_1 ($p=0,006$). Com relação à atopia, pacientes multi-reatores apresentaram índices de FP inferiores aos pouco-reatores (VEF_1/CVF , $p=0,032$ e $FEF_{25-75\%}$, $p=0,026$).

Conclusões: A maioria das crianças com asma persistente apresenta FP normal ou reversível. Cerca de 8% dos pacientes demonstraram índices de FP persistentemente reduzidos, sugerindo que este pequeno grupo já possui alterações compatíveis com remodelamento pulmonar. O índice de atopia ≥ 4 alérgenos e gravidade da doença foram preditores para redução dos níveis de FP.

Palavras-chave: Asma, função pulmonar, reversibilidade, infância, atopia.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is characterized by chronic inflammation of the airway wall and reversible airway limitation. Some patients may present structural changes in the airway wall, with an irreversible loss of lung function (LF) parameters. The aim of this study was to describe the phenotype and LF characteristics of children with persistent asthma.

Methods: information was collected from 96 children (5-17 years) using ISAAC questionnaire, spirometry and skin prick test (SPT) for aeroallergens. Irreversible loss of LF was defined as FEV₁/FVC that persists < 0.85. Atopy was characterized according to standard ISAAC protocol. Atopic index was used to define non/mild-reactive (response to < 4 allergens) or multi-reactive patients (response to ≥ 4 allergens).

Results: Among the 96 children analyzed, 92.7% were atopic and 8.3% presented persistently reduced lung function, irreversible even after treatment with steroids. Among asthma severity groups, it was observed significant differences in FEV₁ between moderate and severe asthma (p=0.006). Regarding atopy, multi-reactive asthmatics presented lower LF than non/mild-reactive patients (FEV₁/FVC, p=0.032 and FEF_{25-75%}, p=0.026).

Conclusions: Most of the children with persistent asthma presented normal or reversible LF. About 8% of the patients demonstrated persistently reduced LF parameters, suggesting that this small group has structural changes compatible with airway remodeling. The atopic index of ≥ 4 allergens and severity of the disease are predictors to reduced LF parameters.

Key-Words: Asthma, lung function, reversibility, childhood, atopy.

INTRODUÇÃO

A asma é definida como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores caracterizada pela hiperresponsividade brônquica e limitação ao fluxo aéreo sendo, geralmente, reversível.¹⁻³ Observa-se, que em todos os fenótipos de asma e independente dos fatores de risco envolvidos, ocorre uma inflamação crônica da mucosa brônquica, seguida por obstrução ao fluxo aéreo. Esta inflamação está presente em todos os tipos da doença, inclusive nos quadros mais leves, com função pulmonar (FP) normal e sem sintomas recentes.⁴

Entretanto, decorrente do processo inflamatório crônico, ocorrem lesões teciduais com subseqüentes modificações estruturais nas vias aéreas, levando a alterações irreversíveis denominadas remodelamento pulmonar (RP).⁵ O espessamento da membrana basal e a presença de eosinófilos associados à asma conduzem a mudanças fisiopatológicas, que conduzirão a uma maior limitação crônica e irreversível do fluxo aéreo.⁶ Estudos recentes demonstraram que precocemente no curso da asma, alterações na estrutura e anormalidades mensuráveis de função pulmonar já ocorreram. Além disso, alguns trabalhos apontaram a falta de um entendimento claro da relação entre a inflamação e o RP. Estes também apresentaram resultados desapontadores em estudos com corticosteróides inalatórios com relação à FP.^{7,8}

Na fisiopatogenia da asma, estão envolvidos muitos fatores como herança genética, atopia, gênero, idade e características ambientais e socioeconômicas que agem de maneira conjunta. O caráter multifatorial da asma torna mais difícil o seu adequado

entendimento. Numerosos estudos têm sido realizados na tentativa de elucidar a relação entre os diferentes fatores de risco e os fenótipos da doença, tentando também explicar as diferenças entre as prevalências de populações de um mesmo país, reafirmando o caráter multifatorial da doença e contribuindo para a identificação de diferentes fenótipos e manifestações clínicas da asma.⁹⁻¹²

A atopia, apesar de ser considerada como um importante determinante de asma por grande parte de pesquisadores, não está presente em todos os casos da doença, pois fenótipos de asma não-atópica já foram identificados e parecem ser tão comuns quanto à asma atópica.¹³ Manifestações de doenças alérgicas como asma, rinite e eczema em países industrializados estão fortemente associados à atopia, que é caracterizada pela elevação dos níveis de imunoglobulina-E (IgE) específica a um alérgeno ou evidência *in vivo* de hipersensibilidade mediada por IgE demonstrada por testes cutâneos (TC).^{14,15}

As medidas da função pulmonar fornecem uma avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade, além de fornecer confirmação do diagnóstico clínico.¹⁶ Alguns estudos já demonstraram que as alterações estruturais são responsáveis por um grau variável de irreversibilidade nas vias aéreas e conseqüente piora da broncoconstrição, contribuindo assim para o fenômeno de perda de função pulmonar.^{5,17,18} Considerando os achados da literatura, faltam dados definitivos que demonstrem uma atividade preventiva da terapia antiinflamatória em relação a estas lesões irreversíveis. O tratamento atual é dirigido para controlar os sintomas e prevenir as crises.^{7,19,20} Em pacientes com asma, o declínio da FP é acelerado quando comparado com sujeitos sem a doença e, na asma severa, isto pode resultar em uma obstrução irreversível ao fluxo aéreo. O rápido declínio da função pulmonar e a obstrução da via

aérea podem originar-se por mudanças estruturais ou funcionais que podem ou não estar associadas à inflamação crônica.^{21,22}

A relação entre estrutura e função na asma tem sido objeto de atenção nos últimos anos, bem como as alterações estruturais da árvore brônquica e as suas repercussões ao longo do tempo em pacientes asmáticos. Alguns estudos mostraram que certos pacientes possuem alterações persistentemente irreversíveis na função pulmonar, apesar de estarem clinicamente assintomáticos e devidamente tratados.^{23,24} A diferente evolução da FP entre a asma atópica e não atópica têm sido tradicionalmente relatados em alguns estudos epidemiológicos.^{25,26} Apesar de estudos clínicos apontarem similares resultados na função pulmonar entre crianças atópicas e não-atópicas, outros demonstraram importantes alterações.^{27,28} O objetivo deste estudo foi descrever as características fenotípicas de crianças com asma persistente acompanhadas em um ambulatório de especialidade na região sul do Brasil, especialmente relacionadas a sensibilidade a alérgenos e a parâmetros de função pulmonar.

MÉTODOS

População

Foram recrutadas 96 crianças com idade entre 5 e 17 anos, com diagnóstico de asma persistente que estavam em acompanhamento médico no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). A classificação de gravidade da asma foi realizada conforme os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia-SBPT (Figura 1).¹ Foram observados os seguintes critérios de exclusão: doenças pulmonares crônicas; exacerbação de asma ou rinite alérgica nos últimos 15 dias; infecção agudas das vias aéreas nos últimos 15 dias; uso de corticóide oral nas últimas 2 semanas; uso de broncodilatador de curta ação 4 horas antes (ou broncodilatador de longa ação 12 horas antes) do exame; prematuridade com idade gestacional inferior a 37 semanas; doenças cardíacas ou neurológicas; imunodeficiências; incapacidade para realizar o exame adequadamente. O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.

Testes de Função Pulmonar

Após a realização de uma avaliação clínica de rotina, as crianças realizavam avaliação antropométrica (para aferição do peso corporal e estatura, realizados sem calçados) utilizando-se uma balança com régua acoplada. Logo após, as crianças foram

submetidas ao teste de espirometria (*Koko-Ferraris, EUA e Super Espiro-Micro Medical, Reino Unido*), realizando uma inspiração profunda seguida de uma expiração máxima forçada, sem a utilização do clipe nasal. As manobras expiratórias forçadas foram realizadas, após breve demonstração e treinamento. Os critérios de seleção das provas foram três curvas aceitáveis e reproduzíveis. Foi estipulado o máximo de oito tentativas para a realização do teste, segundo os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society (ATS)*.²⁹ Os exames de espirometria foram realizados com teste broncodilatador, onde cada paciente recebia 400 mcg de β_2 -agonista inalatório (salbutamol *spray*), com uso de espaçador. Aguardava-se 15 minutos e repetia-se o exame (espirometria pós-BD). Foram utilizados como valores de referência as tabelas de Crapo³⁰/Polgar³¹ (Super Spiro[®]) e de Pereira³² (Koko[®]). Os pacientes que persistiram com distúrbio ventilatório obstrutivo ($VEF_1/CVF < 0,80$) na primeira espirometria (E1) após teste broncodilatador, realizaram ciclo de tratamento medicamentoso com corticóide oral (prednisona 2 mg/kg/dia; dose máxima de 40 mg/dia) associado ao uso de broncodilatador β_2 -agonista inalatório (Salbutamol *spray* 4x/dia) por 10 dias consecutivos. Ao término do tratamento, os pacientes retornaram ao ambulatório e repetiram o teste de espirometria (E2) para avaliar se a função pulmonar atingiu índices dentro da normalidade ($VEF_1/CVF \geq 0,85$). A falta de resposta dos parâmetros demonstrou uma FP persistentemente alterada, ou seja, irreversível ao tratamento antiinflamatório.

Testes Cutâneos

Para a realização do teste cutâneo, foi utilizado kit para teste de puntura (*skin prick test*) (*FDA Allergenic, Brasil*). O grupo de alérgenos testados foram *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia Tropicalis*, mix barata, mix fungos do ar, epitélio de gato, epitélio de cachorro, pólen, além de histamina 10mg/ml (controle positivo) e diluente (controle negativo). Os testes foram realizados durante o período da tarde (das 13h30min às 16h). A pele da face anterior do antebraço esquerdo recebia antissepsia e o local devia estar livre de eczema, respeitando um espaço de 2 a 2,5 centímetros (cm) entre cada gota de extrato e uma distância de 5 cm em relação ao pulso e de 3 cm para a fossa antecubital, marcados previamente com o auxílio de uma caneta. Os dados foram coletados conforme padronização do protocolo ISAAC.³³ Neste estudo foram utilizadas lancetas estéreis e descartáveis para cada uma das oito substâncias (extratos alérgicos e controles negativo e positivo) para evitar contaminação. As lancetas apresentam boa reprodutibilidade e precisão, sendo de aplicação simples, segura e bem aceita pelas crianças, pais e coletores de dados.³³

Uma reação foi considerada positiva, se o diâmetro da pápula ($[\text{comprimento maior} + \text{comprimento menor} / 2] - [\text{controle negativo}]$) fosse maior ou igual a 3 mm. O índice de severidade de atopia³⁴ (ISA) foi definido através da estratificação de 2 grupos distintos. O grupo dos pouco-reatores era composto pelos não-atópicos e pelos pacientes com resposta positiva para até 3 alérgenos (<4) e o grupo dos multi-reatores era composto pelos pacientes com resposta positiva para 4 ou mais alérgenos (≥ 4).

Os reagentes cutâneos eram mantidos em geladeira e prevenidos de contaminação bacteriana. Os coletadores de dados receberam treinamento prévio de acordo a padronização de estudo ISAAC.³³

Ética

Todos os pais e/ou responsáveis recebiam os devidos esclarecimentos acerca dos procedimentos a serem realizados e, havendo interesse e concordância para a participação, eram coletadas as assinaturas em ambos os termos de consentimento informado (TCI) para a realização dos exames. Após a assinatura, os pais ou responsáveis foram entrevistados por pesquisadores previamente treinados, respondendo a um questionário resumido ISAAC,³³ que identificou dados de história atual e pregressa das crianças e os possíveis fatores de risco conhecidos por induzir ou impedir o desenvolvimento de asma ou alergia. O questionário padronizado do estudo ISAAC³³ foi previamente validado para aplicação no Brasil.

Análise estatística

Foram analisados os parâmetros de função pulmonar CVF, VEF₁, índice de Tiffeneau (VEF₁/CVF), FEF_{25-75%} e as variáveis demográficas coletadas através do questionário ISAAC.³³ Atopia foi analisada após padronização por método quantitativo, baseado no número de respostas positivas aos alérgenos testados.

Para descrição dos dados, foram utilizados média e desvio padrão para as variáveis quantitativas; porcentagem para as variáveis qualitativas; teste do qui-quadrado

de Pearson para demonstrar as diferenças das variáveis categóricas entre os grupos; teste t de Student para amostras independentes para comparar a média das variáveis contínuas entre os grupos; teste t pareado para comparar a média das variáveis contínuas com variação temporal; e ANOVA para comparar as diferenças (variâncias) entre três grupos independentes, ao menos. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$. A análise dos dados foi realizada com o programa SPSS versão 16.0.

RESULTADOS

Foram analisados os dados de 96 crianças com asma persistente, com idade entre 5-17 anos ($10,6 \pm 2,6$), predominantemente do sexo masculino (54,1%), em sua maioria atópicos (92,7%). Conforme a classificação da asma, 27 (28,1%) eram persistentes leves, 55 (57,2%) persistentes moderados e 14 (14,5%) persistentes graves. As características descritivas dos pacientes incluídos no estudo e divididos pela classificação de gravidade da doença estão apresentadas na Tabela 1. História de hospitalização por bronquiolite viral aguda (BVA) e prematuridade não foram marcadores de gravidade da doença. Não foram encontradas relações significativas entre hospitalização por BVA e história materna de asma com função pulmonar alterada na amostra estudada.

Na análise dos índices de função pulmonar entre os grupos, com relação à classificação de gravidade da doença, comparando-se as espirometrias basais, observou-se diferença significativa entre os grupos para o parâmetro de VEF_1 entre moderados e graves ($p=0,006$). Não foram identificadas diferenças significativas na comparação dos outros índices de função pulmonar entre os grupos (Tabela 2).

Dentre as 96 crianças que participaram do estudo, 8 (8,3%) apresentaram função pulmonar que não se modificou mesmo após um ciclo de tratamento antiinflamatório (corticóide oral associado ao β_2 -agonista) por 10 dias, sugerindo sinais de irreversibilidade nos parâmetros de FP. A média de idade deste sub-grupo era de 12 anos ($dp \pm 2,13$ anos), com classificação de gravidade da doença predominantemente como

moderados/graves (7/8=87,5%), com história de hospitalização por BVA (7/8=87,5%) e de atopia (100%).

Comparando apenas os valores basais (pré-BD) destes 8 pacientes entre os exames iniciais (E1) e pós-corticóide (E2), observou-se melhora significativa apenas para o parâmetro de FEF_{25-75%} (p=0,013). Não foram identificadas diferenças significativas na comparação entre os demais índices de função pulmonar. Os valores de função pulmonar dos pacientes com alteração persistente são apresentados na Tabela 3.

Com relação ao teste cutâneo, em nosso estudo predominaram respostas positivas aos ácaros da poeira doméstica (> 80%), sendo *Dermatophagoides pteronyssinus* o mais freqüente (85,4%). A freqüência de respostas positivas para cada alérgeno testado estão representados na Figura 2.

O índice de severidade de atopia (ISA), identificou que 37 crianças (38,5%) pertenciam ao grupo dos pouco-reatores (composto pelos não-atópicos [n=7] e pelos pacientes com resposta positiva <4), e que o grupo dos multi-reatores, (que era composto pelos pacientes com resposta positiva para ≥4), era composto por 59 crianças (61,5%).

A análise dos parâmetros de FP, em relação ao ISA observou diferença significativa entre os grupos dos pouco-reatores e multi-reatores para o índice de Tiffeneau (p= 0,032) e para FEF_{25-75%} (p= 0,026). Não foram identificadas diferenças significativas na comparação entre os demais índices de função pulmonar (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Somente 8,3% dos pacientes estudados apresentaram FP persistentemente alterada, irreversível ao tratamento antiinflamatório. Estes achados reforçam a hipótese de que, precocemente, no curso da asma, alterações na estrutura e anormalidades mensuráveis da função pulmonar já ocorreram, em um sub-grupo pequeno de crianças jovens com asma ($12 \pm 2,1$ anos).^{6,35} Além disso, confirmou-se que alguns indivíduos com redução da função pulmonar na infância persistem com alterações e anormalidades na via aérea mesmo após o uso de tratamento antiinflamatório com corticosteróides.^{36,37} Estudos já demonstraram que alterações estruturais são responsáveis por um grau variável de irreversibilidade nas vias aéreas, contribuindo assim para o fenômeno de perda de função pulmonar, e que exacerbações freqüentes levam a um declínio da FP, pois perpetuam o processo inflamatório e contribuem para a patogênese do remodelamento pulmonar.^{8,20,38,39}

Hospitalização por BVA tem sido identificada como fator de risco para perda de função pulmonar na primeira década de vida.⁴⁰ Nossos achados demonstraram que entre as oito crianças com FP irreversível, 7 (87,5%) apresentaram história de hospitalização por BVA até os 2 anos de vida, versus 64,8% dos pacientes com FP normal ou reversível, sugerindo que esta associação possa ser importante. Embora esta diferença não seja estatisticamente significativa, o pequeno número de pacientes com FP persistentemente reduzida parece ter sido decisivo para a falta de poder em determinar uma diferença significativa nesta análise.

No presente estudo, com relação à gravidade da asma, dentre os 8 pacientes com perda irreversível de FP após um curso de corticóides, apenas 1 apresentava asma persistente leve, enquanto 7 (87,5%) apresentavam asma persistente moderada/grave. A obstrução persistente e irreversível das vias aéreas em asmáticos parece estar associada a doença mais grave e ter caráter preditor de mortalidade nestes pacientes.^{22,41} Em crianças com asma, o declínio da função pulmonar é maior quando comparado com sujeitos sem a doença e, na asma severa, isto pode resultar em uma obstrução irreversível ao fluxo aéreo. O declínio acentuado da função pulmonar e a obstrução da via aérea parecem estar ligados a mudanças estruturais, que podem ou não estar associadas à inflamação crônica.^{5,42}

Neste estudo, nenhum dos pacientes que foram submetidos ao ciclo de tratamento com corticosteróides apresentou normalização dos índices de FP, indicando pouca ou nenhuma reversibilidade (E2). Comparando os dados dos exames E1 e E2, houve apenas uma pequena resposta no parâmetro de FEF_{25-75%}. No estudo de Ratageri *et al*,¹⁷ o FEF_{25-75%} foi considerado o melhor índice para diferenciar asmáticos moderados dos controles não-asmáticos. Alguns estudos destacaram que o FEF_{25-75%} é muito mais sensível que os demais parâmetros (VEF₁ ou VEF₁/CVF), e que é mais indicado para avaliar severidade na presença de doença e detectar obstrução precoce na via aérea, particularmente nas de pequeno calibre.^{17,43-45} Os resultados do presente estudo parecem confirmar que a resposta ao tratamento tenha influência apenas nas vias aéreas de pequeno calibre.

O trabalho de Lange, que estudou a FP de uma coorte de asmáticos por 15 anos, mostrou que o VEF₁ de asmáticos, mesmo com tratamento adequado, apresentou queda

progressiva significativamente maior do que em controles.⁴⁶ Outro estudo, que acompanhou pacientes asmáticos 30 anos após o diagnóstico, observou que 16% passaram a apresentar obstrução brônquica irreversível, uma condição própria do RP.⁴⁷ Um estudo recente⁴⁸ não encontrou evidências diretas que demonstrem que o uso de terapia antiinflamatória reduza a inflamação ou previna as alterações estruturais das vias aéreas, corroborando com os achados do presente estudo. No estudo *Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma (START study)*, observou-se melhora significativa no VEF₁ pré e pós-BD de crianças asmáticas graves que utilizaram corticóide diário, mas não clinicamente relevantes (menor do que 3% do previsto).⁴⁹

No presente estudo, os pacientes com asma grave apresentaram VEF₁ significativamente menor que as crianças com asma moderada. Este resultado valida a classificação de gravidade utilizada na prática clínica e neste trabalho. Apesar de esta classificação ter influência de alguns critérios subjetivos, a diferenciação entre asma moderada e grave mostrou boa correlação com os dados objetivos da FP.

Considerando que um pequeno grupo de pacientes mais graves parece apresentar uma evolução desfavorável, com perda irreversível de FP, é importante investigar fatores que possam estar associados à gravidade ou que sejam úteis para identificação precoce destes pacientes. No estudo de Clough⁵⁰ as crianças atópicas na idade de 7-8 anos com tosse e sibilância, apresentavam VEF₁ significativamente mais baixo. Castro Rodriguez⁵¹ propôs que a asma atópica e a não-atópica apresentariam diferentes características clínicas, funcionais e epidemiológicas. Este estudo demonstrou que a asma atópica estaria associada a exacerbações mais graves e a um maior número de consultas ou hospitalizações.^{51,52} Para Bottini⁵³ além de diferenças clínicas e

epidemiológicas entre asma atópica e não-atópica, existem também diferenças fisiopatológicas e genéticas entre esses dois grupos.

Anormalidades na função pulmonar e sibilância persistente na adolescência talvez estejam associadas à atopia.³⁶ Um outro trabalho detectou que os efeitos do cigarro, atopia e a FP basal alterada são fatores de risco para perda de FP.³⁹

Embora a simples presença de atopia possa não ser a forma mais adequada para reconhecer os pacientes com perda de FP, existem outros métodos quantitativos para análise dos testes cutâneos.^{54,55} O índice de severidade de atopia³⁴ (ISA) utiliza o número total de respostas positivas aos diferentes alérgenos. Neste estudo, dividimos a amostra em dois grupos: os pouco-reatores, composto pelos não-atópicos e pacientes com resposta positiva para até 3 alérgenos; e os multi-reatores, composto pelos pacientes com resposta positiva para 4 ou mais alérgenos. Observou-se que os pacientes multi-reatores apresentaram obstrução das vias aéreas significativamente maior que os pouco-reatores.

Kaleyias et al³⁴ demonstrou uma correlação significativa entre o ISA a alérgenos intra-domiciliares na infância e a persistência de asma na puberdade.³⁴ Além disso, Schwartz et al⁵⁶ apresentou associações entre estes alérgenos e redução dos parâmetros de VEF₁ em crianças entre 6-12 anos. Estes resultados reforçam a hipótese de que os alérgenos intra-domiciliares devem estar envolvidos ou são marcadores de severidade de asma, exercendo um papel importante na patogênese da doença, provavelmente desde muito cedo na vida.^{57,58}

Considerando os resultados apresentados, podemos concluir que 35% dos pacientes apresentaram FP basal alterada (E1), mas apenas um pequeno grupo (8,3%)

permaneceu com FP irreversível ao tratamento. O ISA pode ser um indicativo de piora da FP, pois demonstramos que pacientes multi-reatores (com $ISA \geq 4$) possuem índices de FP mais baixos. Dessa forma, sugerimos que o ISA, associado à perda de função pulmonar, possa ser utilizado para inferir um pior prognóstico da doença. Além disso, a detecção destes pacientes pode ser útil para determinar o grupo de crianças responsivas a uma intervenção precoce.

	Intermitente*	Persistente		
		leve	moderada	grave
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
Necessidade de beta-2 para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Freqüentes
VEF ₁ ou PFE	≥ 80% predito	≥ 80% predito	60-80% predito	≤ 60% predito
Variação VEF ₁ ou PFE	< 20%	< 20-30%	> 30%	> 30%

Classificar o paciente sempre pela manifestação de maior gravidade.

*Pacientes com asma intermitente, mas com exacerbações graves, devem ser classificados como tendo asma persistente moderada.

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório.

Figura 1- Classificação da gravidade da asma segundo as IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma.¹

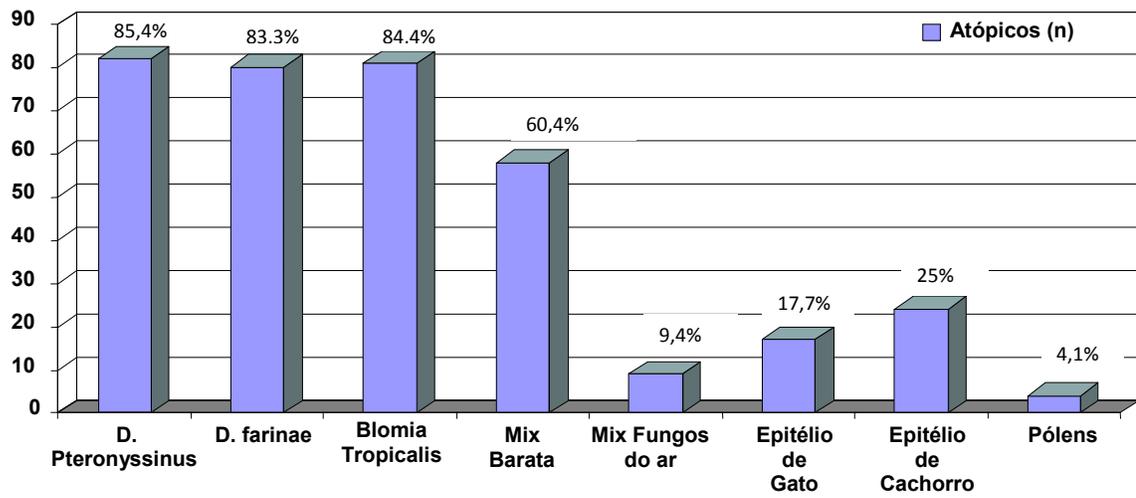


Figura 2- Respostas positivas no teste cutâneo com relação a cada alérgeno (n=96).

Tabela 1 - Características descritivas dos pacientes incluídos no estudo e divididos pela classificação de gravidade da doença.

Gravidade, N (%)	Total N = 96	Leve n=27 (28,1%)	Moderado n=55 (57,2%)	Grave n=14 (14,5%)
Sexo masculino, N (%)	52 (54,1)	11 (40,7)	35 (63,6)	06 (42,8)
Idade em anos, Média ± DP	10,6 ± 2,6	10,3 ± 2,7	10,6 ± 2,6	11,4 ± 2,3
Atopia*, N (%)	89 (92,7)	25 (92,5)	52 (94,5)	12 (85,7)
Rinite alérgica, N (%)	92 (95,8)	25 (92,5)	54 (98,2)	13 (92,8)
Dermatite atópica, N (%)	39 (40,6)	10 (37)	23 (41,8)	06 (42,8)
HM de asma, N (%)	32 (33,3)	09 (33,3)	17 (31)	06 (42,8)
Prematuridade, N (%)	10 (10,4)	02 (7,4)	05 (9,1)	03 (21,4)
História de BVA, N (%)	64 (66,6)	14 (51,8)	39 (71)	11 (78,5)
IMC, Média ± DP	20 ± 3,9	18,8 ± 4,4	20,2 ± 3,3	21,1 ± 4,4

*Atopia= ao menos 1 teste cutâneo positivo (pápula \geq 3 mm diâmetro); HM=História Materna; BVA=Bronquiolite Viral Aguda; IMC (peso corporal em kg/ estatura x estatura em metros).

Tabela 2 - Índices de função pulmonar entre os grupos com relação à classificação de gravidade da asma.

	LEVE n= 27 / 96	MODERADO N= 55 / 96	GRAVE n= 14 / 96	Significância (p)
CVF%	109,04 ± 12,00	117,27 ± 13,81	104,43 ± 19,53	0,004*
VEF₁ %	97,33 ± 13,05	104,29 ± 15,27	90,00 ± 20,30	0,006*
Tiffeneau	0,82 ± 0,07	0,82 ± 0,07	0,79 ± 0,10	0,547
FEF_{25-75%}	81,67 ± 24,87	84,40 ± 25,32	73,79 ± 35,62	0,421

CVF (capacidade vital forçada), VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo), índice de Tiffeneau (razão VEF₁/CVF), FEF_{25-75%} (fluxo de ar na metade da capacidade vital forçada) em litros; Valores apresentados como média ± desvio-padrão; Valores apresentados em percentual (%); Significância estatística* = p ≤ 0,05. Os resultados foram analisados através do teste ANOVA (Tukey).

Tabela 3 - Índices de função pulmonar dos pacientes com alteração persistente na primeira espirometria (E1) e que foram submetidos a tratamento com corticosteróide e β_2 -agonista por 10 dias (n=8).

	Primeira espirometria (E1)	Espirometria pós- tratamento (E2)	Significância (p)
CVF %	112,38 ± 10,73	113,75 ± 10,76	0,547
VEF₁ %	81,75 ± 7,88	84,12 ± 6,64	0,491
Tiffeneau	0,67 ± 0,03	0,68 ± 0,06	0,374
FEF_{25-75%}	43,88 ± 6,83	52,00 ± 7,05	0,013*

Valores apresentados como média ± desvio-padrão de 8/96 pacientes; CVF (capacidade vital forçada), VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo), Tiffeneau (razão VEF₁/CVF), FEF_{25-75%} (fluxo de ar na metade da capacidade vital forçada); Valores em percentual (em litros); Valores apresentados em percentual (%); Significância estatística* = p ≤ 0,05. Os resultados foram analisados através do teste t de Student pareado.

Tabela 4 - Valores dos testes de função pulmonar dependendo do índice de atopia³⁴ medido por teste cutâneo.

Função Pulmonar Basal	Índice de Atopia	N = 96	Média ± DP	Significância (p)
CVF %	< 4	37 (38,5%)	113,22 ± 15,66	0,946
	≥ 4	59 (61,5%)	113,00 ± 14,75	
VEF ₁ %	< 4	37 (38,5%)	103,00 ± 15,54	0,190
	≥ 4	59 (61,5%)	98,53 ± 16,52	
Tiffeneau	< 4	37 (38,5%)	0,84 ± 0,07	0,032**
	≥ 4	59 (61,5%)	0,80 ± 0,08	
FEF ₂₅₋₇₅ %	< 4	37 (38,5%)	89,76 ± 27,20	0,026**
	≥ 4	59 (61,5%)	77,27 ± 25,69	

CVF (capacidade vital forçada), VEF₁ (volume expiratório forçado no primeiro segundo), índice de Tiffeneau (razão VEF₁/CVF), FEF_{25-75%} (fluxo de ar na metade da capacidade vital forçada); Valores apresentados em percentual (em litros). Significância estatística** = p ≤ 0,05. Os resultados foram analisados através do teste t de Student.

REFERÊNCIAS

1. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2006;32 Suppl 7:S447-74.
 2. III Consenso Brasileiro no Manejo da asma. *Jornal de Pneumologia* 2002;28(1):S6-51.
 3. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31(1):143-78.
 4. Woolcock AJ, Reddel H, Trevisan L. Assessment of airway responsiveness as a guide to diagnosis, prognosis, and therapy in asthma. *Allergy Proc* 1995;16(1):23-6.
 5. Tillie-Leblond I, de Blic J, Jaubert F, Wallaert B, Scheinmann P, Gosset P. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy* 2008;63(5):533-41.
 6. James AL, Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur Respir J* 2007;30(1):134-55.
 7. Boulet LP, Sterk PJ. A new series on airway remodelling. *Eur Respir J* 2007;29(2):231-2.
 8. Bernstein DI. ABCs of Asthma. *Clin Cornerstone* 2008;8(4):9-25.
-

9. Weitzman M, Gortmaker SL, Sobol AM, Perrin JM. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *JAMA* 1992;268(19):2673-7.
 10. Sole D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11(2):123-8.
 11. Duran-Tauleria E, Rona RJ. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. *Thorax* 1999;54(6):476-81.
 12. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(2):155-61.
 13. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994;308(6930):692-5.
 14. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54(3):268-72.
 15. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320(5):271-7.
 16. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984;39(2):131-6.
-

17. Ratageri VH, Kabra SK, Lodha R, Dwivedi SN, Seth V. Lung function tests in asthma: which indices are better for assessment of severity? *J Trop Pediatr* 2001;47(1):57-9.
 18. Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J* 1999;14(6):1403-17.
 19. An SS, Bai TR, Bates JH, Black JL, Brown RH, Brusasco V, et al. Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2007;29(5):834-60.
 20. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Bowes G, Olinsky A. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *BMJ* 1994;309(6947):95-6.
 21. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):1001-8.
 22. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(1):63-9.
 23. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(5):1202-18.
 24. Beale HD, Fowler WS, Comroe JH, Jr. Pulmonary function studies in 20 asthmatic patients in the symptom-free interval. *J Allergy* 1952;23(1):1-10.
-

-
25. Grumach A. Alergia e imunologia na infância e na adolescência. São Paulo: Atheneu; 2001.
 26. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
 27. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ* 2003;326(7386):422-3.
 28. Ludviksdottir D, Janson C, Hogman M, Hedenstrom H, Bjornsson E, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. BHR-Study Group. *Respir Med* 1999;93(8):552-6.
 29. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.
 30. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981;123(6):659-64.
 31. Polgar G. Pulmonary function tests in children. *J Pediatr* 1979;95(1):168-70.
 32. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, et al. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira. *J Pneumol* 1992; 18:10-2.
-

33. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12(2):315-35.
 34. Kaleyias J, Papaioannou D, Manoussakis M, Syrigou E, Tapratzi P, Saxonipapageorgiou P. Skin-prick test findings in atopic asthmatic children: a follow-up study from childhood to puberty. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(5):368-74.
 35. Dixon AE, Irvin CG. Early intervention of therapy in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):51-5.
 36. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):921-7.
 37. Nuijsink M, Hop WC, Sterk PJ, Duiverman EJ, de Jongste JC. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;30(3):457-66.
 38. Sumi Y, Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *Allergol Int* 2007;56(4):341-8.
 39. Sears MR. Lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007;30(3):411-3.
 40. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Bertelli L, Colonna S, et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(4):381-90.
-

-
41. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70(3):171-9.
 42. de Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Bugiani M, Cazzoletti L, et al. Inhaled steroids are associated with reduced lung function decline in subjects with asthma with elevated total IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(3):611-7.
 43. Yang E, Kim W, Kwon BC, Choi SY, Sohn MH, Kim KE. Relationship among pulmonary function, bronchial hyperresponsiveness, and atopy in children with clinically stable asthma. *Lung* 2006;184(2):73-9.
 44. Lebecque P, Kiakulanda P, Coates AL. Spirometry in the asthmatic child: is FEF25-75 a more sensitive test than FEV1/FVC? *Pediatr Pulmonol* 1993;16(1):19-22.
 45. McFadden ER, Jr., Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med* 1972;52(6):725-37.
 46. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339(17):1194-1200.
 47. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koeter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2004;59(11):925-9.
 48. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low
-

- postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(11):1480-8.
49. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6.
50. Clough JB, Williams JD, Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8-year-old children with cough and wheeze. A 12-month longitudinal study [published erratum appears in *Am Rev Respir Dis* 1992 Aug;146(2):540]. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(4 Pt 1):755-60.
51. Castro-Rodriguez JA, Ramirez AM, Toche P, Pavon D, Perez MA, Girardi G, et al. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(3):239-44.
52. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004;59(7):563-8.
53. Bottini N, Ronchetti F, Gloria-Bottini F, Stefanini L, Bottini E, Lucarini N. Atopic and nonatopic asthma in children. *J Asthma* 2005;42(1):25-8.
54. Laprise C, Laviolette M, Boutet M, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):63-73.
-

-
55. Maccario J, Oryszczyn MP, Charpin D, Kauffmann F. Methodologic aspects of the quantification of skin prick test responses: the EGEA study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):750-756.
 56. Schwartz J, Weiss ST. Relationship of skin test reactivity to decrements in pulmonary function in children with asthma or frequent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):2176-80
 57. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Relations of bronchial responsiveness to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in thirteen-year-old New Zealand children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(2):548-56.
 58. Sherrill D, Stein R, Kurzius-Spencer M, Martinez F. On early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 1999;29(7):905-11.
-

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nesse estudo permitem as seguintes conclusões:

1. A maioria das crianças com asma persistente apresenta função pulmonar (FP) normal ou reversível;
 2. Um pequeno número de pacientes demonstrou índices de FP persistentemente reduzidos (que não normalizam após ciclo de tratamento com corticóide), sugerindo que este grupo já possui alterações compatíveis com remodelamento pulmonar;
 3. A maioria das crianças com asma persistente são atópicas;
 4. O índice de severidade de atopia ≥ 4 alérgenos está associado à redução dos níveis de FP;
 5. A gravidade da doença está associada à redução dos níveis de FP;
-

6. História de hospitalização por BVA e prematuridade não foram marcadores de gravidade da doença;
 7. Não foram encontradas relações significativas entre hospitalização por BVA e história materna de asma com função pulmonar alterada na amostra estudada;
 8. A resposta ao tratamento parece ter influência apenas nas vias aéreas de pequeno calibre;
 9. Quanto aos testes de sensibilidade a aeroalergenos, predominaram respostas positivas aos ácaros da poeira intra-domiciliar (sendo *Dermatophagoides pteronyssinus* o mais freqüente);
 10. Utilizando o índice de severidade de atopia (ISA), os pacientes multi-reatores apresentaram obstrução das vias aéreas significativamente maior que os pouco-reatores. O ISA pode ser um fator indicativo para perda de FP, pois demonstramos que pacientes multi-reatores (com $ISA \geq 4$) possuem índices de FP mais baixos.
-

ANEXOS

Anexo 1- Protocolo para critérios de inclusão e exclusão**Protocolo Asma****Critérios Inclusão/Exclusão**

Nome: _____ Registro: _____

Data de nascimento: _____

Diagnóstico documentado de asma por 6 meses ou mais com sibilância persistência ou repetida e:

1 ou mais fatores de risco maiores:

- história de alergias () desconhecida () não () sim _____
- história de eczema () desconhecida () não () sim _____
- história familiar de asma () desconhecida () não () sim _____

e/ou fatores de risco menores:

- eosinofilia () desconhecida () não () sim _____
- dispnéia sem ter resfriado () desconhecida () não () sim _____
- rinite alérgica () desconhecida () não () sim _____

Classificação da gravidade da asma: _____

Critérios de exclusão:

- Incapacidade de realizar espirometria () não () sim
- crianças com idade gestacional ao nascimento inferior a 37 semanas () não () sim
- uso de corticoterapia sistêmica nas últimas 2 semanas () não () sim
- uso de drogas antiinflamatórias nos últimos 15 dias () não () sim
- uso de broncodilatador de curta ação 4 horas antes (ou broncodilatador de longa ação 12 horas antes) do exame;
- exacerbação de asma ou de rinite alérgica nos últimos 15 dias () não () sim
- infecção de vias aéreas nos últimos 15 dias () não () sim
- doenças pulmonares crônicas, exceto asma () não () sim
- doença cardíaca ou neurológica associada () não () sim
- imunodeficiências (SIDA, imunodeficiências congênita ou adquirida, leucemia, linfomas, drogas imunossupressoras) () não () sim

Anexo 2 - Questionário



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina / Instituto de Pesquisas Biomédicas Porto Alegre

ESTUDO DOS FATORES DE RISCO PARA ASMA ATÓPICA E NÃO-ATÓPICA

1.1 Características demográficas

1. Seu filho/a é:			
Menino	<input type="radio"/>	Menina	<input type="radio"/>
2. Em que data nasceu seu filho/a? _____/_____/_____			
		Dia	Mês Ano
3. Seu filho/a nasceu no Brasil?			
	<input type="radio"/>	Sim	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	Não	<input type="radio"/>
Se não nasceu no Brasil, foi em qual país? _____			
4. Em que ano nasceu a mãe do menino/a? _____			
5. Em que ano nasceu o pai do menino/a? _____			
6. Os pais estudaram em escola por quanto tempo?			
	Mãe		Pai
Colégio/Escola	_____ anos		_____ anos
Universidade	_____ anos		_____ anos

1.2 Rinite alérgica

Todas estas perguntas se referem a problemas que ocorrem com seu filho/a quando ele/a NÃO ESTÁ resfriado ou com gripe

7. Seu filho/a teve <u>alguma vez na vida</u> alergia nasal, ou rinite?	Sim	<input type="radio"/>
	Não	<input type="radio"/>

1.3 Dermatite atópica

8. Seu filho/a teve <u>alguma vez na vida</u> eczema ou dermatite atópica?	Sim	<input type="radio"/>
	Não	<input type="radio"/>

As seções seguintes têm como objetivo verificar se seu filho/a tem contato ou relação a alguns fatores de risco que poderiam ter relação com os sintomas sobre os quais se perguntou na primeira parte do questionário.

2.1 Os primeiros dias

1. Quanto pesou seu filho/a ao nascer?		
	Menos de 1500 g	<input type="checkbox"/>
	de 1500 a 1999 g	<input type="checkbox"/>
	de 2000 a 2499 g	<input type="checkbox"/>
	de 2500 a 3499 g	<input type="checkbox"/>
	Mais de 3500 g	<input type="checkbox"/>
	Não sei	<input type="checkbox"/>
2. Seu filho/a nasceu 3 semanas antes ou 3 semanas depois data prevista para o parto?		
	Sim	<input type="checkbox"/>
	Nasceu mais de 3 semanas antes	<input type="checkbox"/>
	Nasceu mais de 3 semanas depois	<input type="checkbox"/>
	Não sei	<input type="checkbox"/>
3. Seu filho/a tem algum irmão/ã gêmeo		
	Sim	<input type="checkbox"/>
	Não	<input type="checkbox"/>
4. Seu filho/a foi alimentado no peito?		
	Sim	<input type="checkbox"/>
	Não	<input type="checkbox"/>
Em caso afirmativo, durante quanto tempo?		
	Menos de 6 meses	<input type="checkbox"/>
	6-12 meses	<input type="checkbox"/>
	Mais de um ano	<input type="checkbox"/>

Em caso afirmativo, durante quanto tempo foi alimentado ao peito sem acrescentar outros alimentos ou sucos?

Menos de dois meses

2-4 meses

5-6 meses

Mais de 6 meses

5. Seu filho/a tem irmãos/irmãs mais velhos? Sim Não

Em caso afirmativo, quantos irmãos mais velhos (meninos)? _____

quantas irmãs mais velhas (meninas)? _____

6. Seu filho tem irmãos/irmãs mais novos? Sim Não

Em caso afirmativo, quantos irmãos mais novos (meninos)? _____

quantas irmãs mais novas (meninas)? _____

7. Seu filho freqüentou creche alguma vez na vida? Sim Não

Em caso afirmativo, desde que idade? _____ anos

2.2 História Familiar / Doenças e vacinas

8. A mãe da criança teve alguma das seguintes doenças? (*Marcar todas as opções que parecerem corretas*)

Asma

Alergia de nariz ou rinite alérgica

Eczema atópico ou dermatite alérgica

9. O pai da criança teve alguma das seguintes doenças? (*Marcar todas as opções que parecerem corretas*)

Asma

Alergia de nariz ou rinite alérgica

Eczema atópico ou dermatite alérgica

10. Seu filho/a foi vacinado para qualquer das seguintes doenças?

Coqueluche Não Sim Em caso afirmativo, com que idade? _____ meses

(só ou combinado com Difteria e Tétano) _____ meses

Sarampo Não Sim Em caso afirmativo, com que idade? _____ meses

(só ou combinado com Rubéola e Caxumba) _____ meses	
Tuberculose/BCG	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Em caso afirmativo, com que idade? _____ meses
11. Seu filho/a teve alguma das seguintes doenças? <i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>	
Varicela	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Em caso afirmativo, com que idade? _____ anos
Coqueluche	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Em caso afirmativo, com que idade? _____ anos
Tuberculose	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Em caso afirmativo, com que idade? _____ anos
Vermes (ou lombriga)	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Em caso afirmativo, com que idade? _____ anos
12. Seu filho/a teve alguma <u>internação hospitalar ou consulta em serviços de emergência</u> , antes dos 2 anos de vida, por alguma das seguintes doenças? <i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>	
Bronquiolite	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Em caso afirmativo, com que idade? _____ anos
Pneumonia	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Em caso afirmativo, com que idade? _____ anos
13. Seu filho/a realizou tratamento com antibiótico, antes dos 2 anos de vida,? <i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>	
Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
Em caso afirmativo, com qual frequência?	
	Uma vez <input type="checkbox"/>
	1 -3 vezes <input type="checkbox"/>
	Mais de 3 vezes <input type="checkbox"/>

2.3 Sua casa

Nesta seção fazemos algumas perguntas sobre a casa onde vive seu filho/a. Em cada pergunta, responda de acordo com a casa em que vive atualmente e de acordo com a casa em que viveu no seu primeiro ano de vida. Se houve mudança de casa, responda, por favor, levando em conta a casa em que seu filho/a passou mais tempo durante seu primeiro ano de vida.

14. Seu filho/a divide o quarto com outras pessoas (crianças ou adultos)?		
	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Seu filho/a tem ou teve dentro de casa algum dos seguintes bichinhos?			
	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a	
Cachorro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros bichos com pelo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pássaro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Seu filho/a tem ou teve, fora de casa e ao menos uma vez por semana, contato com qualquer dos seguintes animais?			
	Atualmente	Durante o primeiro ano	de vida do/a menino/a
Cachorro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Animais de granja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros animais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. A mãe do/a menino/a fuma ou fumou?			
Durante a gravidez do/a menino/a? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
	Atualmente	Durante o primeiro ano do/a menino/a	
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Alguém fuma <u>atualmente dentro</u> da casa onde vive o/a menino/a? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Em caso afirmativo, quantos cigarros se fumam no total, por dia, dentro da casa? (p. ex. a mãe fuma 4, o pai fuma 5 e outras pessoas fumam 3: total 4+5+3=12 cigarros)			
		Menos de 10 cigarros	<input type="checkbox"/>
		10-20 cigarros	<input type="checkbox"/>
		Mais de 20 cigarros	<input type="checkbox"/>
19. Que tipo de fogão utiliza ou utilizava para cozinhar? <i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>			
	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a	
Elétrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carvão ou lenha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20. Como se esquentava ou esquentava a casa do/a menino/a? (além de equipamento de ar condicionado, se houver)		
	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a
Fogo de chão, ou fogão a lenha, ou boiler/caldeira dentro da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não tem calefação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Que tipo de combustível se usa ou usava para a calefação? <i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>		
	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a
Gás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Óleo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eletricidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carvão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lenha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não tem calefação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Na casa onde vive seu filho/a tem agora ou teve alguma vez ar condicionado?		
	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Na casa onde vive seu filho/a tem agora ou teve alguma vez manchas de umidade na parede ou no teto?		
	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Na casa onde vive seu filho/a tem agora ou teve alguma vez fungos ou mofo na parede ou no teto?		
	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25. Com que se cobre ou cobria o piso do quarto de dormir do/a menino/a?

	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a
Carpete	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tapetes soltos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26. Que tipo de travesseiro o/a menino/a usa ou usava? *(Marcar todas as opções que parecerem corretas)*

	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a
Espuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibra sintética	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Penas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não usa travesseiro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

27. Que tipo de roupa de cama o/a menino/a usa ou usava? *(Marcar todas as opções que parecerem corretas)*

	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a
Edredon/colcha sintético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colcha de penas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cobertor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros materiais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

28. Você fez alguma mudança na casa por causa da asma de seu filho/a ou pelos problemas alérgicos? *(Marcar todas as opções que parecerem corretas)*

Se desfez de animais Não Sim Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos

Parou de fumar ou diminuiu o consumo de cigarro Não Sim
Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos

Trocou tipo de travesseiros Não Sim Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos

Trocou tipo de roupa de cama Não Sim Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos

Trocou o material que cobria o piso Não Sim Em caso afirmativo, que idade tinha o

Verduras cozidas	<input type="checkbox"/>					
Hamburguer	<input type="checkbox"/>					
Suco de frutas	<input type="checkbox"/>					
Refrigerantes c/ gás	<input type="checkbox"/>					

34. Quem respondeu a este questionário?
Pai Mãe Outra pessoa _____

35. Quando foi respondido este questionário? _____ / _____ / _____
Dia Mês Ano

Anexo 3a) TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA REALIZAÇÃO DE TESTE CUTÂNEO

Esta carta tem o objetivo de convidá-lo(a) a participar de um trabalho sobre asma que está sendo conduzido pela Equipe de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS. A asma é uma doença crônica dos brônquios, muito freqüente no Rio Grande do Sul, usualmente secundária a um quadro alérgico. Clinicamente, o paciente pode apresentar sintomas persistentes como falta de ar, tosse seca e chiado no peito. A confirmação do diagnóstico necessita, além do quadro clínico e história compatíveis, de provas de função pulmonar, exames de sangue e testes de identificação de agentes alérgicos na pele.

O objetivo deste trabalho é identificar os agentes potencialmente alérgicos nesses pacientes para melhor orientação médica e melhor entendimento da doença alérgica no nosso meio. Gostaríamos de contar com a sua colaboração no sentido de autorizar a realização do teste cutâneo no seu filho(a), que identifica os alergenos mais comuns aos quais ele ou ela pode ser alérgico. Este teste consiste em aplicar o agente alérgico no antebraço e esperar a reação por 15 minutos, medindo-a com uma régua para constar se o paciente é alérgico ou não àquela substância testada. Além disso, solicitamos a autorização para coleta de sangue para a identificação de IgE, que são substâncias que indicam alergia no sangue. Todos os resultados e dados pessoais que serão usados nessa pesquisa são confidenciais. A participação de seu filho(a) é muito importante, pois possibilitará uma melhor compreensão do papel da alergia nesta doença e, conseqüentemente, melhor manejo e tratamento destes pacientes.

Eu _____, responsável pelo paciente _____, fui informado(a) dos objetivos e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre os procedimentos previstos, tanto quanto os benefícios esperados. As minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, sei que novas informações, obtidas durante o estudo, me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa pela equipe da Pneumologia Pediátrica se assim o quiser, sem haver prejuízo no atendimento do meu filho(a). Caso tiver novas perguntas sobre esse estudo, posso chamar Dr Paulo Márcio Pitrez no telefone 99930528. Para qualquer pergunta sobre meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação posso chamar comitê de ética do HSL-PUCRS no telefone 3320 3000 ramal 3345. Desta forma, autorizo a inclusão do meu filho(a) neste estudo e declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Assinatura do paciente _____

Nome _____ data _____

Assinatura do pesquisador _____

Nome _____ data _____

Este formulário foi lido para _____ (nome do paciente ou responsável) em ____/____/____ pelo (nome do pesquisador) enquanto eu estava presente.

Assinatura da testemunha _____ nome _____ data _____

Anexo 3b) TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA ESPIROMETRIA

Esta carta tem como objetivo convidar seu filho(a) a participar de um trabalho sobre asma brônquica que está sendo realizado pela Equipe de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

A asma brônquica é uma doença caracterizada por uma inflamação persistente dos brônquios e que pode resultar em falta de ar, tosse, “encatarramento” e “chiado no peito”. É uma das doenças respiratórias mais comuns, representando um sério problema de saúde pública.

A asma brônquica pode causar um conjunto de alterações na estrutura dos pulmões que podem ser irreversíveis, contribuindo para a perda da função pulmonar. Para avaliação deste quadro é necessária a realização de exames de função pulmonar (espirometria), que serve para mostrar o grau de comprometimento do pulmão da criança e também para ver se o medicamento que ela está usando tem efeito. Este exame é realizado de rotina no atendimento de crianças com asma.

O objetivo deste trabalho é avaliar através da espirometria, a ocorrência de alterações não reversíveis na função pulmonar de crianças com asma.

Seu filho(a) realizará o teste de função pulmonar (espirometria), que consiste em fazer uma respiração forçada (soprar) junto a um aparelho conectado ao computador, que avaliará como estão seus pulmões. Este exame será feito no mesmo dia da consulta com o médico pneumologista do ambulatório e não apresenta nenhum risco. Para aqueles que não apresentam função pulmonar normal, será prescrito um tratamento com broncodilatador (bombinha de Berotec® ou Aerolin®) e corticóide oral (medicamento antiinflamatório que diminui a inflamação dos brônquios) por 10 dias, com repetição da espirometria após. Este protocolo faz parte da rotina de avaliação desses pacientes.

Gostaríamos de contar com a sua colaboração no sentido de autorizar seu filho(a) a participar deste trabalho. Não haverá nenhum outro procedimento que prejudique o bem estar de seu filho(a). Todos os resultados e dados pessoais coletados para esta pesquisa serão confidenciais.

A participação de seu filho (a) neste estudo é muito importante, pois conhecer as alterações que ocorrem nos pulmões das crianças com asma poderá ajudar a equipe médica a obter um melhor entendimento para tratamento destas crianças, podendo auxiliar no futuro em melhorias do atendimento e manejo.

Eu, _____, responsável pelo paciente _____, fui informado (a) dos objetivos desta pesquisa de forma clara e detalhada e autorizo meu filho (a) a participar do trabalho proposto.

Recebi informações sobre os procedimentos previstos tanto quanto aos benefícios esperados. As minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento, através da Dra. Fernanda Luisi no telefone (51) 9157-7425 ou com o Dr. Renato Stein no telefone (51) 3320-3000 Ramal: 2221. Além disto, sei que esta pesquisa possui o aval do Comitê de Ética e Pesquisa deste Hospital. Novas informações, obtidas durante o estudo, me serão fornecidas e terei a liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa pela equipe de Pneumologia Pediátrica se assim o quiser, sem haver prejuízo no atendimento de meu filho (a). Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento. Desta forma, autorizo a inclusão de meu filho (a) neste estudo.

Assinatura do responsável _____

Assinatura do investigador principal _____

Porto Alegre, _____ de _____ de 200__.

Anexo 4- Protocolo para realização de exames de espirometria e teste cutâneo.

Protocolo de Asma**Exames****Espirometria:**

Data do exame:

Peso:

Estatura:

	E1		E2	
	Pré-BD	Pós-BD	Pré-BD	Pós-BD
CVF				
VEF ₁				
VEF ₁ /CVF				
FEF _{25-75%}				

Teste Cutâneo () positivo () negativo*Dermatophagoides pternyssinus* _____ Mix fungo _____*Dermatophagoides farinae* _____ Gato _____*Blomia tropicalis* _____ Cachorro _____

Mix barata _____ Pólen _____

Positivo _____ Negativo _____