

ESCOLA DE MEDICINA
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-GRADUAÇÃO PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA
DISSERTAÇÃO DO MESTRADO-PUCRS

THIAGO KRIEGER BENTO DA SILVA

ACHADOS DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ASMA GRAVE

PORTO ALEGRE
2018

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

THIAGO KRIEGER BENTO DA SILVA

**ACHADOS DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ASMA GRAVE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação como requisito à conclusão do curso de
Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança
na Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande do Sul

Orientador: Prof. PhD. Bruno Hochegger
Prof. PhD. Renato Stein

Porto Alegre
2018

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha Catalográfica

S586a Silva, Thiago Krieger Bento da

Achados da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução em Paciente
Pediátricos com Asma Grave / Thiago Krieger Bento da Silva . – 2018.

49.

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

Orientador: Prof. Dr. Renato Stein.

Co-orientador: Prof. Dr. Bruno Hochhegger.

1. Asma. 2. Crianças. 3. Tomografia Computadorizada quantidade. 4. Testes de
função pulmonar. 5. Biomarcadores. I. Stein, Renato. II. Hochhegger, Bruno. III.
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

THIAGO KRIEGER BENTO DA SILVA

**ACHADOS DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO EM
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ASMA GRAVE**

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança
pelo Programa de Pós-Graduação em Pediatria e
Saúde da Criança da Pontifícia Universidade
Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. PhD. Bruno Hochegger
Prof. PhD. Renato Stein

Aprovada em: ____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando Ferreira Gazzoni

Prof. Dr. Guilherme Watte

Dra. Gabriele Carra Forte

Porto Alegre

2018

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores prof Dr Renato Stein e ao grande incentivador da pesquisa em radiologia prof Dr Bruno Hochegger , o qual está sempre a frente do tempo.

A equipe de pesquisa do LABIMED, especialmente Dr Matheus Zannon e Dr Stephan Altmayer. Ao estatístico Guilherme Watte.

A secretária Carla pela paciência e disponibilidade.

Á minha família Laura e Rafaela, e meus pais Rosa Maria e Roberto, minhas grandes inspirações de vida.

RESUMO

Introdução: Achados na tomografia computadorizada (TC) quantitativa em adultos com asma têm sido correlacionados com dados clínicos e de testes de função pulmonar, podendo ser utilizados como biomarcadores da doença para prever critérios de gravidade da doença. Entretanto essa correlação ainda não é clara em crianças com asma grave.

Objetivos: avaliar a relação dos parâmetros quantitativos da TC de tórax entre crianças com asma grave e indivíduos saudáveis, correlacionando-os com dados de testes de função pulmonar, achados laboratoriais e hospitalizações por asma.

Métodos: Foram analisados, retrospectivamente, dados de TC de 19 crianças em idade escolar (5-17 anos) com asma grave e 19 crianças controles saudáveis em idade escolar e com TC de tórax pré-operatória de pectus excavatum. Avaliaram-se os seguintes parâmetros tomográficos: volume pulmonar total (VPT), densidade pulmonar média (DPM), índice de aprisionamento aéreo (%AA), espessura de paredes brônquicas (EPB) e porcentagem da espessura de paredes brônquicas (%EPB). Os dados da TC foram correlacionados aos seguintes parâmetros clínicos: volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% (FEF 25-75%), razão VEF1/CVF, escarro e análise de lavado broncoalveolar, níveis séricos de IgE e hospitalizações prévias por asma.

Resultados: os pacientes asmáticos apresentaram valores médios maiores de %AA ($23,8 \pm 6,7\%$ vs. controles, $9,7 \pm 3,2\%$), EPB ($1,46 \pm 0,22\text{mm}$ vs. controles, $0,47 \pm 0,15\text{mm}$) e %EPB ($74,1 \pm 3,9\%$ versus controles, $51,7 \pm 6,1\%$) e uma menor DPM (-

735 ± 28 HU vs. controles, -666 ± 19 HU). A média de %AA foi de 29,0 ± 4,7% em indivíduos com hospitalização anterior, contra 19,2 ± 5,0% naqueles sem hospitalização prévia (p <0,001). A %AA apresentou correlações negativas muito fortes com a CVF (r = -0,933, p <0,001) e VEF1 (r = -0,841, p <0,001) e uma correlação moderada com FEF 25-75% (r = -0,608, p = 0,007). As correlações de %AA com a razão VEF1 / CVF e nível sérico de IgE foram fracas (r = -0,184, p = 0,452; r = -0,363, p = 0,202; respectivamente).

Conclusão: crianças com asma de difícil controle apresentam diferenças na TC quantitativa do tórax em comparação com crianças controles saudáveis, com fortes correlações com testes de função pulmonar e hospitalizações prévias por asma.

Palavras-chave: asma; crianças; tomografia computadorizada quantitativa; testes de função pulmonar; biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Quantitative computed tomography (CT) findings in adults with asthma have been correlated with clinical features and pulmonary function tests and used as biomarkers to predict disease severity. However, this correlation is still unclear in children with severe asthma.

Purpose: To compare chest CT quantitative parameters in children with severe asthma and healthy individuals, correlating with data from pulmonary function tests, laboratory findings, and hospitalizations due to asthma.

Methods: We retrospectively analyzed CT data from 19 school-aged children (5-17 years) with severe asthma and 19 control school-aged children with pectus excavatum. The following CT parameters were evaluated: total lung volume (TLV), mean lung density (MLD), CT air trapping index (AT%) (attenuation < -856 HU), airway wall thickness (AWT), and percentage of airway wall thickness (AWT%). MDCT data were correlated to the following clinical parameters: forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), forced expiratory flow at 25-75% (FEF 25-75%), FEV1/FVC ratio, sputum and bronchoalveolar lavage analysis, serum IgE levels, and previous hospitalizations due to asthma.

Results: asthma patients presented higher mean values of AT% (23.8±6.7% vs. controls, 9.7±3.2%), AWT (1.46±0.22mm vs. controls, 0.47±0.15mm), and AWT% (74.1±3.9% vs. controls, 51.7±6.1%), and a lower MLD (-735 ± 28 HU vs. controls, -666±19 HU). Mean AT% was 29.0 ± 4.7% in subjects with previous hospitalization against 19.2 ± 5.0% in those with no prior hospitalization (p<0.001). AT% presented very strong negative correlations with FVC (r=-0.933, p<0.001) and FEV1 (r=-0.841,

$p < 0.001$) and a moderate correlation with FEF 25-75% ($r = -0.608$, $p = 0.007$). AT% correlation with FEV1/FVC ratio and serum IgE was weak ($r = -0.184$, $p = 0.452$, and $r = -0.363$, $p = 0.202$).

Conclusion: children with severe asthma present differences in quantitative chest CT scans compared to healthy controls with strong correlations with pulmonary function tests and previous hospitalizations due to asthma.

Keywords: asthma; children; quantitative computed tomography; pulmonary function tests; biomarkers.

LISTA DE ABREVIATURAS

%AA	Índice de aprisionamento aéreo
%EPB	Porcentagem da espessura de paredes brônquicas
AA	Aprisionamento aéreo
CVF	Capacidade vital forçada
Di	Diâmetro interno da parede brônquica
Do	Diâmetro externo da parede brônquica
DPM	Densidade pulmonar média
EPB	Espessura das paredes brônquicas
FEF 25-75%	Fluxo expiratório forçado médio ao 25-75%
GINA	Global Initiative for Asthma
HSL-PUCRS	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
IMC	Índice de massa corporal
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia computadorizada
TCMD	Tomografia computadorizada com multidetectores
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VPT	Volume pulmonar total

ÍNDICE

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	13
<u>2 REVISÃO DE LITERATURA</u>	15
<u>3 OBJETIVO</u>	16
<u>4 HIPÓTESE</u>	17
<u>5 MÉTODOS</u>	18
<u>5.1 DESENHO DO ESTUDO</u>	18
<u>5.2 CONTEXTO E ASPECTOS ÉTICOS</u>	18
<u>5.3 PARTICIPANTES</u>	18
<u>5.3.1 Critérios de Inclusão</u>	18
<u>5.3.2 Critérios de Exclusão</u>	19
<u>5.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO</u>	19
<u>5.4.1 Variáveis de Características Demográficas dos Pacientes</u>	19
<u>5.4.2 Variáveis de Imagens</u>	19
<u>5.4.2.1 Variáveis de Imagens Quantitativas</u>	20
<u>5.4.2.2 Variáveis de Imagens Semiquantitativas</u>	20
<u>5.4.3 Variáveis de Espirometria</u>	20
<u>5.4.4 Variáveis de Exames Laboratoriais</u>	20
<u>5.4.5 Variáveis de Desfecho</u>	20
<u>5.6 FONTES DE DADOS E MENSURAÇÃO</u>	21
<u>5.6.1 Tomografia Computadorizada</u>	21
<u>5.6.2 Testes de Função Pulmonar</u>	23

<u>5.6.3 Análise de Material Biológico e Sorológico</u>	24
<u>5.7 VIÉS</u>	24
<u>5.8 TAMANHO AMOSTRAL</u>	25
<u>5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA</u>	25
<u>6 RESULTADOS</u>	26
<u>7 DISCUSSÃO</u>	28
<u>8 CONCLUSÃO</u>	31
<u>9 REFERÊNCIAS</u>	32
<u>ANEXOS</u>	39
<u>ANEXO 1 - TABELAS</u>	39
<u>ANEXO 1.1 – Tabela 1</u>	39
<u>ANEXO 1.2 – Tabela 2</u>	40
<u>ANEXO 2 - FIGURAS</u>	41
<u>ANEXO 2.1 – Figura 1</u>	41
<u>ANEXO 2.2 – Figura 2</u>	42
<u>ANEXO 3 – APROVAÇÃO DO SIPESQ</u>	43
<u>ANEXO 4 - PARECER DO CEP</u>	44
<u>APÊNDICE</u>	47
<u>APÊNDICE 1- ARTIGO ORIGINAL</u>	48

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença respiratória crônica heterogênea caracterizada por inflamação das vias aéreas e hiperresponsividade brônquica devido a uma variedade de estímulos, o que leva à contração da musculatura lisa das vias aéreas (1, 2). É a doença respiratória crônica mais prevalente globalmente, afetando cerca de 358 milhões de pessoas, tendo sido registrada cerca de 400mil mortes em 2015 (3).

O diagnóstico de asma é clínico, baseado em uma anamnese completa e achados no exame físico. A espirometria revela um padrão de obstrução variável ao fluxo aéreo, enquanto exames de imagem do tórax são úteis na avaliação das complicações da asma e na exclusão de diagnósticos diferenciais (2, 4). Os achados de imagem em pacientes com asma são inespecíficos e frequentemente podem ser normais (4). Entre os achados mais comuns nas radiografias de tórax de asmáticos estão o espessamento da parede brônquica (48-71%) e hiperinsuflação pulmonar (24%) (5, 6). A hiperinsuflação pulmonar é principalmente encontrada em casos de síndrome de sobreposição de asma e enfisema. Estudos prévios que avaliaram a necessidade de radiografias de tórax em exacerbações agudas de asma em pacientes atendidos em emergências revelaram que somente de 1,0-2,2% dos casos apresentam radiografias de tórax anormais (7, 8).

Embora a maioria dos pacientes responda bem aos corticosteroides inalatórios ou orais, cerca de 5 a 10% das crianças com asma manterão os sintomas mesmo em doses máximas, caracterizando asma grave (9, 10). Apesar de representar uma pequena parcela dos casos, esse grupo de pacientes contribui para a maioria dos custos associados à asma, devido às exacerbações, hospitalizações e morte mais frequentes (11). Nestes pacientes que não respondem à terapia inicial com broncodilatadores e necessitam de internação hospitalar, a prevalência de

1. Introdução

radiografias de tórax anormais aumenta para até 34% (12). Nestes casos, frequentemente se torna necessária a complementação de investigação diagnóstica com outros exames de imagem, como a tomografia computadorizada (TC), principalmente para excluir diagnósticos diferenciais e avaliar complicações da asma. Entre os achados mais comuns da TC de tórax de paciente com asma estão o espessamento de paredes brônquicas, aprisionamento aéreo e bronquiectasias (13).

2 REVISÃO DE LITERATURA

Em função dessas apresentações heterogêneas da asma, tem se investigado o uso de ferramentas diagnósticas capazes de identificar diferentes fenótipos da doença que poderiam ser alvo de tratamentos direcionados. A TC com múltiplos detectores (TCMD) com imagens adquiridas em diferentes volumes pulmonares fornece dados sobre a função pulmonar regional e anormalidades morfológicas das vias aéreas e do parênquima pulmonar, apresentando boa correlação com dados clínicos e espirométricos em pacientes com asma (12-20). A TCMD quantitativa pode medir a espessura de paredes brônquicas (EPB) e a porcentagem de aprisionamento aéreo (%AA), os achados mais comuns na asma, permitindo uma avaliação precisa para identificar fenótipos com pior função pulmonar, maior risco de hospitalização por asma e internações em unidade de terapia intensiva (21-24).

Embora existam diversos estudos sobre o uso de dados da TC quantitativa como biomarcadores para a gravidade de asma, seu papel em crianças com asma possui menor evidência, com resultados contraditórios (25-29). Entre os estudos publicados, o EPB detectado na TC de tórax pediátrica mostrou nenhuma ou fraca correlação tanto com EPB confirmado histologicamente, quanto com a diminuição da função pulmonar na espirometria (25-29). Da mesma forma, a correlação entre o aprisionamento aéreo identificado na TC e a gravidade de doença em crianças com asma grave ainda não foi totalmente entendida, apesar de múltiplos trabalhos similares em adultos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar crianças com asma grave e indivíduos saudáveis nos seguintes parâmetros quantitativos da TC de tórax: volume pulmonar total (VPT), densidade pulmonar média (DPM), índice de aprisionamento aéreo (%AA), espessura da parede brônquica (EPB) e porcentagem da espessura da parede brônquica (%EPB).

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Analisar a associação entre parâmetros quantitativos da TC de tórax com dados de testes de função pulmonar, achados laboratoriais (níveis séricos de IgE) e hospitalizações por asma.

4 HIPÓTESE

A hipótese da presente pesquisa é que crianças com asma grave apresentem diferenças em parâmetros quantitativos da TC de tórax comparados a crianças saudáveis. Espera-se que os resultados desse estudo possam ajudar a identificar fenótipos de pacientes sob maior risco de complicações relacionadas à asma e direcionar novas intervenções nos estágios iniciais da doença.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal retrospectivo através de revisão de prontuários.

5.2 CONTEXTO E ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado no setor de Pediatria do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS) com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS. Em função do caráter retrospectivo da pesquisa, não foi necessária a aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os procedimentos envolvendo os pacientes estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e com a declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores. Foi feita uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes do HSL-PUCRS entre 2014 e 2017.

5.3 PARTICIPANTES

5.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas 19 crianças e adolescentes (5 a 17 anos) com diagnóstico de asma de difícil controle, definido de acordo com as diretrizes da Iniciativa Global para Asma (*Global Initiative for Asthma*, GINA) de 2016 (2). Os indivíduos elegíveis deveriam ter asma grave resistente a altas doses de corticosteroides inalados e outras medicações após uma extensa avaliação de uma equipe multidisciplinar para confirmar o diagnóstico. Além disso, os pacientes foram incluídos apenas se tivessem

sido submetidos a exames de imagem por TCMD do tórax como parte da avaliação diagnóstica da asma grave. Para o grupo controle, foram incluídas 19 crianças saudáveis também em idade escolar (5 a 17 anos) que foram submetidas à TC de tórax como parte da avaliação pré-operatória de pectus excavatum.

5.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes submetidos previamente a quaisquer cirurgias cardiotorácicas prévias, já que isso poderia influenciar a análise quantitativa da TC. Os controles foram excluídos se tinham algum histórico prévio de doenças pulmonares ou das vias aéreas.

5.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

5.4.1 VARIÁVEIS DE CARACTERÍSTAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES

Sexo; idade; índice de massa corporal.

5.4.2 VARIÁVEIS DE EXAMES DE IMAGEM

5.4.2.1 VARIÁVEIS DE EXAMES DE IMAGEM QUANTITATIVAS

Volume pulmonar total; densidade pulmonar média; índice de aprisionamento aéreo; espessura de paredes brônquicas; porcentagem da espessura de paredes brônquicas.

5.4.2.2 VARIÁVEIS DE EXAMES DE IMAGEM SEMIQUANTITATIVAS

Escore de aprisionamento aéreo; escore de espessura de paredes brônquicas.

5.4.3 VARIÁVEIS DE ESPIROMETRIA

Volume expiratório forçado no primeiro segundo; capacidade vital forçada; fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% (FEF 25-75%); relação VEF1/CVF.

5.4.4 VARIÁVEIS DE EXAMES LABORATORIAS

Padrão de inflamação predominante eosinofílico; padrão de inflamação predominante paucigranulocítico; padrão de inflamação predominante neutrofílico; níveis séricos de Imunoglobulina E (IgE).

5.4.5 VARIÁVEIS DE DESFECHO

Hospitalização prévia por asma.

5.6 FONTES DE DADOS E MENSURAÇÃO

5.6.1 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Todos os pacientes foram submetidos a exame de tomografia computadorizada em aparelho de múltiplos detectores (16 × 0.625-mm -LightSpeed 16 Slice Pro, General Electric Healthcare, França). Foram realizadas aquisições helicoidais em inspiração e expiração máximas, na direção crânio-caudal, com espessura de corte de 1,25mm. As imagens em inspiração foram realizadas com 100mAS e em expiração com 30mAs, utilizando-se 120 kVp em todas as aquisições, com pitch de 1,375. Também foram feitas reconstruções com filtro de partes moles. A matriz de 512 x 512 e o FOV foram ajustados de acordo com o tamanho do paciente, variando de 15 a 35 cm. Não foi utilizado meio de contraste intravenoso.

Para a análise das imagens foi utilizado um software específico (Advantage Workstation 4.6, General Electric Healthcare, França), projetado para a avaliação de imagens segmentadas de parênquima pulmonar, parede torácica, mediastino, diafragma e vias aéreas. Foi realizada pelo software uma segmentação automática dos pulmões direitos e esquerdos da parede torácica e do mediastino. Dois radiologistas, cegados às informações clínicas dos pacientes e com treinamento e experiência no uso do software e em anatomia torácica, decidiram quando edição manual dessa segmentação era necessária. Caso contrário, a segmentação pulmonar foi principalmente automatizada.

Com base em resultados de estudos prévios mostrando uma correlação diretamente proporcional de medidas de diâmetro brônquico e grau de gravidade da asma, o grau de doença de vias aéreas foi quantificado usando a EPB (19, 20). A EPB

5. Métodos

de cada paciente foi calculada como a média de EPB obtidas de seis brônquios segmentares. Essa medida foi obtida em cortes axiais dos brônquios usando janelas de parênquima pulmonar (L: -600 HU; W: 1600 HU) através do software gratuito *Airway Inspector* (Contribuição de BWH e 3D Slicer, Escola de Medicina de Harvard, Boston, Estados Unidos da América) (30). Para localizar as margens das paredes brônquicas, foi utilizado o método de detecção de bordas com congruência de fases do *Airway Inspector*. As vias aéreas foram excluídas dessa análise nas seguintes situações predeterminadas pelos fabricantes como possíveis situações de limitação das medidas do software: validadas em : (a) quando a circunferência da parede brônquica parecia ser descontínua como resultado de uma resolução inadequada da imagem; (b) quando a razão entre o maior e o menor eixo de um brônquico de formato elíptico era maior que 2; (c) quando tecidos moles adjacentes à via aérea, como vasos ou linfonodos, obscureciam mais da metade da circunferência da parede externa da brônquio (30, 31). Foi calculada também a porcentagem de EPB (%EPB) com base em métodos previamente publicados, usando a fórmula “ $\%EPB = [Do - Di] / Do \times 100$ ”, onde “Do” e “Di” representam respectivamente os diâmetros externo e interno das vias aéreas (25).

Para a análise quantitativa do parênquima pulmonar, foram calculados o volume pulmonar total (VPT) e atenuação de todos os voxels incluídos na segmentação pulmonar, e um histograma de densidade pulmonar média (DPM) foi criado para cada paciente (12, 32, 33). Para a avaliação do aprisionamento aéreo, utilizou-se as aquisições em expiração da TCMD, enquanto para as análises das demais variáveis, foram utilizadas tanto as imagens de aquisições inspiratórias e expiratórias. Estes dados foram obtidos utilizando a capacidade residual funcional ou o volume residual pulmonar. A porcentagem de aprisionamento aéreo (%AA)

tomográfico foi definido como a porcentagem de voxels com atenuação menor que -856 HU em imagens de TC em aquisições em expiração (14, 33).

Foram realizadas também análises semiquantitativas das vias aéreas e do parênquima pulmonar. Para o EBP, foi realizada uma avaliação de pontuação semiquantitativa incluindo apenas brônquios de terceira (segmentar) e quarta (subsegmentar) gerações que pudessem ser claramente identificados. Um escore foi dado a cada um dos seis lobos pulmonares (a língula foi considerada um lobo pulmonar): 0, espessura normal da parede; 1, espessamento mínimo da parede; 2, EPB equivalente a 50% do diâmetro do vaso sanguíneo adjacente; 3, EPB equivalente de 50% a 100% do diâmetro do vaso sanguíneo adjacente; e 4, EPB superior a 100% do diâmetro do vaso sanguíneo adjacente. Esse escore já havia sido utilizado para avaliações semiquantitativas de EPB em pacientes com asma, com uma boa concordância entre avaliadores (25). A extensão de aprisionamento aéreo foi avaliada como o número absoluto de lobos envolvidos. Para a definição de aprisionamento aéreo (AA) foi a utilizada pelo Glossário de Termos da Sociedade Fleischner, como sendo as áreas de parênquima pulmonar com um aumento menor de densidade do que o esperado o parênquima sadio em imagens de TC em aquisições expiratórias, com uma redução incompleta ou ausente do volume pulmonar (34).

5.6.2 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

As espirometrias e as curvas de volume de fluxo pulmonares foram realizadas seguindo as diretrizes da *American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* e usando o espirômetro Master-Screen (Jaeger, Alemanha) (35). O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), a capacidade vital forçada (CVF) e

o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% (FEF 25-75%) foram obtidos em litros e valores percentuais preditos. A razão VEF1 / CVF também foi calculada.

5.6.3 ANÁLISE DE MATERIAL BIOLÓGICO E SOROLÓGICO

Dados sobre a análise de escarro estavam disponíveis em 14 dos 19 pacientes com asma. As coletas de material biológico foram obtidas por escarro induzido, lavado broncoalveolar ou biópsia endobrônquica. Os pacientes foram classificados de acordo com o fenótipo inflamatório dominante das vias aéreas descritos nos laudos de análises histológicas em: (a) padrão de inflamação predominante eosinofílico; (b) padrão de inflamação predominante paucigranulocítico; e (c) padrão de inflamação predominante neutrofílico. Apesar de não validada na asma de difícil controle, essa classificação foi descrita como apresentando uma boa correlação com o grau de gravidade da asma em crianças (36-38). Dados sobre os níveis séricos de IgE estavam disponíveis em 14 dos 19 pacientes com asma.

5.7 VIÉS

Para controlar possíveis vieses de mensuração, todas as medidas quantitativas e semiquantitativas foram realizadas por dois radiologistas torácicos com 5 e 7 anos de experiência cegados às informações clínicas dos pacientes e com treinamento e experiência no uso do software e em anatomia torácica. Quaisquer discrepâncias entre os avaliadores foram resolvidas por um consenso analisado por um radiologista torácico sênior com mais de 20 anos de experiência

5.8 TAMANHO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi calculado baseado nos resultados prévios descritos por Saglani et al., considerando os parâmetros de interesse da TC quantitativa como variáveis contínuas em dois grupos ao menos para comparação adicional: casos vs. Controles (25). Um total de 38 pacientes foi encontrado, incluindo 19 participantes em cada um dos grupos.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos como frequências absoluta e relativa (porcentagem) para variáveis categóricas ou média e desvio padrão para variáveis numéricas. Para comparação entre os grupos, foram realizadas associações entre as variáveis pelo teste exato de Fisher ou teste Qui-quadrado e teste t de Student não pareado. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para avaliação de associação linear, enquanto o teste de correlação de Pearson foi utilizado para avaliação da associação linear entre variáveis contínuas. Os coeficientes foram interpretados usando os seguintes parâmetros: 0,00 a 0,20 foram considerados muito fracos; > 0,20 a 0,40, fraco; > 0,40 a 0,70, moderado; > 0,70 a 0,89, forte; e $\geq 0,90$, muito forte (39). Foram considerados de significância estatística os valores de $p \leq 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, 18ª versão (IBM, Chicago, Estados Unidos da América).

6. RESULTADOS

No total, foram incluídos 19 pacientes com asma grave e 19 controles. A maioria dos pacientes com asma era do sexo feminino ($n = 12$, 63,2%), com uma idade média de $9,84 \pm 2,01$ anos e índice de massa corporal (IMC) médio de $22,8 \text{ kg/m}^2$. A maioria dos pacientes do grupo controle era do sexo masculino ($n = 16$, 84,2%; $p = 0,85$) com idade média de $13,1 \pm 2,0$ anos ($p = 0,47$) e IMC médio de $22,7 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,30$).

Os principais dados clínicos e radiológicos estão resumidos na Tabela 1. Houve diferença estatisticamente significativa para todos os parâmetros analisados nas imagens de TC entre os grupos asma e controle ($p < 0,001$). Na análise quantitativa, os pacientes asmáticos apresentaram maiores valores médios de %AA ($23,8 \pm 6,7\%$ vs. controles, $9,7 \pm 3,2\%$), EPB ($1,46 \pm 0,22 \text{ mm}$ vs. controles, $0,47 \pm 0,15 \text{ mm}$) e %EPB ($74,1 \pm 3,9\%$ vs. controles, $51,7 \pm 6,1\%$) e uma menor DPM ($-735 \pm 28 \text{ UH}$ vs. controles, $-666,8 \pm 19,5 \text{ HU}$). Da mesma forma, o EPB e o AA avaliados na análise semiquantitativa foram maiores para os pacientes com asma (média do escore do EPB, 20 ± 6 vs. 2 ± 2 ; média do escore médio de AA, 4 ± 2 ; $p < 0,001$).

Como a espirometria não é obrigatória como parte da avaliação pré-operatória para a correção cirúrgica do pectus excavatum e carinatum, só foi possível incluir dados de função pulmonar dos pacientes asmáticos. A média prevista de VEF1 e CVF foram, respectivamente, $2,08 \pm 0,53 \text{ L}$ ($95,11 \pm 16,18\%$) e $2,46 \pm 0,60 \text{ L}$ ($100,21 \pm 17,69\%$), com uma razão VEF1 / CVF média de $0,84 \pm 0,04$. Os dados da análise de escarro estavam disponíveis em 14 dos 19 pacientes com asma (73,7%), sendo que a distribuição dos fenótipos inflamatórios foi homogênea, com uma prevalência

6. Resultados

ligeiramente maior dos padrões predominantes eosinofílicos e neutrofílicos (57,2%). A média de IgE sérica foi de $802,21 \pm 576,56$ UI/mL.

Nove pacientes asmáticos (47,4%) tiveram hospitalizações prévias relacionadas à asma e seus principais parâmetros em exames de TC e de função pulmonar diferiram significativamente dos pacientes sem internação prévia (Tabela 2). A média da %AA foi de $29,0 \pm 4,7\%$ em indivíduos com hospitalização prévia, contra $19,2 \pm 5,0\%$ naqueles sem hospitalização prévia, e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Da mesma forma, o VEF1, a CVF e o FEF 25-75% foram piores em pacientes com internação prévia.

A %AA apresentou correlações negativas muito fortes com a CVF ($r = -0,933$, $p < 0,001$) e VEF1 ($r = -0,841$, $p < 0,001$) e uma correlação moderada com FEF 25-75% ($r = -0,608$, $p = 0,007$). Por outro lado, a correlação da %AA com a razão VEF1/CVF e a IgE sérica foi fraca ($r = -0,184$, $p = 0,452$ e $r = -0,363$, $p = 0,202$; respectivamente). O VPT apresentou correlações positivas moderadas com a CVF e o VEF1 (respectivamente, $r = 0,554$, $p = 0,014$; $r = 0,572$, $p = 0,013$). Entre os parâmetros da análise semiquantitativa, apenas AA e CVF apresentaram moderada correlação com significância estatística ($r = -0,572$, $p = 0,011$). Correlações para todos os demais parâmetros clínicos e de imagem foram fracas ou muito fracas e não tiveram significância estatística.

7. DISCUSSÃO

Neste estudo, foram analisados os parâmetros da TCMD em crianças com asma grave e sua correlação com os achados clínicos. Utilizando parâmetros quantitativos e semiquantitativos, foi possível identificar diferenças nas tomografias de pacientes com asma de difícil controle em comparação com pacientes controles saudáveis. Crianças com asma de difícil controle apresentaram valores médios mais elevados de %AA, EPB e %EPB e menor DPM. Além disso, %AA e VPT se correlacionaram fortemente com os parâmetros de teste de função pulmonar.

Alguns estudos já demonstraram que o sexo do paciente também pode influenciar na limitação de fluxo aéreo e aprisionamento aéreo em crianças com asma de difícil controle. Sorkness et al. verificaram que meninos com asma grave apresentavam maior limitação de fluxo aéreo basal e aprisionamento aéreo do que meninas com asma grave (40). Nossa amostra foi constituída principalmente por pacientes do sexo feminino e esta diferença foi estatisticamente significativa, o que pode ter influenciado em nossos resultados, possivelmente subestimando o índice de aprisionamento aéreo e os testes de função pulmonar.

As crianças com asma de difícil controle contribuem para uma alta parcela dos custos associados à asma e identificar diferentes fenótipos da doença pode ajudar a identificar pacientes com maior risco de hospitalização relacionada à asma, internações em unidade de terapia intensiva e com pior função pulmonar (21-24). Atualmente, a dosagem sérica total de IgE e a contagem sérica de eosinófilos são exemplos de biomarcadores que podem ser usados para caracterizar diferentes fenótipos em asma, capazes de identificar pacientes elegíveis e monitorar resposta terapêutica em tratamentos direcionados, como terapias imunomoduladoras e

7. Discussão

biológicas (4). Exames de imagem também têm sido usados para esse propósito e parâmetros como índice de aprisionamento de ar e área da parede brônquica têm sido descritos como medidas de desfecho para avaliação de controle da doença tanto após terapias farmacológicas (anti-IgE, IL-5, IL-4a e IL-4) (12) e terapias não-farmacológicas (broncotermoplastia) (41-45). Em nosso estudo, os pacientes com hospitalizações prévias por asma tiveram um valor médio significativamente maior de %AA e pior função pulmonar, com menores valores de VEF1, CVF e FEF 25-75%. Isso poderia ser útil para fenotipar crianças asmáticas com maior risco e usar imagens de TC de tórax como um biomarcador para monitorar intervenções direcionadas.

Deve-se sempre pesar os benefícios associados à exposição de crianças a exames de TC contra riscos, como exposição à radiação ionizante. Alguns estudos tentaram usar a ressonância magnética (RM) como uma alternativa livre de radiação ionizante, porém o uso da RM convencional na asma ainda é limitado à pesquisa. A combinação de RM com hélio hiperpolarizado e gases de xenônio tem sido usada para avaliar as alterações funcionais das pequenas vias aéreas distais (44, 46, 47). No entanto, esta técnica não está disponível para uso rotineiro em serviços de radiologia e requer máquinas com configurações especiais, implicando em alto custo (48). A TC está amplamente disponível e alguns programas de análise quantitativa estão disponíveis gratuitamente, como o *Airway Inspector* usado nesse estudo.

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, mais estudos devem ser realizados prospectivamente, incluindo amostras maiores. A TC de tórax não é rotina no manejo de crianças com asma, o que limitou a inclusão de pacientes em nossa análise retrospectiva. Uso de pacientes controles saudáveis também é uma limitação, uma vez que seria inadequado expor crianças saudáveis à radiação ionizante da TC e a maioria dos estudos anteriores que analisam exames de imagem em crianças

7. *Discussão*

com asma não fizeram uso de grupos controles. Entretanto, a inclusão de pacientes submetidos à TC de tórax como parte da avaliação pré-operatória da correção cirúrgica do pectus excavatum foi uma alternativa adequada e as diferenças significativas encontradas em todos os parâmetros de TC entre casos e controles demonstram que tal inclusão é necessária. Embora não tenhamos obtido dados de função pulmonar para pacientes controles, acreditamos que essa limitação não tenha sido significativa, uma vez que pacientes com história prévia de doenças de vias aéreas ou do parênquima pulmonar foram excluídos. Os valores de densidade pulmonar na TC também são influenciados pela variação nos volumes pulmonares inspiratórios e expiratórios e nas técnicas de aquisição de imagem. Estudos futuros talvez poderiam tentar usar aquisições de TC controladas por espirômetros ou ventiladores mecânicos para tentar reduzir essa variabilidade, padronizando os graus de inspiração e expiração durante o exame. No entanto, fortes correlações identificadas em estudos anteriores sugerem que a variabilidade do volume pulmonar por esses fatores técnicos é mínima (14).

8 CONCLUSÃO

Em resumo, esse estudo demonstra que crianças com asma grave apresentam diferenças na TCMD do tórax em comparação a controles saudáveis, com valores médios maiores de %AA, EPB e %EPB, menor de DPM e fortes correlações com testes de função pulmonar. Além disso, constatamos que pacientes com hospitalizações prévias apresentaram percentuais significativamente maiores de aprisionamento aéreo e pior função pulmonar, com menores valores de VEF1, CVF e FEF 25-75%. Esses resultados poderiam ajudar a identificar fenótipos de pacientes com maior risco e intervir com terapêuticas direcionadas em estágios iniciais da doença.

9 REFERÊNCIAS

1. Hogg JC, Pare P, Boucher R, Michoud M-C. The pathophysiology of asthma. *Canadian Medical Association Journal*. 1979;121(4):409.
 2. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet L-P, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *European Respiratory Journal*. 2015;46(3):622-39.
 3. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(9):691-706.
 4. Trivedi A, Hall C, Hoffman EA, Woods JC, Gierada DS, Castro M. Using imaging as a biomarker for asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(1):1-10.
 5. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology*. 1993;188(3):829-33.
 6. Paganin F, Trussard V, Seneterre E, Chanez P, Giron J, Godard P, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *American Review of Respiratory Disease*. 1992;146(4):1084-7.
 7. Findley LJ, Sahn SA. The value of chest roentgenograms in acute asthma in adults. *Chest*. 1981;80(5):535-6.
 8. Zieverink SE, Harper A, Holden R, Klatte E, Brittain H. Emergency room radiography of asthma: an efficacy study. *Radiology*. 1982;145(1):27-9.
-

9. Referências

9. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014;2(5):489-500.
 10. Lang A, Carlsen K, Haaland G, Devulapalli C, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008;63(8):1054-60.
 11. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *European Respiratory Journal*. 2002;19(1):61-7.
 12. Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Hirai T, Yamaguchi M, et al. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;118(5):1019-25.
 13. Richards JC, Lynch D, Koelsch T, Dyer D. Imaging of asthma. *Immunology and Allergy Clinics*. 2016;36(3):529-45.
 14. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, Wilson CG, Curran-Everett D, Stinson DS, et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Roentgenology*. 2013;201(3):W460-W70.
 15. Aliverti A, Pennati F, Salito C, Woods JC. Regional lung function and heterogeneity of specific gas volume in healthy and emphysematous subjects. *European Respiratory Journal*. 2013;41(5):1179-88.
 16. Simon BA. Non-invasive imaging of regional lung function using x-ray computed tomography. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2000;16(5-6):433-42.
 17. Fain SB, Gonzalez-Fernandez G, Peterson ET, Evans MD, Sorkness RL, Jarjour NN, et al. Evaluation of structure-function relationships in asthma using
-

9. Referências

- multidetector CT and hyperpolarized He-3 MRI. *Academic radiology*. 2008;15(6):753-62.
18. Laurent F, Latrabe V, Raheison C, Marthan R, Tunon-de-Lara J. Functional significance of air trapping detected in moderate asthma. *European radiology*. 2000;10(9):1404-10.
19. Kosciuch J, Krenke R, Gorska K, Zukowska M, Maskey-Warzechowska M, Chazan R. Airway dimensions in asthma and COPD in high resolution computed tomography: can we see the difference? *Respiratory care*. 2013:respcare. 02175.
20. Little S, Sproule M, Cowan M, Macleod K, Robertson M, Love J, et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity. *Thorax*. 2002;57(3):247-53.
21. Busacker A, Newell JD, Keefe T, Hoffman EA, Granroth JC, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest*. 2009;135(1):48-56.
22. Gupta S, Hartley R, Khan UT, Singapuri A, Hargadon B, Monteiro W, et al. Quantitative computed tomography–derived clusters: redefining airway remodeling in asthmatic patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(3):729-38. e18.
23. Choi S, Hoffman EA, Wenzel SE, Castro M, Fain SB, Jarjour NN, et al. Quantitative assessment of multiscale structural and functional alterations in asthmatic populations. *Journal of Applied Physiology*. 2015;118(10):1286-98.
24. Choi S, Hoffman EA, Wenzel SE, Castro M, Lin C-L. Improved CT-based estimate of pulmonary gas trapping accounting for scanner and lung-volume variations in a multicenter asthmatic study. *Journal of Applied Physiology*. 2014;117(6):593-603.
-

9. Referências

25. Saglani S, Papaioannou G, Khoo L, Ujita M, Jeffery P, Owens C, et al. Can HRCT be used as a marker of airway remodelling in children with difficult asthma? *Respiratory research*. 2006;7(1):46.
 26. de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, Mahut B, Duy TLD, Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(4):750-4.
 27. Pifferi M, Caramella D, Ragazzo V, Pietrobelli A, Boner AL. Low-density areas on high-resolution computed tomograms in chronic pediatric asthma. *The Journal of pediatrics*. 2002;141(1):104-8.
 28. 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.
 29. Jain N, Covar RA, Gleason MC, Newell JD, Gelfand EW, Spahn JD. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. *Pediatric pulmonology*. 2005;40(3):211-8.
 30. Reilly JJ, Kikinis R, Westin C-F, editors. *Airway Inspector: an Open Source Application for Lung Morphometry. The First International Workshop on Pulmonary Image Analysis*: New York, September 6, 2008; 2008: Lulu. com.
 31. Estépar RSJ, Washko GG, Silverman EK, Reilly JJ, Kikinis R, Westin C-F, editors. *Accurate airway wall estimation using phase congruency. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*; 2006: Springer.
 32. Mets OM, Isgum I, Mol CP, Gietema HA, Zanen P, Prokop M, et al. Variation in quantitative CT air trapping in heavy smokers on repeat CT examinations. *European radiology*. 2012;22(12):2710-7.
-

9. Referências

33. Nishio M, Matsumoto S, Koyama H, Ohno Y, Sugimura K. Airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: ratio and difference of percentage of low-attenuation lung regions in paired inspiratory/expiratory computed tomography. *Academic radiology*. 2014;21(10):1262-7.
 34. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246(3):697-722.
 35. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*. 2005;26(2):319-38.
 36. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(3):1001-8.
 37. Gibson P, Henry R, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *European Respiratory Journal*. 2000;16(5):1008-15.
 38. Gibson P, Simpson J, Hankin R, Powell H, Henry R. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax*. 2003;58(2):116-21.
 39. Mukaka MM. A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal*. 2012;24(3):69-71.
 40. Sorkness RL, Teague WG, Penugonda M, Fitzpatrick AM. Gender-Dependence of Airflow Limitation and Air Trapping in Children with Severe Asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(4):1073.
-

9. Referências

41. Tunon-de-Lara J-M, Laurent F, Giraud V, Perez T, Aguilaniu B, Meziane H, et al. Air trapping in mild and moderate asthma: effect of inhaled corticosteroids. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(3):583-90.
 42. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):973-84.
 43. Zha N, Pike D, Svenningsen S, Capaldi DP, McCormack DG, Parraga G. Second-order Texture Measurements of 3He Ventilation MRI:: Proof-of-concept Evaluation of Asthma Bronchodilator Response. *Academic radiology*. 2016;23(2):176-85.
 44. Thomen RP, Sheshadri A, Quirk JD, Kozlowski J, Ellison HD, Szczesniak RD, et al. Regional ventilation changes in severe asthma after bronchial thermoplasty with 3He MR imaging and CT. *Radiology*. 2014;274(1):250-9.
 45. Zanon M, Strieder DL, Rubin AS, Watte G, Marchiori E, Cardoso PF, et al. Use of MDCT to Assess the Results of Bronchial Thermoplasty. *American Journal of Roentgenology*. 2017;209(4):752-6.
 46. de Lange EE, Altes TA, Patrie JT, Gaare JD, Knake JJ, Mugler JP, et al. Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI: correlation with clinical severity and spirometry. *Chest*. 2006;130(4):1055-62.
 47. Fain S, Schiebler ML, McCormack DG, Parraga G. Imaging of lung function using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance imaging: review of current and emerging translational methods and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;32(6):1398-408.
-

9. Referências

48. Liu Z, Araki T, Okajima Y, Albert M, Hatabu H. Pulmonary hyperpolarized noble gas MRI: recent advances and perspectives in clinical application. *European journal of radiology*. 2014;83(7):1282-91.
-

ANEXO 1 - TABELAS

ANEXO 1.1 – TABELA 1

Tabela 1. Características clínicas e achados de imagem

Variáveis	Controles (n = 19)	Casos (n = 19)	P-valor
Sexo feminino, no (%)	3 (15,8)	12 (63,2)	0,085
Idade (anos)	13,1 ± 2,0	9,8 ± 2,1	0,047
IMC (kg/m ²)	22,7 ± 5,1	22,8 ± 4,2	0,030
Parâmetros da TC quantitativa			
VPT (L)	3,28 ± 0,82	3,64 ± 0,42	< 0,001
%AA (%)	9,68 ± 3,25	23,84 ± 6,73	< 0,001
DPM (HU)	-666,8 ± 19,5	-734,9 ± 28,0	< 0,001
EPB (mm)	0,47 ± 0,15	1,46 ± 0,22	< 0,001
%EPB (%)	51,68 ± 6,08	74,11 ± 3,90	< 0,001
Análise TC semiquantitativa			
Escore EPB	2,4 ± 1,7	20,1 ± 5,5	< 0,001
Escore AA	0,4 ± 0,7	3,9 ± 1,6	< 0,001
Função pulmonar			
VF (%)	-	104,1 ± 15,9	-
VEF ₁ (%)	-	99,2 ± 16,7	-
VEF ₁ /CVF (%)	-	88,8 ± 2,1	-
FEF _{25/75} (%)	-	92,5 ± 8,7	-
Classificação escarro, no (%)			
Eosinofílico	-	4 (28,6)	-
Neutrofílico	-	4 (28,6)	-
Paucigranulocítico	-	3 (21,4)	-
Misto	-	3 (21,4)	-
Nível sérico IgE (IU/mL)	-	802,2 ± 576,5	-
Hospitalização prévia por asma (%)	-	9 (60)	-

Nota. - Dados correspondem a médias e desvios padrões.

%EPB = porcentagem de espessamento de paredes brônquicas; %AA = índice de aprisionamento aéreo; AA = aprisionamento aéreo; CVF = capacidade vital forçada; DPM = densidade pulmonar média; EPB = espessamento de paredes brônquicas; FEF_{25/75} = fluxo expiratório forçado entre 25 e 75%; TC = tomografia computadorizada; VEF₁ = volume expiratório forçado em 1 segundo; VPT = volume pulmonar total.

ANEXO 1.2 – TABELA 2

Tabela 2. Parâmetros de imagem e de função pulmonar de pacientes com história de hospitalização prévia por asma

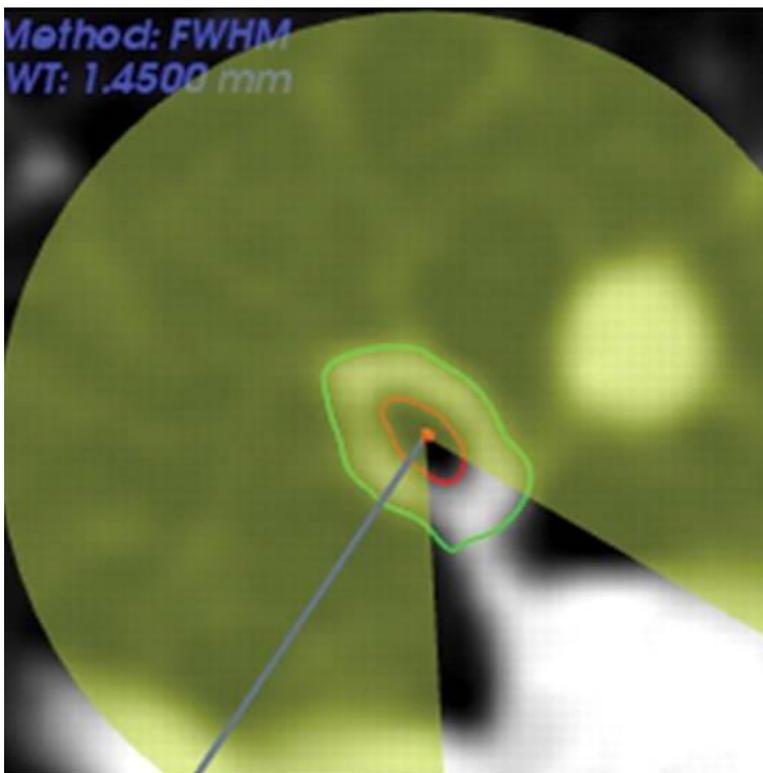
Variáveis	Hospitalização (n = 9)	Controles (n = 6)	P-valor
Parâmetros da TC quantitativa			
%AA (%)	29,0 ± 4,6	19,1 ± 5,0	0,003
DPM (HU)	-740,1 ± 30,0	-726,1 ± 22,3	0,322
EPB (mm)	1,47 ± 0,23	1,43 ± 0,12	0,643
%EPB (%)	73,7 ± 3,6	73,8 ± 4,0	0,937
Função pulmonar			
CVF (%)	94,2 ± 14,4	114,7 ± 12,0	0,011
VEF ₁ (%)	89,1 ± 15,0	110,9 ± 12,8	0,011
FEF _{25/75} (%)	90,0 ± 12,1	96,1 ± 2,6	0,175

Nota. - Dados correspondem a médias e desvios padrões.

%EPB = porcentagem de espessamento de paredes brônquicas; %AA = índice de aprisionamento aéreo; CVF = capacidade vital forçada; DPM = densidade pulmonar média; EPB = espessamento de paredes brônquicas; FEF_{25/75} = fluxo expiratório forçado entre 25 e 75%; TC = tomografia computadorizada; VEF₁ = volume expiratório forçado em 1 segundo.

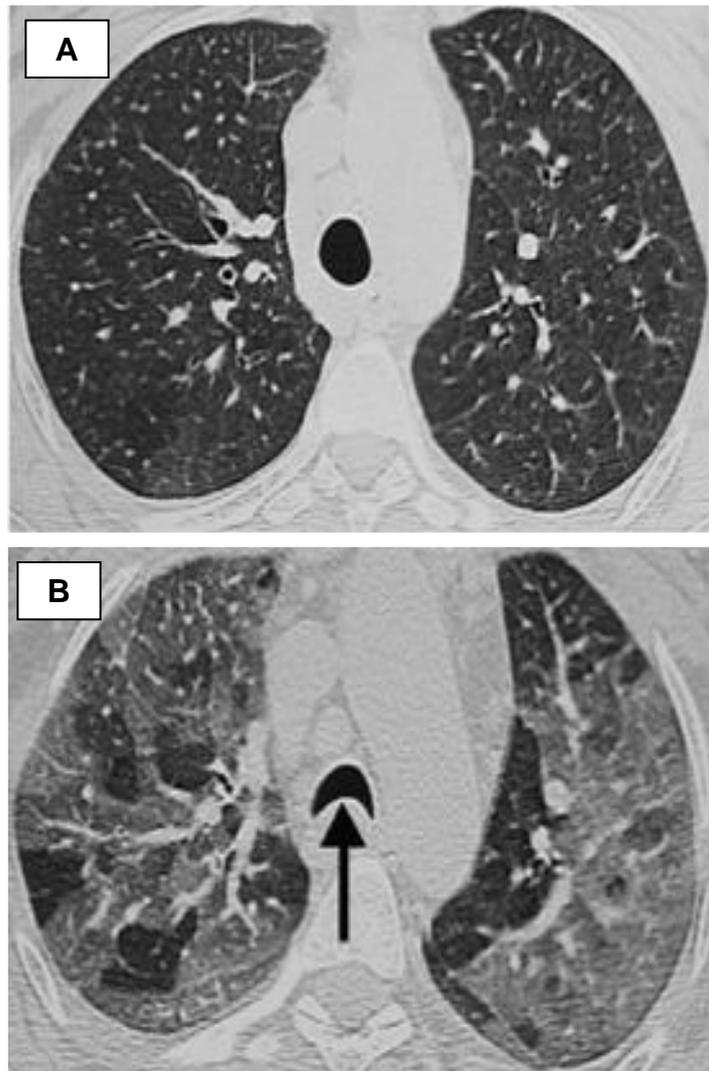
ANEXO 2 – FIGURAS**ANEXO 2.1 – FIGURA 1**

Figura 1. Ilustração de medida da espessura de paredes brônquicas utilizando o software *Airway Inspector* de imagens de tomografia computadorizada de uma menina, 11 anos, com asma de difícil controle. A análise quantitativa demonstrou um espessamento de paredes brônquicas de 1,45 mm e uma porcentagem de espessamento de paredes brônquicas de 75%.



ANEXO 2.2 – FIGURA 2

Figura 2. Imagens de tomografia computadorizada de uma menina de 12 anos com asma de difícil controle obtidas em inspiração (a) e expiração (b) demonstrando espessamento de paredes brônquicas (flechas). A análise quantitativa demonstrou uma média de espessamento de paredes brônquicas de 1,46 mm e um índice de aprisionamento aéreo de 23%. O escore de espessamento de paredes brônquicas foi de 20 pontos e o escore de aprisionamento aéreo foi de 5.



ANEXO 3 - APROVAÇÃO DO SIPESQ**SIPESQ**
Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 8752

Porto Alegre, 11 de julho de 2018.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "ACHADOS DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ASMA GRAVE". Este projeto necessita da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da ESCOLA DE MEDICINA

ANEXO 4 – PARECER DO CEP

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ACHADOS DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ASMA GRAVE

Pesquisador: Bruno Hochhegger

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 94794418.0.0000.5336

Instituição Proponente: UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.807.533

Apresentação do Projeto:

Introdução: A asma é a doença respiratória crônica mais comum do mundo, ocasionando inúmeras mortes todo o ano. A maioria dos pacientes asmáticos respondem a corticoesteróides inalatórios, excetuando-se um pequeno grupo, os portadores de asma grave, os quais geram altos custos com tratamento, maior número de hospitalizações e maior taxa de mortalidade. Há vários estudos sendo feitos para tentar qualificar e quantificar a

asma. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) apresenta achados que podem ser correlacionados com dados de testes de função

pulmonar e assim prever critérios de gravidade. Estes estudos são largamente publicados em adultos,

entretando em pacientes pediátricos ainda são controversos. **Objetivos:** O objetivo do estudo será comparar

parâmetros quantitativos e visuais da TCAR com dados de testes de função respiratória, demonstrando

assim, se existem critérios tomográficos que possam identificar os pacientes pediátricos com asma

grave. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo, com análise de dados de pacientes pediátricos de 5 a 17

anos de uma instituição entre 2014 e 2017. Os pacientes selecionados tinham asma resistente a

corticoesteróides inalatórios e diagnóstico de asma grave feito por uma equipe multidisciplinar. No grupo

controle, serão excluídos pacientes com histórico de doença pulmonar. **Resultados esperados:** É esperado

que os pacientes pediátricos com asma

grave apresentem sinais de remodelamento de via aérea e aprisionamento aéreo nas imagens de TCAR em

comparação ao grupo controle, e que os critérios utilizados para quantificar estes

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

Bairro: Partenon **CEP:** 91.519-900

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

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



Continuação do Parecer: 2.807.533

achados tenham boa correlação com os dados dos testes de função respiratória, como já visto em estudos com adultos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo do estudo será demonstrar achados tomográficos que possam ser usados como critérios para gravidade de asma em crianças.

Objetivo Secundário:

Utilizar os dados de tomografia que indiquem gravidade da asma para otimizar o tratamento, reduzir o número de internações e a taxa de mortalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo apresenta riscos mínimos a saúde dos envolvidos, já que se trata de revisão de prontuários.

Benefícios:

O estudo poderá beneficiar os pacientes envolvidos e as pessoas com o mesmo grau de severidade da doença em estudo, já que analisa uma nova possibilidade de diagnóstico precoce não invasiva e assim, consequentemente, reduzindo a morbidade e mortalidade por ela causadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão de acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e a Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	03/08/2018		Aceito

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
 Bairro: Partenon CEP: 91.519-900
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3346 E-mail: cep@puccs.br

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



Continuação do Parecer: 2.807.533

Básicas do Projeto	ETO_1179514.pdf	13:50:57		Aceito
Outros	CartaRespostaCEPThiago.doc	03/08/2018 13:50:40	Bruno Hochegger	Aceito
Outros	LinkCurriculoLattes.pdf	17/07/2018 08:12:51	Bruno Hochegger	Aceito
Outros	ApresentacaoCEP.pdf	17/07/2018 08:12:11	Bruno Hochegger	Aceito
Outros	Chefedoservico.pdf	17/07/2018 08:11:58	Bruno Hochegger	Aceito
Parecer Anterior	DocumentoUnificadoThiago.pdf	17/07/2018 08:10:51	Bruno Hochegger	Aceito
Parecer Anterior	CartadeAprovacaoCC.pdf	17/07/2018 08:10:37	Bruno Hochegger	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	17/07/2018 08:10:21	Bruno Hochegger	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	17/07/2018 08:10:06	Bruno Hochegger	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOTHIAGOatualizado.pdf	17/07/2018 08:09:45	Bruno Hochegger	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto1707.pdf	17/07/2018 08:06:16	Bruno Hochegger	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 08 de Agosto de 2018

Assinado por:

Paulo Vinicius Sporleder de Souza
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon CEP: 91.519-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3346 E-mail: cep@pucrs.br

APÊNDICE

APÊNDICE 1- ARTIGO ORIGINAL

Journal of Thoracic Imaging
High-resolution CT pulmonary findings in children with severe asthma
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	High-resolution CT pulmonary findings in children with severe asthma
Article Type:	Original Study
Section/Category:	Pulmonary/thoracic
Keywords:	asthma; children; quantitative computed tomography; pulmonary function tests.
Corresponding Author:	Bruno Hochhegger Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul Porto alegre, Rio grande do sul BRAZIL
Corresponding Author's Institution:	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Order of Authors:	Thiago Krieger Bento da Silva, MD Matheus Zanon Stephan Altmayer Guilherme Watts, PhD Renato Stein, MD, PhD Paulo Marcio Pirez, MD, PhD Bruno Hochhegger, MD, PhD
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	<p>Purpose: To compare quantitative CT parameters between children with severe asthma and healthy subjects, correlating to their clinical features.</p> <p>Materials and methods: We retrospectively analyzed CT data from 19 school-aged children (5-17 years) with severe asthma and 19 age-matched controls with pectus excavatum. The following CT parameters were evaluated: total lung volume (TLV), mean lung density (MLD), CT air trapping index (ATI%), airway wall thickness (AWT), and percentage of airway wall thickness (AWT%). CT data were correlated to the following clinical parameters: forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), forced expiratory flow at 25-75% (FEF 25-75%), FEV1/FVC ratio, sputum and bronchoalveolar lavage analysis, serum IgE levels, and previous hospitalizations due to asthma.</p> <p>Results: Asthmatic patients (vs. controls) presented higher mean values of ATI% (23.8±8.7% vs. 9.7±3.2%), AWT (1.48±0.32mm vs. 0.47±0.15mm), and AWT% (74.1±3.9% vs. 51.7±8.1%), and a lower MLD (-735 ± 38 HU vs. -888±19 HU). Mean ATI% was 29.0 ± 4.7% in subjects with previous hospitalization and 19.2 ± 5.0% in those with no prior hospitalization (p<0.001). ATI% presented a very strong negative correlation with FVC (r=-0.833, p<0.001) and FEV1 (r=-0.841, p<0.001) and a moderate correlation with FEF 25-75% (r=-0.608, p=0.007). ATI% correlation with FEV1/FVC ratio and serum IgE was non-significantly weak (r=-0.184, and r=-0.383).</p> <p>Conclusions: Children with severe asthma have differences in quantitative chest CT parameters compared to healthy controls, which correlate pulmonary function tests and previous hospitalizations due to asthma.</p>
Suggested Reviewers:	
Opposed Reviewers:	



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