

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

DANIELE SCHIWE WEHRMANN

AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DO QUESTIONÁRIO *GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA* (GINA) PARA DETECÇÃO DE ASMA INDUZIDA PELO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM ASMA

Porto Alegre
2019

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

DANIELE SCHIWE WEHRMANN

Avaliação do desempenho diagnóstico do questionário *Global Initiative for Asthma* (GINA) para detecção de asma induzida pelo exercício em pacientes com asma

Porto Alegre

2019

DANIELE SCHIWE WEHRMANN

Avaliação do desempenho diagnóstico do questionário *Global Initiative for Asthma* (GINA) para detecção de asma induzida pelo exercício em pacientes com asma

Dissertação de Mestrado apresentada à Escola de Medicina da PUCRS para obtenção de título de Mestre em Saúde da Criança

Orientador: Márcio Vinícius Fagundes Donadio

Porto Alegre
2019

Ficha Catalográfica

W414a Wehrmann, Daniele Schiwe

Avaliação do desempenho diagnóstico do questionário Global Initiative for Asthma (GINA) para detecção de asma induzida pelo exercício em pacientes com asma / Daniele Schiwe Wehrmann . – 2019.

76 f.

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

Orientador: Prof. Dr. Márcio Vinícius Fagundes Donadio.

Co-orientador: Prof. Dr. João Paulo Heinzmann-Filho.

1. Asma. 2. Testes de função respiratória. 3. Asma induzida pelo exercício. 4. Atividade física. 5. Pediatria. I. Donadio, Márcio Vinícius Fagundes. II. Heinzmann-Filho, João Paulo. 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

DANIELE SCHIWE WEHRMANN

Avaliação do desempenho diagnóstico do questionário *Global Initiative for Asthma* (GINA) para detecção de asma induzida pelo exercício em pacientes com asma

Dissertação de Mestrado apresentada à Escola de Medicina da PUCRS para obtenção de título de Mestre em Saúde da Criança

Aprovada em: 1º de Março de 2019.

Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Prof. Dr. Cristian Roncada

Prof. Dra. Fernanda Maria Vendrusculo

Porto Alegre
2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por todas as oportunidades, conquistas e experiências obtidas no decorrer de minha formação.

Ao meu marido, Jônatas Wehrmann pelo apoio, compreensão, dedicação e muito amor nessa fase importante da minha vida.

À minha família, em especial meus pais Egon Schiwe e Marisa Vissotto Schiwe por tudo que sempre me ensinaram, por sempre depositarem confiança e estímulo em meus estudos.

Ao meu orientador, Dr. Márcio Vinícius Fagundes Donadio pelo exemplo de dedicação profissional. Obrigada pela confiança, pelos valiosos conhecimentos transmitidos e, principalmente por acreditar no meu trabalho e crescimento profissional. Gostaria de agradecer pelo privilégio de poder conviver com uma pessoa tão generosa, dedicada e eficiente.

Ao meu co-orientador, Dr. João Paulo Heinzmann-Filho, pelo apoio e ajuda durante a execução deste trabalho, pela paciência e amizade. Agradeço pelos ensinamentos e orientações.

Ao programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança e Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, pela disponibilidade de obtenção de título.

Ao Laboratório de Atividade Física em Pediatria (Lab 27) e Laboratório de Fisiologia Respiratória (Lab 21) pela ajuda e companheirismo na busca de conhecimentos. Um agradecimento especial à Giovana Santos, pela ajuda no recrutamento dos pacientes.

Por fim, quero agradecer todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para o cumprimento de mais esta etapa importante em minha vida.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A asma induzida pelo exercício (AIE) é definida como uma obstrução transitória das vias aéreas durante e após o exercício, podendo ser evidenciada pela queda no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). Embora vários instrumentos tenham sido criados e testados para detectar a AIE, a maioria possui baixo poder diagnóstico. Nesse sentido, considerando a ampla utilização da *Global Initiative for Asthma* (GINA) na prática clínica e que o mesmo possui uma questão específica de atividade física, torna-se relevante a avaliação do seu desempenho na detecção de AIE.

OBJETIVO: Avaliar o desempenho diagnóstico da questão relacionada à atividade física do GINA na detecção de AIE em crianças e adolescentes com asma.

MÉTODOS: Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal, realizado no Laboratório de Atividade Física em Pediatria. Foram incluídas crianças e adolescentes (6 e 18 anos) com diagnóstico clínico de asma. Excluiu-se pacientes com sinais de exacerbação pulmonar e aqueles que apresentassem limitações motoras. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com a classificação da gravidade: asma leve/moderada (ALM) e asma grave resistente à terapia (AGRT). Tanto a avaliação da gravidade como do controle da doença seguiram os critérios da GINA. Dados antropométricos e clínicos foram coletados. Além disso, foi avaliada a função pulmonar e realizado o teste de broncoprovocação induzida por exercício (BIE). O teste de BIE foi realizado em uma esteira, com aumentos de velocidade e inclinação, de acordo com recomendações internacionais. Utilizou-se a quarta questão do GINA (Alguma limitação de atividade física por asma?) para avaliar o poder diagnóstico do instrumento. Para fins estatísticos, as comparações foram realizadas pelo teste t de *Student* e pelo teste de qui-quadrado de *Pearson*. A análise do desempenho diagnóstico da questão específica do questionário da GINA para a detecção da BIE foi avaliada pela curva ROC. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todos os pais e/ou responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e os participantes o termo de assentimento do estudo.

RESULTADOS: Foram avaliados 40 pacientes, sendo 17 do grupo ALM e 23 do grupo AGRT. A média de idade foi de 11,25 anos, com o VEF₁ (score-z) de 0,33 e 32,5% classificados como doença não controlada. Destes, 19 (47,5%) apresentaram queda do

VEF₁ no teste de BIE, sendo 13 (56,5%) do grupo AGRT e 6 (35,2%) no grupo ALM. Houve uma frequência de AIE significativamente maior ($p=0,05$) nos sujeitos com VEF₁ mais baixo (score-z <-1,0) em comparação aos que apresentaram score-z >-1,0. No entanto, não houve diferenças significativas na frequência de BIE quando avaliada a influência da gravidade e do controle da doença. Da mesma forma, não foi encontrada associação da questão 4 da GINA com os resultados da AIE ($p>0,05$). A sensibilidade encontrada foi de 57,9% e a especificidade de 57,1% ($n=40$). A área sob a curva ROC não demonstrou um poder discriminativo da quarta questão do GINA para a detecção de AIE em crianças e adolescentes com asma ($p=0,35$).

CONCLUSÃO: Os resultados do presente estudo demonstraram que a quarta questão do questionário da GINA (atividade física) possui um poder diagnóstico insuficiente do ponto de vista clínico para a detecção de AIE em crianças e adolescentes com asma (ALM e AGRT). Desta forma, recomenda-se que a avaliação da AIE seja ainda realizada pelo teste de broncoprovocação induzida por exercício, evitando assim, subestimativas e/ou superestimativas nos resultados da avaliação.

Palavras-chaves: Asma; Testes de função respiratória; Asma induzida pelo exercício; Atividade física; Pediatria.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Exercise-induced asthma (EIA) is defined as transient airway obstruction during and after exercise and may be evidenced by a decrease in forced expiratory volume in the first second (FEV₁). Although several instruments have been designed and tested to detect EIA, most have low diagnostic power. Thus, considering the wide use of the Global Initiative for Asthma (GINA) in clinical practice and that it has a specific question for physical activity, it is relevant to evaluate its performance in the detection of EIA.

OBJECTIVES: To evaluate the diagnostic performance of the physical activity related question of GINA in the detection of EIA in children and adolescents with asthma.

METHODS: This is a cross-sectional, observational, study performed in the Laboratory of Pediatric Physical Activity. Children and adolescents (6 to 18 years old) with clinical diagnosis of asthma were included. Patients with signs of pulmonary exacerbation and those with motor limitations were excluded. Patients were divided into 2 groups according to severity classification: mild/moderate asthma (MMA) and severe therapy-resistant asthma (STRA). Both the assessment of severity and disease control followed GINA criteria. Anthropometric and clinical data were collected. In addition, pulmonary function was evaluated and the exercise-induced bronchoprovocation test (EIB) was performed. The EIB test was performed on a treadmill, with increases in speed and inclination, in accordance with international recommendations. We have used the fourth question of GINA (Any activity limitation due to asthma?) to evaluate the diagnostic power of the instrument. For statistical purposes, the comparisons were performed using the Student t test and the Pearson's chi-square test. The analysis of the diagnostic performance of the GINA questionnaire specific question for the detection of EIB was evaluated using the ROC curve. The study was approved by the Research Ethics Committee and all parents and/or guardians signed a free and informed consent form and the participants the study assent term.

RESULTS: We have evaluated 40 patients, 17 of the MMA group and 23 of the STRA group. The mean age was 11.25 years, with a FEV₁ (z-score) of 0.33 and 32.5% classified as uncontrolled disease. Of these, 19 (47.5%) presented a decrease in FEV₁ in the EIB test, 13 (56.5%) in the STRA group and 6 (35.2%) in the MMA group. There was a significantly higher EIA frequency (p=0.05) in subjects with lower FEV₁ (z-score <-1.0)

compared to those with z-score >-1.0 . However, there were no significant differences in the frequency of EIB when evaluating the influence of disease severity and control. Likewise, no association of question 4 of GINA was found with the EIA results ($p>0.05$). The sensitivity found was 57.9% and the specificity was 57.1% ($n=40$). The area under the ROC curve did not demonstrate a discriminative power of the fourth GINA question for the detection of EIA in children and adolescents with asthma ($p=0.35$).

CONCLUSION: The results of the present study demonstrated that the fourth question of the GINA questionnaire (physical activity) has a clinically insufficient diagnostic power for the detection of EIA in children and adolescents with asthma (MMA and STRA). Thus, it is recommended that the evaluation of EIA to be performed by the EIB test, avoiding underestimation and/or overestimation resulting from this evaluation.

Keywords: Asthma, Respiratory function tests, Exercise-induced asthma, Physical activity, Pediatrics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do estudo.....	39
---	----

ARTIGO ORIGINAL

Figura 1 – Associação da resposta da 4 questão (atividade física) da GINA e broncoprovocação induzida pelo exercício.....	72
--	----

Figura 2 – Curva ROC para a questão 4 (atividade física) do questionário GINA na identificação de pacientes com asma induzida por exercício (AIE). Área abaixo da curva= 0,58 (95% CI: 0,40-0,76); p=0,351.....	73
--	----

Figura 3 – Associação da frequência de broncoespasmo induzido por exercício (BIE) com a gravidade da doença (A), a função pulmonar – VEF ₁ maior ou menor que escorez de -1 (B) e com o nível de controle da doença (C). Nível de significância se refere ao teste de qui-quadrado.....	74
---	----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1. Caracterização da amostra do estudo.....75

Tabela 2. Dados do questionário *Global Initiative for Asthma* (GINA) e teste de broncoprovocação induzida pelo exercício.....76

LISTA DE ABREVIATURAS

ACT *Asma Control Test*

AIE asma induzida pelo exercício
AGRT asma grave resistente à terapia
ALM asma leve e moderada
AMP adenosina 5'-monofosfato
ATS *American Thoracic Society*
BIE broncoconstrição induzida pelo exercício
CVF capacidade vital forçada
DATASUS Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
ERRS sintomas respiratórios relacionados ao exercício
EVA escala visual analógica
FEF_{25-75%} fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada
FeNo fração exalada de óxido nítrico
GAD distúrbio de ansiedade generalizada
GINA *Global Initiative for Asthma*
IMC índice de massa corpórea
ISAAC *International Study for Asthma and Allergies in Childhood*
IgE imunoglobulina E
NIOX analisador de quimiluminescência
OMS Organização Mundial da Saúde
PC20 concentração de metacolina provocadora de queda de 20% do VEF₁
SUS Sistema Único de Saúde
TA termo de assentimento
TCLE termo de consentimento livre e esclarecido
TOF técnica de oscilação forçada
VEF₁ volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF₁/CVF índice de *tiffeneau*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
---	-----------------	----

2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1	ASMA.....	19
2.1.1	Definição	19
2.1.2	Epidemiologia.....	19
2.1.3	Hospitalizações e custos de saúde	20
2.1.4	Diagnóstico da doença.....	20
2.1.5	Severidade da doença	22
2.1.6	Fatores desencadeantes.....	23
2.1.7	Brocoprovocação induzida pelo exercício (BIE).....	26
2.1.8	Avaliação da BIE.....	28
2.1.9	Uso de questionários em jovens sem doenças respiratórias	28
2.1.10	Uso de questionários em jovens asmáticos	29
2.1.11	Medidas de acompanhamento	31
3	JUSTIFICATIVA.....	34
4	OBJETIVOS.....	35
4.1	OBJETIVO GERAL	35
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
5	HIPÓTESE.....	36
6	MÉTODOS.....	37
6.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	37
6.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	37
6.2.1	Critérios de inclusão.....	37
6.2.2	Critérios de exclusão.....	37
6.3	DESENHO DO ESTUDO	37
6.4	QUESTIONÁRIO DO <i>GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA</i> (GINA)	38
6.5	TESTE DE BRONCOPROVOCAÇÃO INDUZIDO PELO EXERCÍCIO	39
6.6	CÁLCULO AMOSTRAL	40
6.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
6.8	ASPECTOS ÉTICOS	41

7	CONCLUSÕES.....	41
8	REFERÊNCIAS	43
	ANEXO	48
	ANEXO 1 – APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA.....	49
	ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO CEP	50
	APÊNDICE.....	54
	APÊNDICE 1 – ARTIGO ORIGINAL.....	55

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, sendo caracterizada por hiperresponsividade crônica e limitação variável do fluxo aéreo (1). Caracteriza-se clinicamente pela presença de dispneia, opressão torácica, tosse crônica e seca, durante o dia ou nos períodos noturnos (2). Acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, com mais de 250.000 óbitos por ano (3). No Brasil, estima-se que existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos (4). Anualmente, ocorrem cerca de 350.000 hospitalizações por asma no Brasil, constituindo-se a quarta causa de internação pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (1).

Os sinais e sintomas da doença podem ser desencadeados por vários fatores, incluindo aspectos ambientais (poluição atmosférica e alérgenos), infecções virais, algumas medicações e a prática de atividade física. Esses fatores são determinantes para o surgimento de exacerbação da doença e eventualmente algumas subclassificações. Dentre essas classificações, podem-se citar a asma ocupacional, induzida por aspirina e a asma induzida por exercício. A asma ocupacional está relacionada à exposição a alérgenos no local de trabalho e a asma induzida pela aspirina pode ser atribuída à hipersensibilidade a aspirina e a outros anti-inflamatórios não hormonais. Já a AIE é definida como obstrução transitória das vias aéreas durante ou após o exercício, podendo ser evidenciada objetivamente pela queda no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), associado com os sinais/sintomas indicativos da doença (5).

A prática de exercício físico pode representar um fator de risco para o desencadeamento de obstrução brônquica em asmáticos. Geralmente, a crise asmática inicia de dois a quatro minutos após o exercício, com picos de cinco a dez minutos e desaparece em torno de 20 a 40 minutos (5, 6). Aproximadamente 40 a 60% dos indivíduos com asma desenvolvem AIE e cerca de 5 a 20% de sujeitos saudáveis podem ter broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) (7). Como sinais indicativos da AIE, os indivíduos costumam apresentar manifestações clínicas da doença, incluindo tosse, dispneia e sibilos durante ou após a prática da atividade física. O mecanismo de

obstrução ainda não está totalmente esclarecido, mas parece estar ligado a um aumento na ventilação minuto, exigindo maior taxa de transferência de calor e vapor de água das paredes das vias aéreas (6). Assim, a AIE pode ocorrer por dois mecanismos: osmótico e térmico. O osmótico considera que a desidratação das vias aéreas estimulada pela inalação de ar seco durante o exercício aumenta a osmolaridade dos líquidos periciliares, liberando mediadores químicos que aumentam a contração da musculatura brônquica, causando a obstrução brônquica. Já o mecanismo térmico considera que a AIE é causada pelo resfriamento nas vias aéreas e reaquecimento pós-exercício, causando uma hiperemia reativa da vasculatura brônquica e edema na parede das vias aéreas (5).

Embora vários estudos (8-13) tenham testado questionários para detectar o AIE em asmáticos, esses instrumentos parecem apresentar baixa/moderada sensibilidade (13-71%) e especificidade (47-70,7%) para o diagnóstico da AIE em crianças e adolescentes. Tais achados estão de acordo com uma revisão de literatura recente (14) que relatou que nenhum instrumento desenvolvido até o momento apresenta adequado poder diagnóstico para a detecção da AIE na faixa etária pediátrica. Na prática clínica, instrumentos com baixa sensibilidade para o diagnóstico da doença implicam em subdiagnósticos, causando ao paciente o risco de desenvolver broncoespasmo durante a atividade física inadvertidamente. Por outro lado, questionários pouco específicos tendem ao superdiagnóstico, ocasionando, por exemplo, terapia inadequada ao paciente. Desta forma, as ferramentas disponíveis até o presente parecem possuir pouco poder preditivo.

Atualmente, existem dois instrumentos mundialmente utilizados para avaliação do controle da doença, os quais contemplam questões relacionadas à asma e a atividade física: o *Asthma Control Test* (ACT) e o *Global Initiative for Asthma* (GINA). Ambos os métodos são instrumentos simples, de fácil aplicabilidade e bom entendimento por parte dos participantes e/ou pais e responsáveis. Esses instrumentos avaliam alguns parâmetros clínicos e pulmonares através de questões objetivas, abordando os sujeitos e/ou pais em relação aos períodos antecedentes a entrevista, e classificando-os em asma controlada, parcialmente controlada ou não controlada. No entanto, a versão do ACT para maiores de 12 anos não apresenta a avaliação da asma relacionada à prática da atividade física, o que prejudica sua utilização na predição da AIE nessa faixa etária.

Nesse sentido, o questionário da GINA é um instrumento amplamente utilizado na rotina ambulatorial para avaliação do controle da doença e pode ser aplicado para toda faixa etária pediátrica. Considerando que esse instrumento contempla uma questão específica sobre asma relacionada à atividade física, essa ferramenta acaba sendo utilizada como uma alternativa para estimar a presença de AIE. No entanto, vários estudos testaram questionários com o objetivo de detectar a AIE e esses instrumentos apresentaram baixa/moderada sensibilidade/especificidade. Assim, essa dissertação apresenta um artigo original que testou a hipótese de que a utilização dessa pergunta da GINA apresenta um baixo poder diagnóstico para a detecção de BIE em pacientes asmáticos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ASMA

2.1.1 Definição

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, caracterizada pela obstrução parcial e/ou totalmente reversível das vias aéreas. É definida pela história de sintomas respiratórios como sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, principalmente à noite e/ou no início da manhã (3).

2.1.2 Epidemiologia

A asma é a doença crônica mais comum na faixa etária pediátrica, sendo considerada uma das maiores causas de internações no mundo. De acordo com a OMS, 300 milhões de pessoas no mundo são portadoras da asma, com importante comprometimento na qualidade de vida. O índice de mortalidade mundial encontra-se em torno de 250.000 pessoa/ano (3, 16).

Um estudo multicêntrico (*International Study for Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC*) apontou que a prevalência média mundial da doença é de 11,6% entre escolares (6-7 anos), oscilando entre 2,4 e 37,6%. Já entre os adolescentes (13-14 anos), a prevalência média foi de 13,7% e oscilou entre 1,5 e 32,6%. No Brasil, os índices ainda permanecem elevados e ao redor de 20% para as duas faixas etárias (17, 18).

Em relação à gravidade da doença, 5-10% dos asmáticos apresentam um quadro de asma grave. A falta de controle da asma em muitos pacientes e a dificuldade de acesso ao tratamento são importantes fatores para os índices de morbimortalidade, o que acaba causando impacto deletério no cotidiano familiar (19).

2.1.3 Hospitalizações e custos de saúde

A asma é um problema de saúde global e apresenta elevados custos para as famílias e sociedade. Recentemente, um estudo (20) demonstrou que no Brasil cada paciente tem custo de aproximadamente US\$ 733,00 por ano em relação às hospitalizações e medicamentos. Esse elevado custo, segundo pesquisa realizada (21), impactou o sistema público de saúde com mais de US\$ 170 milhões no período de 2008 a 2013. Ainda, anualmente, ocorrem cerca de 350.000 hospitalizações por asma no Brasil, constituindo-se a quarta causa de internação pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (21).

Um estudo recente avaliou o impacto da provisão de medicamentos gratuitos (salbutamol) sobre as internações hospitalares de asma no Brasil, utilizando-se uma base de dados nacional (DATASUS). As taxas de internações diminuíram significativamente de 90,09/100.000 para 59,85/100.000, quando foi comparado o período pré e pós-provisão de medicamentos. Além disso, a incidência anual de admissões demonstrou uma diminuição importante (Ano: 2002 vs. Ano: 2005; Δ : 33,57%) (22). Dados atuais (23) também evidenciaram que a doença está entre as cinco mais caras para essa população. O estudo mostrou que mais de 12 milhões de crianças geraram despesas para o tratamento de asma. O gasto anual chegou a 8,3 bilhões, sendo a despesa média foi de 690 dólares por criança.

2.1.4 Diagnóstico da doença

O diagnóstico da asma deve ser baseado na história familiar, no exame clínico, nas provas de função pulmonar e na avaliação de alergias (24). De acordo com os consensos internacionais sobre a asma, a doença deve ser avaliada quanto à frequência dos sintomas, tolerância aos exercícios, sintomas noturnos, necessidade de β 2-agonista de alívio e função pulmonar (25).

O diagnóstico clínico da asma é sugerido por um ou mais sintomas, incluindo dispneia, tosse crônica, sibilância, opressão torácica e/ou aperto no peito, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã. As manifestações que sugerem o diagnóstico de asma são a variabilidade dos sintomas, o desencadeamento de sintomas por irritantes inespecíficos, a piora dos sintomas à noite e a melhora com o uso de medicações de resgate (4). Somando-se a isso, alguns estudos (26, 27) sugerem que o histórico familiar de doenças alérgicas está associado a um aumento do risco de asma, sugerindo que os fatores genéticos desempenham um papel central no desenvolvimento da asma.

As medidas de função pulmonar fornecem a avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade, além de confirmar o diagnóstico de asma (28, 29). Através da espirometria é possível documentar a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo e monitorar o curso da doença. As variáveis investigadas são o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), capacidade vital forçada (CVF), Índice de Tiffeneau (VEF_1/CVF) e Fluxo Expiratório Forçado (FEF_{25-75}). De acordo com os valores de VEF_1 encontrados, é possível classificar o grau de obstrução em obstrução leve (60-80%), moderada (40-60%) e grave (<40%) (30).

Várias pesquisas em asma (16, 28, 29) mostram que a espirometria é o teste que melhor detecta a doença em crianças e adolescentes. Um estudo recente (28) avaliou a associação entre os valores da fração exalada de óxido nítrico (FeNO), VEF_1 e o grau de controle de asma em crianças e adolescentes. Os resultados demonstraram associação entre os valores de VEF_1 e o grau de controle da asma (GINA). Por outro lado, não foi encontrada associação entre os valores de VEF_1 e os níveis de FeNO. A correlação observada entre o GINA e o VEF_1 reforça a importância da espirometria no acompanhamento desses pacientes.

Em um estudo longitudinal (31), observou-se uma associação inversa significativa entre os níveis séricos de IgE total e VEF_1/CVF . Os autores sugeriram que níveis mais

elevados de IgE indicavam a presença de um processo de doença que poderia envolver inflamação e outros mecanismos relacionados à produção de IgE, o que poderia reduzir a função pulmonar com o tempo. Outra pesquisa (29) comparou o valor da espirometria e técnica de oscilação forçada (TOF) em relação ao diagnóstico de asma e controle da doença. Os resultados demonstraram que as medidas de função pulmonar pela TOF foram igualmente informativas em comparação às medidas de espirometria ao discriminar indivíduos asmáticos e saudáveis.

Já se sabe que a asma é uma doença complexa caracterizada por inflamação nas vias aéreas. Esta inflamação pode ser desencadeada por alérgenos (na asma atópica) ou irritantes não-alérgicos (asma não atópica), mas na maioria dos pacientes, fatores alérgicos e não-alérgicos contribuem para a apresentação clínica da doença (32). Um estudo recente (33) teve como objetivo determinar a frequência de asma alérgica e a sensibilização aeroalérgica causal comum entre 105 pacientes com asma brônquica. Foi realizado o teste cutâneo para 18 aeroalérgenos e mensurado o nível sérico total de imunoglobulina E. Os resultados demonstraram uma prevalência de asma alérgica elevada (56,2%), sendo que os pacientes com imunoglobulina E total aumentada tiveram mais chance de desenvolver asma alérgica, quando comparados aqueles com imunoglobulina E normal.

A Imunoglobulina E (IgE) é um anticorpo presente no soro sanguíneo em baixas concentrações. A elevação dos níveis séricos de IgE (marcador de inflamação alérgica e atópica), contribui para a asma e é considerada um forte preditor do desenvolvimento da doença. Estudos anteriores (34, 35), mostraram que altos níveis séricos de IgE estão associados a frequência mais alta de sintomas em indivíduos atópicos com asma ou rinite. Outro estudo (36) investigou o papel de *Ascaris* e a sensibilização de componentes alergênicos purificados em indicadores de gravidade da asma em pacientes que vivem em uma cidade tropical. O estudo demonstrou que a sensibilização de IgE a *Acaris* e as tropomiosinas reativas cruzadas foram associadas a indicadores clínicos de gravidade da doença.

2.1.5 Severidade da doença

O *Global Initiative for Asthma* (GINA) recomenda a classificação dos casos de asma em quatro níveis de gravidade clínica (intermitente, leve, moderada ou grave), baseando-se na frequência dos sintomas (dispneia sibilante e/ou tosse) e na função pulmonar (VEF₁). No entanto, é importante ressaltar que a severidade da asma envolve tanto a gravidade da doença, como a capacidade de resposta ao tratamento. Assim, é recomendado classificar a asma também pelo nível de controle da doença, podendo ser dividida em asma controlada, parcialmente controlada ou não controlada (25).

Os pacientes considerados asmáticos intermitentes devem apresentar 1 a 3 exacerbações de asma nos últimos 12 meses, sintomas ≤ 1 vez por semana, despertar noturno < 2 vezes por mês e atividades diárias não prejudicadas. Já os asmáticos leves, deveriam ter 4 a 12 exacerbações de asma nos últimos 12 meses, sintomas várias vezes na semana, no máximo 1 crise por dia, despertar noturno ≥ 2 vezes no mês e atividades diárias às vezes estão prejudicadas (25). Aqueles sujeitos com mais que 12 exacerbações de asma nos últimos 12 meses, sintomas todos os dias da semana, mas com períodos de melhora, despertar noturno 1 a 2 vezes por semana e atividades diárias às vezes prejudicadas, são classificados com doença moderada. Além disso, temos os asmáticos graves, também conhecidos como asma grave resistente à terapia (AGRT), que são um grupo de pacientes que permanece com a doença não controlada, mesmo com altas doses de corticóide inalatório e representa aproximadamente 5% dos casos de asma infantil (3). Crianças com AGRT apresentam sintomas diários, exacerbações frequentes, piora da qualidade de vida, hospitalizações, perda escolar e custos financeiros para família e sociedade. O tratamento para esses pacientes normalmente inclui o uso de omalizumabe (um anticorpo anti-IgE) e corticoide oral contínuo (3, 37).

2.1.6 Fatores desencadeantes

Os sinais e sintomas da doença podem ser desencadeados por vários fatores, incluindo aspectos ambientais (poluição atmosférica e alérgenos), infecções virais,

algumas medicações e a prática de atividade física. Esses fatores são determinantes para o surgimento de exacerbação da doença, recebendo a denominação de asma ocupacional (AO), asma induzida por aspirina (AIA), asma induzida pela ansiedade (AIA) e a asma induzida por exercício (AIE) (38).

2.1.6.1 Asma ocupacional

A asma ocupacional está relacionada à exposição a alérgenos no local de trabalho. Ela pode ser causada pela sensibilização a um agente específico no trabalho ou pela inalação aguda ou crônica de agentes de irritação. A avaliação da inflamação das vias aéreas é a chave para a investigação da asma ocupacional. O trabalho envolve, com frequência, exposições a fatores de risco para asma, sendo que a melhora dos sintomas em períodos de afastamento do trabalho, em finais de semana ou nas férias é sugestiva de asma relacionada ao trabalho (39).

2.1.6.2 Asma induzida pela aspirina

Pode ser atribuída à hipersensibilidade a aspirina e a outros anti-inflamatórios não hormonais. A asma induzida pela aspirina apresenta sintomas, tais como rinorréia, congestão nasal, tosse, sibilância e dispneia. A prevalência é cerca de 7% entre pacientes com asma. Entre os pacientes com asma grave, a prevalência é duas vezes maior. A doença tem uma predominância masculina e quando diagnosticado em mulheres, geralmente é mais grave (40-43). Os primeiros sintomas de asma intolerante à aspirina ocorrem dentro de duas horas após a ingestão de ácido acetilsalicílico, incluindo broncoespasmo, acompanhado de congestão nasal (40).

2.1.6.3 Asma induzida pela ansiedade

A asma induzida pela ansiedade envolve principalmente a preocupação e o medo em excesso. Existe uma associação entre asma e emoções negativas, sendo a ansiedade e depressão as principais. Os asmáticos tendem a apresentar emoções negativas como angústia, ansiedade e distúrbio de ajustamento (44).

Um estudo examinou as associações entre o distúrbio de ansiedade generalizada (GAD) e o controle da asma, qualidade de vida e auto-eficácia, demonstrando que o GAD está associado a uma pior morbidade de asma independente da idade, sexo, tabagismo e gravidade da asma, pior qualidade de vida e auto-eficácia (45). Outra meta-análise recente (46) descobriu que cerca de 1 em cada 5 crianças com asma foram encontradas com um transtorno de ansiedade, que é três vezes maior que a prevalência de transtornos de ansiedade em crianças saudáveis. O envolvimento excessivo (superproteção/controle) e a negatividade (rejeição/crítica) dos pais estão associados à ansiedade em crianças asmáticas (47). Além disso, há indícios que a ansiedade desempenha um papel importante na experiência da dispneia, independente de qualquer transtorno respiratório fisiológico (48).

2.1.6.4 Asma induzida pelo exercício (AIE)

É definida como obstrução transitória das vias aéreas durante ou após o exercício, podendo ser evidenciada objetivamente pela queda no VEF_1 , associado com os sinais/sintomas indicativos da doença (38). A prática de atividade física pode representar um fator de risco para o desencadeamento de obstrução brônquica em asmáticos. Geralmente, a crise asmática inicia de dois a quatro minutos após o exercício, com picos de cinco a dez minutos e desaparece em torno de 20 a 40 minutos (38). Aproximadamente 40 a 60% dos indivíduos com asma desenvolvem AIE e cerca de 5 a 20% de sujeitos saudáveis podem ter o broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE).

Como sinais indicativos da AIE, os indivíduos costumam apresentar manifestações clínicas da doença, incluindo tosse, dispneia e sibilos durante ou após a prática da atividade física (38).

O mecanismo de obstrução ainda não está totalmente esclarecido, mas parece estar ligado a um aumento na ventilação minuto, exigindo maior taxa de transferência de calor e vapor de água das paredes das vias aéreas (49). A AIE pode ocorrer por dois mecanismos: térmico e osmótico. O térmico considera que a AIE é causada pelo resfriamento nas vias aéreas e reaquecimento pós-exercício, causando uma hiperemia reativa da vasculatura brônquica e edema na parede das vias aéreas. Já o osmótico considera que a desidratação das vias aéreas estimulada pela inalação de ar seco durante o exercício aumenta a osmolaridade dos líquidos periciliares, liberando mediadores químicos que aumentam a contração da musculatura brônquica, causando a obstrução brônquica (38).

Uma metanálise recente (50) estimou a prevalência global de AIE em crianças e adolescentes com e sem asma, bem como, em atletas. A prevalência média global foi de 9%, com uma taxa mais alta (12%) nas regiões Asiáticas e na América do Norte e Sul. Já em atletas, a prevalência média de AIE foi de 15% e nas crianças/adolescentes com asma, os resultados foram de quase 50%. Outro estudo recente (51) investigou a prevalência de AIE em crianças. Foram selecionadas 149 crianças (> 5 anos de idade), sendo submetidas ao teste de broncoprovocação e metacolina. Os resultados demonstraram que 52,5% das crianças com asma tiveram AIE no teste de broncoprovocação e que houve um declínio maior do VEF₁ após a inalação da metacolina, com níveis mais baixos de concentração de metacolina provocadora de queda de 20% do VEF₁ (PC20), em comparação ao teste de exercício.

2.1.7 Brocoprovocação induzida pelo exercício (BIE)

A BIE descreve o estreitamento agudo das vias aéreas que ocorre como resultado da atividade física. O diagnóstico de BIE é estabelecido por alterações na função

pulmonar provocadas pelo exercício. As medidas da função pulmonar após o exercício são usadas para determinar se BIE está presente e para quantificar a gravidade da desordem (52).

O VEF₁ é o parâmetro espirométrico mais discriminante e apresenta melhor reprodutibilidade. A resposta da via aérea (VA) é expressa com a queda percentual do VEF₁ (15%) em relação ao valor basal. A diferença entre o valor VEF₁ pré-exercício e o menor valor de VEF₁ registrado dentro de 30 minutos após a tarefa é expressa como uma porcentagem de queda da função pulmonar (53). O tipo, a duração, a intensidade do exercício e a temperatura do ambiente são determinantes importantes da resposta da VA ao exercício. O protocolo ideal para detectar BIE envolve a realização de espirometria prévia antes da realização do teste, imediatamente após, e em 5, 10, 15 e 30 minutos após o término do exercício (53).

Uma pesquisa (54) aplicou um questionário específico de sintomas de asma para avaliar a prevalência de AIE em estudantes do sexo feminino (12-14 anos) com ou sem sintomas de asma. Participaram 144 alunos, sendo 49 casos sintomáticos e 95 assintomáticos. Os sintomas da asma no questionário foram a presença de sibilos/tosse recorrentes, a opressão torácica em repouso, a tosse noturna, sibilos ou tosse durante o exercício. A prevalência de sintomas de asma entre os estudantes foi de 12,5%, não havendo diferença significativa em nenhum dos valores de função pulmonar entre os estudantes assintomáticos e sintomáticos. Embora maiores números de estudantes sintomáticos apresentaram AIE, alguns estudantes assintomáticos também evidenciaram AIE.

Outro estudo recente (55) avaliou a prevalência e os fatores associados ao BIE entre escolares rurais na Nigéria. Foram selecionadas 250 crianças (8-16 anos de idade) as quais foram submetidas ao teste de broncoprovocação. Os resultados demonstraram uma prevalência de 9,2% de BIE em escolares rurais. O BIE esteve associado a história de alergias, sibilos e a presença de aves domésticas. Dados de uma pesquisa anterior com objetivo de avaliar a relação entre o óxido nítrico exalado em diferentes fluxos (10, 50, 100, 200 mL/s), através de um analisador de quimiluminescência (NIOX), com a resposta ao teste de broncoprovocação, visava entender o papel da inflamação central e periférica nas vias aéreas na BIE. O estudo demonstrou que a inflamação das vias aéreas

periféricas e centrais está associada à gravidade do BIE também em pacientes com asma intermitente, particularmente aqueles sensíveis a alérgenos intestinais (56). Outro estudo realizado na Grécia (57) propôs investigar a associação entre BIE e a atividade física em uma população pediátrica em geral. Os resultados demonstraram que a diminuição dos níveis de atividade física de crianças de 10 a 12 anos estava consistentemente associada ao BIE e que essa associação era independente do estado do IMC e sintomas associados à doença.

2.1.8 Avaliação da BIE

O teste de esteira (broncoprovocação) é o método mais adequado (padrão-ouro) para detectar a AIE. No entanto, devido ao fato desse método não estar disponível em muitos centros, os questionários acabam se tornando instrumentos alternativos para detectar a AIE na ausência do padrão-ouro. Os questionários são instrumentos mundialmente utilizados para avaliação do controle da doença, qualidade de vida, atividade física, entre outros. Atualmente, diversos instrumentos foram criados/testados para detectar o BIE em atletas, não atletas e sujeitos com asma (crianças e adultos), porém esses instrumentos apresentam baixa/moderada sensibilidade e especificidade (8, 10, 12).

2.1.9 Uso de questionários em jovens sem doenças respiratórias

Uma pesquisa (8) teve como objetivo avaliar o valor diagnóstico dos sintomas de BIE auto-relatados por crianças (7-16 anos) jogadoras de futebol. Os indivíduos foram questionados com referência a quatro sintomas (tosse, sibilos, falta de ar, dor no peito/desconforto) durante e após o exercício. A BIE foi considerada positiva quando

houvesse a presença de pelo menos dois dos quatro sintomas. O estudo indicou que os sintomas auto-relatados têm uma baixa sensibilidade (13,0%) no estabelecimento do diagnóstico de BIE, mas apresenta uma especificidade adequada (89,9%).

Outro estudo (12) teve o intuito de determinar a prevalência de BIE e investigar se os sintomas auto-relatados são suficientes para estabelecer o diagnóstico de BIE entre 463 estudantes atletas. O questionário consistiu em 3 partes, incluindo informações demográficas/socioeconômicas, presença dos quatro principais sintomas de BIE e história de asma diagnosticada, história de hospitalização, entre outras. A prevalência de BIE foi de 15,94% em participantes do sexo masculino e 8,62% em participantes do sexo feminino. Obteve-se uma sensibilidade de 26,5% e uma especificidade de 84,9%, indicando que o diagnóstico baseado apenas nesses sintomas não é recomendado devido aos altos falso-positivos e falso-negativos.

Sallaoui et al. (10) comparou a prevalência de BIE em atletas usando o teste de BIE e um questionário criado a partir do histórico médico. O questionário foi composto por algumas questões, incluindo as seguintes: “A corrida provoca sempre tensão no peito ou tosse ou chiado ou falta de ar prolongada?”; “Você tem dificuldade para respirar ou tossir durante ou após a atividade?”. Os achados indicaram uma sensibilidade de 35,7% e especificidade 96,7%, evidenciando que os diagnósticos baseados em questionários de histórico médico levam a subestimações de pacientes com problemas reais.

2.1.10 Uso de questionários em jovens asmáticos

Ponsonby et al. (9) conduziram um estudo como objetivo comparar BIE em crianças de 7 anos de idade com respostas parentais a questões-chave no estudo ISAAC. O questionário ISAAC possui um módulo central que contém 8 perguntas sobre asma e sibilos para crianças. O estudo evidenciou que, para a asma atual, referente à questão “história de sibilância e asma recente”, houve uma sensibilidade de 58% e especificidade

77%. Já para a sibilância induzida pelo exercício relacionada à questão foi encontrada uma sensibilidade de 60% e especificidade 77%. As respostas respiratórias ao exercício foram consistentes com as respostas dos pais ao questionário ISAAC, porém a sensibilidade e especificidade não são adequadas para detectar a BIE.

Outro trabalho (58) avaliou a associação entre os sintomas de AIE das crianças e sua resposta fisiológica ao exercício, assim como a comparação da percepção dos pais sobre AIE com a dos seus filhos. O estudo utilizou um questionário que incluiu medidas de percepção de sintomas de AIE usando escalas visuais analógicas (EVA) e *likert*. A escala EVA utilizou as seguintes perguntas: “Você pode marcar na linha como sua asma foi na semana passada quando você fez exercício”; “Você pode marcar na linha como sua asma é agora?”. Evidenciou-se que os relatos das crianças e dos pais obtiveram uma fraca relação com as medidas do VEF₁ após o exercício. A especificidade (82%) e sensibilidade (50%) de qualquer sintoma específico para asma descritos pelas crianças sugerem que os relatos de AIE podem não ser confiáveis.

Inci et al. (59) investigou o quão confiáveis os sintomas respiratórios relacionados ao exercício (ERRS) são para prever a BIE em crianças (7-15 anos) asmáticas. Foram feitas cinco perguntas sobre sintomas específicos de asma relacionada ao exercício a todos os pacientes, referente às últimas 8 semanas. Logo após, todos os sujeitos foram convidados a realizar o teste de BIE. A sensibilidade dos ERRS para prever o teste de esteira positivo foi de apenas 37%, com uma especificidade de 72%.

Por outro lado, há estudos que criaram/testaram instrumentos para detectar a BIE, sendo que o padrão ouro utilizado foi o teste de broncoprovocação induzida por metacolina. Recentemente, Lim et al. (60) analisou a associação entre hiperresponsabilidade a metacolina e a validade de um questionário recomendado pelo GINA. Participaram do estudo 164 asmáticos e 516 não asmáticos. Todos completaram o questionário e foram submetidos ao teste de metacolina. O questionário apresentava os seguintes itens: “Q1) O paciente teve um ataque de sibilância?; Q2) O paciente teve chiado ou dispneia após o exercício?; Q3) O paciente teve tosse à noite?”. A Q2 apresentou maior sensibilidade (70,2%), mas uma especificidade relativamente baixa (49,1%). Em contraste, a Q1 teve maior especificidade (65,8%), mas sensibilidade moderada (50,8%), enquanto a Q3 teve uma sensibilidade de (62,1%) e especificidade

de (44,8%). O estudo mostrou que o questionário sobre os sintomas de asma podem ser um método útil de seleção aceitável para diagnóstico de asma, quando o teste de metacolina não está disponível.

Um estudo prévio (11) propôs avaliar o valor diagnóstico de testes de hiperreatividade brônquica (metacolina e BIE). Quarenta e dois indivíduos foram alocados em 3 grupos: A- pacientes com asma livres do uso de esteroides; D- pacientes sem asma que relataram sintomas sugestivos de BIE; e K- controles saudáveis. Os sujeitos preencheram um questionário sobre sintomas relacionados ao exercício e foram submetidos à metacolina, teste de provocação com adenosina 5'-monofosfato (AMP) e teste de BIE. Em todos os testes (metacolina, AMP, exercício), o maior % de redução do VEF₁ foi observado em asmáticos, em comparação aos demais. Desses, 47%, 27% e nenhum tiveram resposta positiva para o BIE no grupo A, D e K, respectivamente. Os sintomas sugestivos de BIE não apresentam sensibilidade (70%) e especificidade (94%) aceitáveis para o diagnóstico de broncoconstrição, sendo que a medida mais útil para diagnosticar o BIE é a combinação de sintomas típicos de BIE com teste de provocação com AMP.

2.1.11 Medidas de acompanhamento

As medidas de acompanhamento da doença incluem além dos testes de função pulmonar, os questionários de controle da doença (4, 16). O objetivo do tratamento da asma é o controle da doença. O controle consiste em minimizar e/ou prevenir as manifestações da doença, espontaneamente ou pelo tratamento medicamentoso, compreendendo dois domínios (controle das limitações atuais e complicações futuras). O controle das limitações atuais deve ser avaliado em relação às últimas 4 semanas e

inclui sintomas, tais como a necessidade de medicação de alívio, limitação de atividades físicas e intensidade da limitação ao fluxo aéreo. Já a prevenção de riscos futuros inclui reduzir a instabilidade da asma, suas exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento (4).

Atualmente, existem dois instrumentos mundialmente utilizados para avaliação do controle da doença, sendo eles o *Asthma Control Test* (ACT) e a GINA. Ambos os métodos são instrumentos simples, de fácil aplicabilidade e bom entendimento por parte dos participantes e/ou pais responsáveis. Esses instrumentos avaliam alguns parâmetros clínicos e pulmonares através de questões objetivas, abordando os sujeitos e/ou pais em relação aos períodos antecedentes a entrevista, classificando-os em asma controlada, parcialmente controlada ou não controlada (16).

2.1.11.1 Asthma control test (ACT)

O ACT é um questionário simples, autoadministrado e validado, que pode ser facilmente incorporado a uma prática de cuidados primários para avaliar o nível de controle da asma. Esse questionário contém cinco questões, sendo que cada questão apresenta uma escala de resposta cuja pontuação varia entre 1 a 5, resultando em um total de 5 a 25 pontos. Ao somar os cinco itens, identificam-se três níveis de controle, sendo esses classificados em asma descontrolada (entre 5 e 19 pontos), parcialmente controlada (entre 20 e 24) e controlada (25 pontos) (4, 61).

Um estudo (62) objetivou validar uma versão do ACT em português para uso no Brasil. Para tal, foram estudados 290 pacientes (> 12 anos) ambulatoriais com asma, sendo submetidos ao ACT e a espirometria. Foram encontradas sensibilidade de 93%, especificidade de 74%, valor preditivo negativo de 86% e valor preditivo positivo de 85%. A versão em português do ACT apresentou boa reprodutibilidade teste-reteste e foi capaz de discriminar o nível de controle da asma, assim como detectar mudanças no controle da asma em uma população de baixa escolaridade e renda familiar em um serviço público de saúde no Brasil.

2.1.11.2 *Global Initiative for Asthma (GINA)*

A GINA é um instrumento mundialmente utilizado para avaliação do controle/gravidade da doença. É um instrumento simples, de fácil aplicabilidade por parte dos pais e responsáveis. Esse instrumento avalia alguns parâmetros clínicos e pulmonares através de questões objetivas, abordando os pais e responsáveis em relação aos períodos antecedentes a entrevista (63).

Sistematicamente, a parte do controle da asma é composta por quatro questões clínicas, perguntando aos pais ou responsáveis sobre os sintomas de asma do seu filho(a) nas últimas 4 semanas, são elas: “Sintomas diurnos > 2x por semana”, “Algum despertar noturno devido a asma”, “Uso de medicação de resgate >2x por semana”, “Alguma limitação de atividade física pela asma”. A quarta questão do questionário contempla a asma relacionada à prática de atividade física [Questão específica: “Alguma limitação de atividade física pela asma”]. Além disso, ao final da aplicação desse instrumento, os pacientes são categorizados de acordo com a pontuação em asma controlada (resposta negativa para todas as 4 situações), parcialmente controlada (1-2 situações) ou não controlada (3-4 respostas positivas) (16).

Um estudo (64) identificou vários fatores que contribuem para as baixas taxas de controle, como menor capacidade de resposta à terapia farmacológica, complicações de outras doenças, uso incorreto de dispositivos inalatórios, má compatibilidade com medicamentos e tabagismo. Já outro estudo recente (65) avaliou o grau de adesão (questionário de *Morisky*) das medicações e associação dessas com o controle da doença em pacientes com asma persistente. A baixa adesão foi encontrada em 44,5% dos indivíduos, média adesão em 22,9% e alta adesão em 32,6%. A alta adesão foi significativamente associada a asma bem controlada, indicando que a adesão ao regime de medicação é necessária para obter benefícios terapêuticos em crianças com asma.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando que crianças e adolescentes com asma apresentam elevada prevalência de AIE (38) e que a falha no diagnóstico do broncoespasmo pode implicar negativamente sobre a qualidade de vida e a prática de atividade física nessa população (14), torna-se relevante a investigação sobre o tema. O questionário GINA é um instrumento amplamente utilizado no acompanhamento clínico de pacientes com asma e possui uma questão específica relacionada à prática de atividade física. Considerando que os equipamentos e a *expertise* para realização do teste de BIE nem sempre estão disponíveis nos centros de acompanhamento, o uso de questionários surge como uma alternativa para essa avaliação. No entanto, até o presente momento, nenhum instrumento disponível testado apresentou um bom poder discriminativo para identificação da AIE, inviabilizando sua detecção de forma simples, segura e com um baixo risco de falsos-positivos e falsos negativos. Considerando que o questionário da GINA contempla uma questão específica sobre asma relacionada à atividade física, essa ferramenta acaba sendo utilizada como uma alternativa para estimar a presença de AIE. Assim, justificam-se os esforços para investigar se a utilização de uma única questão do questionário da GINA relacionada à prática de atividade física é suficiente para prever a AIE em crianças e adolescentes com asma.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar o desempenho diagnóstico da quarta questão do questionário *Global Initiative for Asthma* (GINA) na detecção de broncoconstrição induzida pelo exercício.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de broncoconstrição induzida pelo exercício em crianças e adolescentes com o diagnóstico de asma.
 - Verificar a associação da gravidade, controle da doença e função pulmonar com a resposta positiva no teste de broncoprovocação na amostra estudada.
-

5 HIPÓTESE

A aplicação das perguntas do questionário da GINA não possui um desempenho diagnóstico adequado para a detecção da broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) em crianças e adolescentes com asma. Por outro lado, espera-se que haja uma associação entre a gravidade da doença e a AIE.

6 MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal, realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas (HSL) da PUCRS e no Laboratório de Atividade Física em Pediatria – Centro Infant – PUCRS.

6.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A seleção das crianças com asma foi realizada por conveniência, tendo como base o cadastro de pacientes do centro de referência do estudo. Foram incluídos pacientes com diagnóstico clínico de asma, de ambos os sexos e com idade entre 6 e 18 anos.

6.2.1 Critérios de inclusão

Crianças e adolescentes, com idade entre 6 e 18 anos, de ambos os sexos, com o diagnóstico clínico de asma (leve, moderada e grave) que se encontravam em acompanhamento no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HSL da PUCRS. O diagnóstico de asma e classificação de gravidade seguiram estritamente os critérios do questionário da *Global Initiative for Asthma* (GINA).

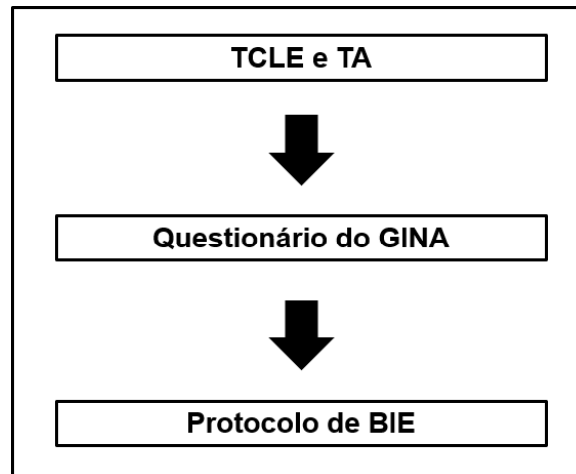
6.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas crianças com outras doenças crônicas (doenças neurológicas, anomalias cardíacas, congênitas ou imunodeficiências), limitações cognitivas/motoras e aquelas que apresentarem sinais indicativos de infecção respiratória (coriza, tosse produtiva e estado febril) ou exacerbação pulmonar 21 dias antes da inclusão no estudo.

6.3 DESENHO DO ESTUDO

Primeiramente, os pais ou responsáveis legais foram convidados a participar do presente estudo. Em caso de aceite, procedia-se à autorização para participação dos seus filhos através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Além disso, as crianças também assinaram um termo de assentimento (TA). Após o consentimento, foram encaminhados ao Laboratório de Atividade Física em Pediatria - Centro Infantil da PUCRS para realizar o questionário da GINA e o teste de broncoprovocação por exercício. Abaixo, segue o protocolo da visita proposta.

O protocolo do estudo é apresentado esquematicamente na Figura 1.



6.4 QUESTIONÁRIO DO *GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA* (GINA)

As perguntas de controle da doença do questionário da GINA é um instrumento mundialmente utilizado para avaliação do controle/gravidade da doença. Sistemáticamente, a parte do controle da asma é composta por quatro questões clínicas, no qual uma delas contempla a asma relacionada à prática de atividade física [Questão específica: “Alguma limitação de atividade física pela asma”]. Tal questão foi aplicada aos pais e/ou responsáveis em relação a 4 semanas anteriores a entrevista. Além disso, ao final da aplicação desse instrumento, os pacientes foram também categorizados de acordo com a pontuação em asma controlada (resposta negativa para todas as 4 situações), parcialmente controlada (1-2 situações) ou não controlada (3-4 respostas positivas).

6.5 TESTE DE BRONCOPROVOCAÇÃO INDUZIDO PELO EXERCÍCIO

O exame foi realizado em um ambiente com a temperatura mantida entre 20-24°C graus, seguro e tranquilo, ar seco <10mgH₂O/L e humidade relativa do ar em torno de 60%. Todos os testes de broncoprovocação induzido pelo exercício seguiram as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS) (52) e foram monitorados por fisioterapeutas e um médico responsável, para segurança dos participantes. Todos os participantes realizaram uma espirometria prévia antes da realização do teste (sem utilização de broncodilatador), imediatamente após, e em 5, 10, 15 e 30 minutos após o término do exercício.

O teste de broncoprovocação induzido pelo exercício foi realizado utilizando-se uma esteira rolante, modelo KT-10400 (Imbramed, São Paulo, Brasil), que apresenta uma inclinação e velocidade adaptável. Tanto a velocidade, como a inclinação da esteira, foram aumentadas até o sujeito alcançar uma frequência cardíaca de 80% em relação à máxima prevista (220-idade) ou uma ventilação de 17,5-21 vezes maior do que o VEF₁ basal nos primeiros 2-4 minutos do exame (52). Por conseguinte, os participantes tiveram que manter esse nível de exercício por mais 4-6 minutos, de acordo com a tolerância de cada sujeito. Os critérios para interrupção foram a incapacidade de continuar o exercício relatado pelo próprio participante, bem como saturação de oxigênio menor do que 90%, presença de sibilos ou dispneia avaliado pela equipe responsável (52). O paciente foi

avaliado quanto aos diferentes parâmetros vitais (pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória e saturação de O₂) antes e imediatamente após a realização do exame proposto. A presença de broncoespasmo induzido pelo exercício foi considerado positivo quando houvesse uma queda do VEF₁ maior do que 15% após a realização do exercício (prazo de até 30 minutos) em relação ao valor basal previamente mensurado (52).

Após a finalização do protocolo, os participantes permaneceram no Centro Infantil da PUCRS para monitoração e estabilização dos sinais vitais até sua liberação. Qualquer sinal/sintoma indicativo de exacerbação ou desconforto foi investigado e resolvido pela equipe responsável.

6.6 CÁLCULO AMOSTRAL

Para fins de cálculo de tamanho amostral, utilizou-se um estudo prévio (66) que propôs um normograma para estimar a sensibilidade e a especificidade de testes diagnósticos. Assim, levando-se em conta uma sensibilidade/especificidade de 80% da questão do questionário da GINA, com uma precisão absoluta de 0,05 e estimando uma prevalência de 70% de asma induzida pelo exercício, estimou-se a inclusão de 40 pacientes.

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, a normalidade dos dados foi avaliada utilizando-se o teste de *Komolgorovic-Smirnov*. Para análise descritiva, os dados categóricos foram apresentados através de frequências absolutas e relativas. A descrição das variáveis contínuas foi apresentada por média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição das variáveis. A análise do desempenho diagnóstico da questão específica do questionário da GINA para a detecção da broncoconstrição induzida pelo exercício foi realizada pelo teste de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo (em comparação com o padrão-ouro [teste de broncoconstrição induzida pelo exercício]). Foi realizada uma análise da curva de característica do receptor (ROC) para avaliar a precisão diagnóstica da questão 4 do GINA. A associação da gravidade da

doença e a AIE foi realizada pelo teste exato de *Fisher* ou pelo teste de qui-quadrado. Todas as análises foram realizadas com o programa SPSS (versão 17,0). Todos os testes foram bidirecionais e as diferenças foram consideradas significativas com um $p < 0,05$.

6.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido à Comissão Científica da Escola de Medicina da PUCRS e, após aprovação, ao Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS. Todos os participantes e responsáveis foram convidados a assinar o termo de TCLE e o TA, após a leitura realizada pelos pesquisadores envolvidos no estudo. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedeceram aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados ofereceu riscos à dignidade dos voluntários. Os procedimentos que foram realizados poderiam ter causado broncoespasmo, dispneia, cefaleia e opressão torácica, durante ou após os testes propostos no presente estudo. Porém, esses sinais/sintomas foram considerados muito incomuns em crianças e adolescentes de acordo com as diretrizes internacionais e também foram caracterizados como seguros (52). Da mesma forma, os pesquisadores forneceram todo o suporte necessário para estabelecer o quadro prévio estável do participante antes da liberação dos mesmos, e apresentam ampla experiência nesse teste no seu centro de pesquisa.

7 CONCLUSÕES

Esta dissertação avaliou o poder diagnóstico da quarta questão do Questionário *Global Initiative for Asthma* (GINA) para a detecção de asma induzida pelo exercício, assim como a frequência de broncoconstrição induzida pelo exercício e a associação da gravidade da doença com a resposta positiva no teste de broncoprovocação em pacientes com diagnóstico clínico de asma. Os achados do presente estudo demonstraram que a quarta questão do questionário GINA (atividade física) possui um poder diagnóstico insuficiente do ponto de vista clínico para a detecção de AIE em crianças e adolescentes com ALM e AGRT. Da mesma forma, não houve diferenças significativas na frequência de AIE, quando avaliada a influência da gravidade e do controle da doença. Por outro lado, foi encontrada uma frequência de AIE significativamente maior nos sujeitos com VEF₁ mais baixo (escore-z <-1,0), em comparação aos que apresentaram escore-z ≥-1,00.

Desta forma, recomenda-se que a avaliação de AIE seja ainda realizada pelo teste de broncoprovocação por exercício, evitando assim, subestimativas e/ou superestimativas desse desfecho em crianças e adolescentes com asma.

8 REFERÊNCIAS

1. Soriano JB, Campos HdS. Epidemiology of asthma. *Pulmão RJ*. 2012;21(2):3-10.
 2. Silva LO, Silva PLd, Nogueira AMOC, Silva MB, Luz GCP, Narciso FV, et al. Evaluation of exercise-induced bronchospasm assessed by Peak Flow Meter in obese adolescents. *Rev Bra Med Esporte*. 2011;17(6):393-6.
 3. Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, Souza RGd, Vargas MHM, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J. Bra de Pneumol*. 2015;41(4):343-50.
 4. Bimestral P. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suplemento 1).
 5. Laitano O, Meyer F. Asma induzida pelo exercício: aspectos atuais e recomendações. *Rev Bra Med Esporte Vol 13*, n 1,(jan/fev 2007), p 1-4. 2007.
 6. Becerril-Ángeles M, Vargas M, Hernández-Pérez L, Rivera-Istepan N, Pérez-Hidalgo R, Ortega-González A, et al. Prevalence and Characteristics of Exercise-Induced Bronchoconstriction in High School and College Athletes at 2,240 m Altitude. *Rev Inv Clin; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 2017;69(1):20.
 7. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology work group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1349.
 8. Bavarian B, Mehrkhani F, Ziaee V, Yousefi A, Nourian R. Sensitivity and specificity of self-reported symptoms for exercise-induced bronchospasm diagnosis in children. *Iranian J Pediatr*. 2009;19(1):47-51.
 9. Ponsonby A, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Wood-Baker R. Exercise-induced bronchial hyperresponsiveness and parental ISAAC questionnaire responses. *Eur Respir J*. 1996;9(7):1356-62.
 10. Sallaoui R, Zendah I, Ghedira H, Belhaouz M, Ghrairi M, Amri M. Exercise-induced bronchoconstriction in Tunisian elite athletes is underdiagnosed. *Open access J Sports Med*. 2011;2:41.
 11. Hildebrand K, Przybyłowski T, Maskey-Warzęchowska M, Chazan R. Usefulness of selected tests in the diagnosis of exercise induced bronchoconstriction. *Adv Respir Med*. 2011;79(6):397-406.
 12. Ali Mansournia M, Jamali M, Mansournia N, Yunesian M, Moghadam KG, editors. Exercise-induced bronchospasm among students of Tehran University of Medical Sciences in 2004. *Allergy Asthma Proc*; 2007: OceanSide Publications, Inc.
-

-
13. Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD, Martin DP, Schoene RB, Sullivan SD, et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *J Pediatr*. 2002;141(3):343-9.
 14. Weiler JM, Hallstrand TS, Parsons JP, Randolph C, Silvers WS, Storms WW, et al. Improving screening and diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction: a call to action. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):275-80. e7.
 15. Walker Jr B, Stokes LD, Warren R. Environmental factors associated with asthma. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(2):152.
 16. 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. *Eur Respir J*. 2015;46(3):622-39.
 17. Committee IS. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: ISAAC. *Eur Respir J*. 1998;12:315-35.
 18. Beasley R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
 19. Boulet L-P, Turmel J, Irwin RS, Altman KW, Barker AF, Birring SS, et al. cough in the Athlete: chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;151(2):441-54.
 20. Stirbulov R, Lopes da Silva N, Maia SCOM, Carvalho-Netto E, Angelini L. Cost of severe asthma in Brazil—systematic review. *J Asthma*. 2016;53(10):1063-70.
 21. Cardoso TdA, Roncada C, Silva ERd, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):163-8.
 22. Comaru T, Pitrez PM, Friedrich FO, Silveira VD, Pinto LA. Free asthma medications reduces hospital admissions in Brazil (Free asthma drugs reduces hospitalizations in Brazil). *Respir Med*. 2016;121:21-5.
 23. Soni A. Top five most costly conditions among children, ages 0-17, 2012: estimates for the US civilian noninstitutionalized population. 2001.
 24. Stirbulov R, Bernd LAG, Sole D. IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. 2006.
 25. Bateman ED, Hurd S, Barnes P, Bousquet J, Drazen J, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *European Respiratory Journal*. 2008;31(1):143-78.
 26. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann H-H. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(2):358-64.
 27. Laitinen T, Rasanen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Importance of genetic factors in adolescent asthma: a population-based twin-family study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4):1073-8.
-

-
28. Salviano LDdS, Taglia-Ferre KD, Lisboa S, Costa ACCd, Campos HdS, March MdFP. Association between fraction of exhaled nitric oxide and spirometry data and clinical control of asthma in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2018(AHEAD):0-.
 29. Heijkenskjöld Rentzhog C, Janson C, Berglund L, Borres M, Nordvall L, Alving K, et al. Overall and peripheral lung function assessment by spirometry and forced oscillation technique in relation to asthma diagnosis and control. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(12):1546-54.
 30. Tisiologia SBdPe, Tisiologia SBdPe. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J pneumol*. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
 31. Razi E, Moosavi GA. Relação dos níveis séricos de IgE total e das contagens de eosinófilos com a resposta ao tratamento em pacientes com asma aguda. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):23-8.
 32. Oksel C, Custovic A. Development of allergic sensitization and its relevance to paediatric asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2018;18(2):109-16.
 33. Khan SW, Hamid A, Siddiqi FA, Bakhtawar M. Frequency of allergic asthma and common aeroallergens sensitization in Pakistani patients of bronchial asthma. *J PMA*. 2018;68(8):1217-21.
 34. Burrows B, Halonen M, Lebowitz MD, Knudson RJ, Barbee RA. The relationship of serum immunoglobulin E, allergy skin tests, and smoking to respiratory disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70(3):199-204.
 35. Tollerud DJ, O'connor GT, Sparrow D, Weiss ST. Asthma, hay fever, and phlegm production associated with distinct patterns of allergy skin test reactivity, eosinophilia, and serum IgE levels. The Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(4):776-81.
 36. Buendía E, Zakzuk J, Mercado D, Alvarez A, Caraballo L. The IgE response to *Ascaris* molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity. *World Allergy Organization Journal*. 2015;8(1):1.
 37. Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Archives of disease in childhood*. 2012:archdischild-2011-301570.
 38. Laitano O, Meyer F. Asma induzida pelo exercício: aspectos atuais e recomendações. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(1).
 39. Racine G, Castano R, Cartier A, Lemiere C. Diagnostic accuracy of inflammatory markers for diagnosing occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1371-7. e1.
-

-
40. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(6):407-13.
 41. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(1):3-10.
 42. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. *Eur Arch Otorhinolaryngology*. 2017;274(3):1291-300.
 43. Stevens W, Buchheit K, Cahill KN. Aspirin-exacerbated diseases: advances in asthma with nasal polyposis, urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(12):69.
 44. Lehrer PM. Emotionally triggered asthma: a review of research literature and some hypotheses for self-regulation therapies. *Appl Psychophysiology Biofeedback*. 1998;23(1):13-41.
 45. Lavoie KL, Boudreau M, Plourde A, Campbell TS, Bacon SL. Association between generalized anxiety disorder and asthma morbidity. *Psychosomatic Med*. 2011;73(6):504-13.
 46. Dudeney J, Sharpe L, Jaffe A, Jones EB, Hunt C. Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis. *Pediatric Pulmonol*. 2017;52(9):1121-9.
 47. Sicouri G, Sharpe L, Hudson JL, Dudeney J, Jaffe A, Selvadurai H, et al. Parent-child interactions in children with asthma and anxiety. *Behav Res Ther*. 2017;97:242-51.
 48. Simon NM, Weiss AM, Kradin R, Evans KC, Reese HE, Otto MW, et al. The relationship of anxiety disorders, anxiety sensitivity and pulmonary dysfunction with dyspnea-related distress and avoidance. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194(12):951-7.
 49. Becerril-Ángeles M, Vargas MH, Hernández-Pérez L, Rivera-Istepan NJ, Pérez-Hidalgo RI, Ortega-González AG, et al. Prevalence and Characteristics of Exercise-Induced Bronchoconstriction in High School and College Athletes at 2,240 m Altitude. *Rev Invest Clin*. 2017;69(1):20-7.
 50. de Aguiar KB, Anzolin M, Zhang L. Global prevalence of exercise-induced bronchoconstriction in childhood: A meta-analysis. *Pediatric pulmonology*. 2018;53(4):412-25.
 51. Lin L-L, Huang S-J, Ou L-S, Yao T-C, Tsao K-C, Yeh K-W, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma: An observational cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017.
 52. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):1016-27.
-

-
53. Pereira CAdC, Barreto SdP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J pneumol.* 1992;10:22.
 54. Marefati H, Nikbine H, Boskabady MH. Prevalence of exercise induced asthma in female school students. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2011;10(4):273-9.
 55. Kuti BP, Kuti DK, Omole KO, Mohammed LO, Ologun BG, Oso BI. Prevalence and factors associated with exercise-induced bronchospasm among rural school children in Ilesa, Nigeria. *Niger Postgrad Med J.* 2017;24(2):107.
 56. Chinellato I, Piazza M, Peroni D, Sandri M, Chiorazzo F, Boner A, et al. Bronchial and alveolar nitric oxide in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(8):1190-6.
 57. Anthracopoulos MB, Fouzas S, Papadopoulos M, Antonogeorgos G, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, et al. Physical activity and exercise-induced bronchoconstriction in Greek schoolchildren. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(11):1080-7.
 58. Panditi S, Silverman M. Perception of exercise induced asthma by children and their parents. *Arch Dis Child.* 2003;88(9):807-11.
 59. Inci D, Guggenheim R, Altintas DU, Wildhaber JH, Moeller A. Reported exercise-related respiratory symptoms and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *J Clin Med Res.* 2017;9(5):410.
 60. Lim SY, Jo YJ, Chun EM. The correlation between the bronchial hyperresponsiveness to methacholine and asthma like symptoms by GINA questionnaires for the diagnosis of asthma. *BMC Pulm Med.* 2014;14(1):161.
 61. Tripodi S, Barreto M, Rienzo-Businco D, Grossi O, Sfika I, Ragusa G, et al. asthma control Test and Bronchial challenge with exercise in Pediatric asthma. *Front Pediatr.* 2016;4:16.
 62. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira Junior A, Cruz Filho ÁASd. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. 2010.
 63. Kroegel C. Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: 15 years of application. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(3):239-49.
 64. Apikoglu-Rabus S, Yesilyaprak G, Izzettin FV. Drug-related problems and pharmacist interventions in a cohort of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Med.* 2016;120:109-15.
 65. Jabeen U, Zeeshan F, Bano I, Bari A, Rathore AW. Adherence to asthma treatment and their association with asthma control in children. *J Pak Med Associ.* 2018;68(5):725-8.
 66. Malhotra RK, Indrayan A. A simple nomogram for sample size for estimating sensitivity and specificity of medical tests. *Indian J Ophthalmology.* 2010;58(6):519.
-

ANEXO

ANEXO 1 – APROVAÇÃO DA COMISSÃO CIENTÍFICA



SIPESQ

Sistema de Pesquisas da PUCRS

Código SIPESQ: 8151

Porto Alegre, 1 de agosto de 2017.

Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica do INSTITUTO DE PESQUISAS BIOMEDICAS da PUCRS apreciou e aprovou o Subprojeto de Pesquisa "Avaliação do desempenho diagnóstico do Global Initiative for Asthma (GINA) para detecção de broncoconstrição induzida pelo exercício em pacientes com asma" vinculado ao Projeto Guarda-Chuva "6667 - Avaliação longitudinal do impacto e de características da asma grave resistente à terapia em crianças do sul do Brasil".

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 do INSTITUTO DE PESQUISAS BIOMEDICAS

ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO CEP

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação longitudinal do impacto e de características da asma grave resistente à terapia em crianças do sul do Brasil

Pesquisador: Paulo Márcio Condessa Pitrez

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47845415.4.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.309.540

Apresentação do Projeto:

A asma é um problema de saúde global, altamente prevalente na população infantil. Um subgrupo de crianças, cerca de 5-10% dos asmáticos, não responde adequadamente ao tratamento, com ausência de controle da doença, mesmo com a melhor otimização do manejo clínico, sendo então classificados como asma grave resistente à terapia (AGRT). Existem poucos estudos avaliando o impacto da doença em crianças com AGRT.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto da doença (qualidade de vida e saúde mental), as características da função pulmonar (espirometria, pletismografia e testes de broncoprovocação), o perfil de inflamação das vias aéreas inferiores (escarro induzido), e a aptidão física (ergoespirometria e Shuttle Walk Test), em um período de seguimento de seis meses, em crianças com asma grave resistente à terapia, comparando com crianças com asma leve a moderada.

Objetivo secundário:

Avaliar os seguintes aspectos em crianças com asma grave resistente à terapia, comparando com

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

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



Continuação do Parecer: 1.309.540

crianças com asma leve a moderada:1. Qualidade de vida e aspectos emocionais através de questionários validados2. Fluxos expiratórios e volumes pulmonares através da espirometria e pletismografia3. Hiperresponsividade brônquica através de testes de broncoprovocação por exercício e por metacolina4. Avaliação de aptidão física através da ergoespirometria e do Shuttle Walk Test

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este estudo oferece riscos mínimos aos seus participantes. É possível que os exames de soprar, correr na esteira e inalar medicamentos possam dificultar a entrada e saída do ar, levando a chiado no peito e falta de ar. No entanto, todos esses procedimentos são considerados seguros e suas complicações são consideradas raras de acordo com as recomendações clínicas desses exames, principalmente em crianças e adolescentes. Caso

seja necessário, medidas de broncodilatação serão tomadas pela equipe médica do estudo, visando a recuperação do paciente. Além disso, os testes serão interrompidos a qualquer momento caso o paciente relate algum desconforto.

Benefícios:

Ao participar do nosso estudo os pacientes estarão ajudando a melhorar os conhecimentos sobre a asma grave em crianças, trazendo benefícios para o tratamento e diagnóstico da doença. Além disso, os pacientes estarão proporcionado uma avaliação completa da asma do seu(sua) filho(a) pela equipe médica do estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Crianças com idades entre 6 e 18 anos, de ambos os sexos, com o diagnóstico de asma, e seguido por mais de três meses no Ambulatório de Asma Infantil do Hospital São Lucas (HSL) da PUCRS, independentemente do tratamento prescrito.

Os pacientes serão classificados em AGRT ou asma leve a moderada, de acordo com critérios internacionalmente estabelecidos na literatura. Os pacientes, após inclusão no estudo, serão acompanhados por 6 meses, mensalmente, quando questionários de qualidade de vida/controlado da doença/componente emocional, testes de função pulmonar, aptidão física, e escarro induzido serão aplicados e realizados.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-000
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

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



Continuação do Parecer: 1.309.540

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Recomendações:

Recomendamos adequar os termos (TCLE e TA) conforme resolução N° 466 de 12 de dezembro de 2012, IV- DO PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, IV.5, d) ser elaborado em duas vias rubricadas em todas as páginas e assinadas.....

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_552822.pdf	03/11/2015 11:59:03		Aceito
Outros	Doc Unificado SIPESQ.pdf	31/07/2015 10:51:27		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto projeto assinada.pdf	16/07/2015 13:39:35		Aceito
Outros	orçamento aprovado CPC.pdf	15/07/2015 09:18:54		Aceito
Outros	cv lattes equipe.docx	13/07/2015 10:55:59		Aceito
Outros	termo de compromisso para utilização de dados2.pdf	13/07/2015 10:31:08		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Projeto ADC TCLE 2015.docx	10/07/2015 16:25:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Projeto ADC TA 2015.docx	10/07/2015 16:25:19		Aceito
Outros	carta chefe IPB.pdf	10/07/2015 14:17:06		Aceito
Outros	carta chefia ambulatório pneumopediatria.pdf	10/07/2015 14:16:44		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto ADC 2015-1.docx	10/07/2015 14:11:04		Aceito

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

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



Continuação do Parecer: 1.309.540

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 05 de Novembro de 2015

Assinado por:
Rodolfo Herberto Schneider
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 8681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

APÊNDICE

APÊNDICE 1 – ARTIGO ORIGINAL

Avaliação do desempenho diagnóstico do questionário *Global Initiative for Asthma* (GINA) para detecção de broncoconstrição induzida pelo exercício em pacientes com asma

Periódico para submissão: Pediatric Pulmonology

Fator de impacto: 3.15

Resumo

Introdução: O questionário *Global Initiative for Asthma* (GINA) ainda não teve o seu desempenho para detecção de asma induzida pelo exercício (AIE) testado.

Objetivo: Avaliar o desempenho diagnóstico da questão relacionada à atividade física do GINA na detecção de AIE em crianças e adolescentes.

Métodos: Indivíduos (6 a 18 anos) com diagnóstico de asma foram divididos em 2 grupos de acordo com a classificação de gravidade: asma leve/moderada (ALM) e asma grave resistente à terapia (AGRT), seguindo os critérios da GINA. Foram coletados dados antropométricos, clínicos, pulmonares (espirometria) e realizado o teste de broncoprovocação induzida pelo exercício (BIE). Utilizou-se a quarta questão do GINA para avaliar o poder diagnóstico desse instrumento.

Resultados: Foram incluídos 40 pacientes (17 ALM e 23 AGRT) com média de idade de 11,3 anos e VEF_1 (escore-z) de -0,33, sendo 32,5% com doença não controlada. Desses, 19 (47,5%) apresentaram queda do VEF_1 na BIE, sendo 13 (56,5%) do grupo AGRT e 6 (35,2%) no grupo ALM. Houve uma frequência de AIE maior ($p=0,05$) nos sujeitos com $VEF_1 < -1,0$ em comparação aos que apresentaram escore-z $\geq -1,0$. Não houve diferenças significativas na frequência de BIE quando avaliada a influência da gravidade e do controle da doença. Também não foi encontrada associação da questão 4 (GINA) com a AIE. A área sob a curva ROC não demonstrou um poder discriminativo do GINA para detecção de AIE ($p=0,351$), com sensibilidade de 57,9% e especificidade de 57,1%.

Conclusão: A questão relacionada à atividade física da GINA possui um poder diagnóstico insuficiente para a detecção de AIE em crianças e adolescentes com asma.

Palavras-chave: Asma, Testes de função respiratória, Asma induzida pelo exercício, Atividade física, Pediatria.

Abstract

Introduction: The Global Initiative for Asthma (GINA) questionnaire has not yet tested for exercise-induced asthma (EIA).

Objective: To evaluate the diagnostic performance of the physical activity related question of GINA in the detection of EIA in children and adolescents.

Methods: Individuals (6 to 18 years) with an asthma diagnose were divided into 2 groups according to the severity classification: mild/moderate asthma (MMA) and severe therapy-resistant asthma (STRA), according to GINA criteria. Anthropometric, clinical and pulmonary (spirometry) data were collected, and the exercise-induced bronchoprovocation test (EIB) was performed. The fourth question of GINA was used to evaluate the diagnostic power of the instrument.

Results: We included 40 patients (17 MMA and 23 STRA) with mean age of 11.3 years and FEV₁ (z-score) of -0.33, 32.5% with uncontrolled disease. Of these, 19 (47.5%) had a decrease in the FEV₁ in EIB, 13 (56.5%) in the STRA group and 6 (35.2%) in the MMA group. There was a higher EIA frequency ($p=0.05$) in subjects with FEV₁ <-1.0 compared to those with z-score \geq -1.0. There were no significant differences in the frequency of EIB when evaluating the influence of disease severity and control. There was also no association of the question 4 (GINA) with EIA. The area under the ROC curve did not demonstrate a discriminative power of GINA for the detection of EIA ($p=0.351$), with a sensitivity of 57.9% and a specificity of 57.1%.

Conclusion: The question related to physical activity of GINA has insufficient diagnostic power for the detection of EIA in children and adolescents with asthma.

Keywords: Asthma, Respiratory function tests, Exercise-induced asthma, Physical activity, Pediatrics.

Introdução

A asma é uma doença respiratória crônica, caracterizada pela obstrução parcialmente e/ou totalmente reversível das vias aéreas (1). Apresenta elevada prevalência na população infantil, sendo considerada uma das doenças de maior causa de hospitalizações no mundo (2). Clinicamente, os sinais e sintomas da doença são a presença de sibilos, dispneia e tosse seca, principalmente à noite e/ou no início da manhã (1).

Diversos mecanismos podem desencadear as crises agudas da doença, incluindo a ansiedade, fatores ocupacionais e a prática de exercício físico. A asma induzida pelo exercício (AIE) é definida como uma obstrução transitória das vias aéreas durante ou após o exercício, podendo ser evidenciada pela queda no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), associado com os sinais/sintomas indicativos da doença. Aproximadamente 20 a 90% dos indivíduos com asma desenvolvem AIE (3). O teste de broncoprovocação induzida pelo exercício (BIE) é considerado o padrão-ouro para a detecção de AIE, avaliando a hiperresponsividade brônquica. Entretanto, esse método necessita de uma estrutura mais sofisticada para sua implementação/execução, bem como a necessidade de cooperação do paciente, principalmente em crianças e adolescentes (4,5).

Assim, o uso de questionários pode ser uma ferramenta prática, simples e viável, para a identificação da AIE. No entanto, os instrumentos disponíveis (6-11) parecem apresentar uma baixa/moderada sensibilidade (13-71%) e especificidade (47-70,7%) em crianças e adolescentes asmáticos, provocando falsos positivos ou negativos na detecção dessas alterações. Weiler et al. (12) confirmou que nenhum instrumento desenvolvido até o momento apresenta adequado poder diagnóstico para a detecção da AIE na faixa etária pediátrica. Recentemente, um estudo (13) investigou o uso do questionário da *Global Initiative for Asthma* (GINA) para prever o diagnóstico de asma avaliada pela broncoprovocação por metacolina. Todavia, os resultados demonstraram novamente uma acurácia diagnóstica fraca/moderada (sensibilidade de 70,2% e especificidade de 49,1%) para a questão da asma relacionada ao exercício físico. No

entanto, este instrumento é frequentemente utilizado no acompanhamento do controle da doença, utilizando quatro questões referentes aos sintomas das últimas quatro semanas. A partir de nosso conhecimento, até o presente momento, nenhum estudo investigou o uso da questão relacionada a asma induzida pelo exercício com o teste de broncoprovocação, levando em conta a relação direta da quarta questão desse instrumento com o teste de exercício.

Portanto, considerando as possíveis limitações da doença sobre a prática de atividade física e o fato da GINA ser uma ferramenta simples e amplamente utilizada no acompanhamento da asma, justificam-se os esforços para se investigar o papel do GINA na detecção de AIE em crianças e adolescentes. Além disso, até o presente momento, estudos incluindo amostras pediátricas com asma grave são escassos na literatura. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho diagnóstico da questão relacionada à atividade física da GINA na detecção de AIE em crianças e adolescentes. Além disso, buscou-se verificar a associação da gravidade, controle da doença e função pulmonar com a resposta positiva no teste de broncoprovocação na amostra estudada.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal, que incluiu crianças e adolescentes com diagnóstico de asma, de ambos os sexos, com idades entre 6 a 18 anos e que se encontravam em acompanhamento regular no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HSL da PUCRS no período de março de 2016 a setembro de 2018. Foram excluídos os pacientes com sinais de exacerbação pulmonar e aqueles que apresentassem limitações motoras.

O diagnóstico de asma e a classificação da gravidade (leve/moderado a grave) seguiram os critérios da *Global Initiative for Asthma* (GINA) (14). Assim, os pacientes foram divididos em dois grupos experimentais: grupo asma grave resistente à terapia (AGRT) e grupo asma leve a moderada (ALM). Os critérios para o diagnóstico do grupo AGRT incluíram: asma que necessita de tratamento nas etapas 4-5 do GINA (≥ 800 mg/dia de budesonida ou equivalente, associado a LABA; uso de corticoide oral contínuo; ou omalizumabe), apresentando doença não controlada. A doença não controlada é caracterizada por: 1) sintomas persistentes ou *Asthma Control Test* ACT <20 (>3 meses); 2) exacerbações agudas (com internação na UTI, pelo menos 2 internações, ou dois cursos de corticoide oral ao longo dos últimos 12 meses); ou 3) obstrução não reversível da função pulmonar, mesmo após a utilização de corticoide. Já os critérios para o diagnóstico de asma leve/moderada seguiram: sintomas recorrentes de falta de ar, tosse, chiado, aperto no peito ou anormalidades na função pulmonar (VEF₁ e relação VEF₁/CVF reduzidos ou VEF₁ maior que 12% do valor basal após o uso de broncodilatador). Além disso, os pacientes deste grupo deveriam estar com a doença controlada nos últimos 3 meses, usando tratamentos das etapas 1 a 3 do GINA, em acompanhamento no centro de referência do estudo.

O tamanho da amostra foi estimado considerando um estudo prévio (15) que propôs um normograma para estimar a sensibilidade e a especificidade de testes diagnósticos. Assim, levando em conta uma sensibilidade/especificidade de 80% da questão do questionário da GINA, com uma precisão absoluta de 0,05 e estimando uma prevalência de 70% de asma induzida pelo exercício (3), estimou-se a inclusão de aproximadamente de 40 pacientes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade sob o número 47845415.4.0000.5336. Todos os pais e/ou

responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e os participantes o Termo de Assentimento (TA) do estudo.

Primeiramente, os pais e/ou responsáveis legais responderam ao questionário de controle da doença (GINA). Os pacientes tiveram as suas medidas antropométricas (peso e altura) avaliadas e realizaram o exame espirométrico. Posteriormente, foi realizado o teste de BIE. Todos os procedimentos foram realizados no Laboratório de Atividade Física em Pediatria (Centro Infant - PUCRS).

A avaliação antropométrica foi realizada por meio da mensuração do peso e da altura em duplicata. O peso foi obtido com os indivíduos em posição ortostática, com o mínimo de roupa, sem calçados e por uma balança digital (G-Tech, Glass 1 FW, Rio de Janeiro, Brasil) com precisão de 100 gramas. A altura foi obtida com os participantes descalços, com a coluna ereta. As medidas de altura foram obtidas através de um estadiômetro portátil (AlturaExata, TBW, São Paulo, Brasil) com precisão de 1 mm. A partir dessas aferições, o índice de massa corporal (IMC: $\text{peso} [(\text{kg})/\text{altura}^2(\text{m})]$) foi expresso em valor absoluto e em escore z, corrigido pela idade (16).

A espirometria foi realizada de acordo com os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade da *American Thoracic Society – European Respiratory Society* (ATS/ERS) (17). O teste foi realizado individualmente, na posição ortostática, sem uso de clipe nasal (18), utilizando-se o espirômetro KOKO (*San Diego, California, USA*). Os parâmetros avaliados foram a capacidade vital forçada (CVF), VEF_1 , razão VEF_1/CVF e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada ($\text{FEF}_{25-75\%}$). Os dados foram expressos em litros (absoluto) e escore-z, de acordo com uma equação de referência internacional (19).

As perguntas de controle da doença do questionário da GINA compõem um instrumento mundialmente utilizado para avaliação do controle/gravidade da doença. Sistemáticamente, a parte do controle da asma é composta por quatro questões clínicas, no qual uma delas contempla a asma relacionada à prática de atividade física [Questão específica: “Alguma limitação de atividade física pela asma”] (20). Tal questão foi aplicada aos pais e/ou responsáveis em relação as 4 semanas anteriores a entrevista. Além disso, ao final da aplicação desse instrumento, os pacientes foram categorizados, de acordo com a pontuação, em: asma controlada (resposta negativa para todas as 4

situações), parcialmente controlada (1-2 situações) ou não controlada (3-4 respostas positivas).

O teste de BIE foi realizado em um ambiente com a temperatura mantida entre 20-24°C graus, seguro e tranquilo, ar seco <10mgH₂O/L e humidade relativa do ar em torno de 60%. Todos os testes seguiram as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS) (21) e foram monitorados por fisioterapeutas e um médico responsável, para segurança dos participantes. Todos os participantes realizaram uma espirometria prévia à realização do teste (sem utilização de broncodilatador) e repetiram o exame imediatamente após e em 5, 10, 15 e 30 minutos após o término do teste de exercício. O teste de BIE foi realizado utilizando-se uma esteira rolante, modelo KT-10400 (Imbramed, São Paulo, Brasil), que apresenta inclinação e velocidades adaptáveis. A velocidade e a inclinação da esteira foram aumentadas até o sujeito alcançar uma frequência cardíaca de 80% da máxima prevista (220-idade) (21). Por conseguinte, os participantes tiveram que manter esse nível de exercício por mais 4-6 minutos, de acordo com a tolerância de cada sujeito. A presença de broncoespasmo induzido pelo exercício foi considerada positiva na ocorrência de uma queda do VEF₁ maior do que 15% após a realização do exercício (prazo de até 30 minutos) em relação ao valor basal previamente mensurado (21).

Para fins estatísticos, a normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de *Komolgorovic-Smirnov*. A descrição das variáveis quantitativas foi apresentada por média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme a distribuição das variáveis. Já os dados qualitativos foram apresentados através de frequências absolutas e relativas. As comparações dos dados quantitativos e qualitativos foram realizadas pelo teste t de *Student* para amostras independentes e pelo teste de qui-quadrado de *Pearson*, respectivamente. A análise do desempenho diagnóstico da questão específica do questionário da GINA para a detecção da BIE foi avaliada pela curva ROC. Todas as análises foram realizadas com o programa SPSS (versão 17.0). Todos os testes foram bidirecionais e as diferenças foram consideradas significativas com um $p < 0,05$.

Resultados

De um total de 45 pacientes convidados, 5 foram excluídos por não conseguirem realizar o teste de BIE. Assim, 40 crianças e adolescentes com asma, 17 do grupo ALM e 23 do grupo AGRT, foram incluídas. A média total da amostra foi de 11,2 anos, sendo 50% do sexo feminino, com um IMC (escore-z) médio de 0,20. Cerca de 70% dos pacientes tiveram a doença classificada como não controlada e/ou parcialmente controlada na avaliação pelo GINA. O VEF₁ (escore-z) médio foi de -0,33 e o índice de *tiffeneau* de -0,60. Não houve diferenças significativas nas variáveis de função pulmonar entre o grupo AGRT em comparação ao grupo ALM. Da mesma forma, quando os dados demográficos, antropométricos, de controle da doença e as demais variáveis de função pulmonar foram comparados, não houve diferenças significativas (tabela 1).

Em relação ao *GINA*, a amostra respondeu de forma positiva entre 37,5 e 50,0% às perguntas 1 (sintomas), 2 (despertar noturno) e 3 (medicação de resgate). Embora grande maioria do grupo AGRT (60,9%) tenha respondido positivamente para a questão 4 (atividade física), não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo ALM (35,3%; $p=0,10$). Do total de sujeitos avaliados, 19 (47,5%) apresentaram queda no VEF₁ no teste de broncoprovocação, sendo 13 (56,5%) do grupo AGRT e 6 (35,2%) no grupo ALM, com redução predominantemente aos 5 minutos e com maior parte apresentando queda leve (15-24%) na função pulmonar. Não houve diferenças nas comparações dessas variáveis entre os dois grupos estudados (tabela 2).

Não foi encontrada associação da questão 4 (atividade física) do GINA com a presença de AIE (Figura 1), tanto na amostra total ($p=0,26$), como no grupo ALM ($p=0,07$) e AGRT ($p=0,36$). Ainda, foi demonstrada uma sensibilidade para a questão 4 do GINA (atividade física) na amostra total ($n=40$) de 57,90 e uma especificidade de 57,14 (IC95%: 0,40-0,76) para detectar a presença de AIE em crianças e adolescentes. A área sob a curva ROC confirma esse baixo poder preditivo e é apresentada na figura 2. Da mesma forma, os resultados permaneceram negativos quando os grupos ALM e AGRT foram avaliados isoladamente (dados não apresentados). Houve uma frequência de AIE significativamente maior ($p=0,05$) nos sujeitos com VEF₁ mais baixo (escore-z $<-1,0$), em comparação aos que apresentaram escore-z $\geq -1,00$. No entanto, não houve diferenças significativas na frequência de AIE, quando avaliada a influência da gravidade e do controle da doença (Figura 3).

Discussão

Os resultados do presente estudo demonstram que a quarta questão do questionário da GINA (atividade física) não possui um poder diagnóstico adequado para

a detecção de AIE em crianças e adolescentes com ALM e AGRT, considerando os resultados da curva ROC juntamente com a baixa sensibilidade e especificidade demonstradas para o instrumento.

Embora diversos instrumentos tenham sido testados para detectar a AIE em crianças e adolescentes, esses métodos ainda parecem apresentar uma baixa/moderada sensibilidade e especificidade (7, 9, 13, 22, 23). A maioria desses instrumentos foi desenvolvido com base nos principais sinais/sintomas da doença (tosse, chiado, aperto no peito e dispneia) durante e/ou após o exercício físico em um período anterior a sua aplicação (1-12 mês). Mesmo assim, do ponto de vista clínico, ainda não apresentam um poder discriminativo adequado. A partir de nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo que testou o desempenho diagnóstico do GINA (quarta questão) para detecção da hiperreatividade brônquica durante um teste de exercício em jovens asmáticos. Nosso estudo demonstrou que o questionário da GINA possui um poder diagnóstico insuficiente para prever a AIE, com uma sensibilidade de 57,9% e especificidade de 57,1%. Esses resultados estão de acordo com um estudo prévio (13) que demonstrou uma pequena acurácia diagnóstica (sensibilidade de 70,2% e especificidade de 49,1%) para a questão da asma relacionada ao exercício físico na avaliação da asma induzida por metacolina. Assim, apesar de estudos demonstrarem que alguns testes podem ser alternativos para o diagnóstico de AIE e do nível de inflamação eosinofílica na ausência do padrão-ouro (24, 25), os questionários ainda apresentam desempenho insuficiente para populações pediátricas. Cabe ressaltar que a acurácia medida no presente estudo refere-se a utilização específica da questão 4 da GINA, não sendo possível descartar a possibilidade de um melhor desempenho com o acréscimo de outras questões ou questionário de sintomas.

A prevalência de AIE na população jovem é bastante variável, ocorrendo entre 20 e 90% dos casos (3). Os dados do presente estudo estão dentro dessa faixa, já que quase metade (19/40) dos pacientes apresentou AIE. Essa variabilidade na prevalência da AIE é provavelmente devida a diferenças nas regiões geográficas e nas características da população. Além disso, temperatura, estações do ano, umidade e fatores ambientais (poluição atmosférica, alérgenos) também são fatores que podem afetar dados de prevalência (3). Embora no presente estudo tenha ocorrido um

percentual mais elevado de AIE no grupo AGRT (21,2% mais), esse resultado não atingiu significância estatística.

Ao se comparar os grupos estudados (ALM vs. AGRT), não foram encontradas diferenças na função pulmonar e no controle da doença. Alguns estudos vêm demonstrando que a espirometria pode não ser um marcador sensível para a detecção de mudanças na função pulmonar em algumas doenças respiratórias crônicas na população infantil (26-29) incluindo a asma (26) e a bronquiolite obliterante pós-infecciosa (29). Um estudo do nosso grupo de pesquisa (1) e de outros (26-28) demonstraram valores de função pulmonar dentro ou próximo da normalidade mesmo em pacientes com AGRT. Esses resultados são diferentes dos encontrados em adultos, nos quais parece existir uma perda importante da função respiratória (30). Os mecanismos que explicam esses achados em amostras pediátricas podem ser atribuídas, pelo menos em parte, à menor exposição temporal à doença, uso terapias farmacológicas inovadoras (Omalizumabe) e ao menor remodelamento brônquico (1). Além disso, em relação ao controle da doença, embora a asma não controlada tenha sido mais frequente no grupo AGRT (15,6% mais), não houve diferença significativa. Esses resultados poderiam ser atribuídos ao fato dos pacientes realizarem acompanhamento clínico ambulatorial, com consultas que possibilitam ajustes de medicações e doses, bem como ao uso de Omalizumabe em alguns pacientes.

Nossos resultados também demonstraram que valores basais menores de VEF₁ (escore-z <-1) estão associados com uma frequência maior de BIE. De acordo com as diretrizes internacionais, o VEF₁ é um dos parâmetros clínicos mais utilizados para o diagnóstico e acompanhamento da doença (31). Esses resultados estão de acordo com estudos prévios (32, 33) indicando que valores mais baixos de VEF₁ estão associados com piora clínica, exacerbação e broncoconstrição induzida pelo exercício. Um estudo recente em crianças e adolescentes com asma (34) demonstrou uma associação significativa entre os valores de VEF₁ e controle da doença (GINA), indicando que o VEF₁ é um marcador de exacerbação da doença. Além disso, outros dados indicam que o VEF₁ está associado a importantes marcadores clínicos em crianças com asma, incluindo a presença de sintomas e exacerbações (32).

Esse estudo apresenta algumas limitações, incluindo o pequeno tamanho amostral dos grupos estudados. No entanto, considerando que a AGRT possui prevalência conhecidamente menor e que o cálculo amostral apontou um adequado poder para as análises realizadas, acreditamos que este fator tenha sido minimizado. Além disso, o fato de alguns pacientes utilizarem Omalizumabe (imunoterapia inespecífica anti-IgE) poderia se constituir em outra limitação, já que pode ter influenciado resultados de função pulmonar, controle da doença e AIE. No entanto, considerando os benefícios dessa medicação para os pacientes com AGRT (35, 36), não seria adequada a interrupção do uso durante a realização do estudo.

Em conclusão, os resultados demonstram que a quarta questão do questionário do GINA (atividade física) possui um poder diagnóstico insuficiente do ponto de vista clínico para a detecção de AIE em crianças e adolescentes com asma. Desta forma, recomenda-se que a avaliação da AIE seja ainda realizada pelo teste de broncoprovocação induzida por exercício, evitando, assim, a ocorrência de falsos positivos ou falsos negativos na detecção de AIE na população pediátrica.

Referências

-
1. Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, Souza RGd, Vargas MHM, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):343-50.
 2. Committee IS. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: ISAAC. *Eur Respir J*. 1998;12:315-35.
 3. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018;28.
 4. Laitano O, Meyer F. Asma induzida pelo exercício: aspectos atuais e recomendações. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13(1).
 5. Lopes W, Radominski R, Rosário Filho N, Leite N. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. *Allergol Immunopathol*. 2009;37(4):175-9.
 6. Bavarian B, Mehrkhani F, Ziaee V, Yousefi A, Nourian R. Sensitivity and specificity of self-reported symptoms for exercise-induced bronchospasm diagnosis in children. *Iran J Pediatr*. 2009;19(1):47-51.
 7. Ponsonby A, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Wood-Baker R. Exercise-induced bronchial hyperresponsiveness and parental ISAAC questionnaire responses. *Eur Respir J*. 1996;9(7):1356-62.
 8. Sallaoui R, Zendah I, Ghedira H, Belhaouz M, Ghrairi M, Amri M. Exercise-induced bronchoconstriction in Tunisian elite athletes is underdiagnosed. *Open access J Sports Med*. 2011;2:41.
 9. Hildebrand K, Przybyłowski T, Maskey-Warzęchowska M, Chazan R. Usefulness of selected tests in the diagnosis of exercise induced bronchoconstriction. *Advances in Respir Med*. 2011;79(6):397-406.
 10. Ali Mansournia M, Jamali M, Mansournia N, Yunesian M, Moghadam KG, editors. Exercise-induced bronchospasm among students of Tehran University of Medical Sciences in 2004. *Allergy Asthma Proc*; 2007: OceanSide Publications, Inc.
 11. Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD, Martin DP, Schoene RB, Sullivan SD, et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *J Pediatr*. 2002;141(3):343-9.
 12. Weiler JM, Hallstrand TS, Parsons JP, Randolph C, Silvers WS, Storms WW, et al. Improving screening and diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction: a call to action. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(3):275-80. e7.
 13. Lim SY, Jo YJ, Chun EM. The correlation between the bronchial hyperresponsiveness to methacholine and asthma like symptoms by GINA questionnaires for the diagnosis of asthma. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1):161.
 14. 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. *Eur Respir J*. 2015;46(3):622-39.
-

-
15. Malhotra RK, Indrayan A. A simple nomogram for sample size for estimating sensitivity and specificity of medical tests. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58(6):519.
 16. De Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr.* 2007;137(1):144-8.
 17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
 18. Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J.* 2003;21(5):876-8.
 19. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver B, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 year age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012:erj00803-2012.
 20. Boulet L-P, FitzGerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1220-9.
 21. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):1016-27.
 22. Panditi S, Silverman M. Perception of exercise induced asthma by children and their parents. *Arch Dis Child.* 2003;88(9):807-11.
 23. Inci D, Guggenheim R, Altintas DU, Wildhaber JH, Moeller A. Reported exercise-related respiratory symptoms and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *J Clin Med Res.* 2017;9(5):410.
 24. Feitosa LAdS, de Britto MCA, Aliverti A, Noronha JB, de Andrade AD. Accuracy of optoelectronic plethysmography in childhood exercise-induced asthma. *J Asthma.* 2018:1-8.
 25. Jøppegaard M, Veidal S, Sverrild A, Backer V, Porsbjerg C. Validation of ATS clinical practice guideline cut-points for FeNO in asthma. *Respir Med.* 2018;144:22-9.
 26. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske Jr RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):426-32.
 27. Francisco B, Ner Z, Ge B, Hewett J, König P. Sensitivity of different spirometric tests for detecting airway obstruction in childhood asthma. *J Asthma.* 2015;52(5):505-11.
 28. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(5):883-92.
 29. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rueda B, Sarria EE. Função pulmonar de crianças e adolescentes com bronquiolite obliterante pós-infecciosa. *J Bras Pneumol.* 2010;36(4).
-

-
30. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. 2003;124(4):1318-24.
 31. Bimestral P. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Suplemento 1).
 32. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):61-7.
 33. Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, Mäkelä MJ, Malmberg LP. Small airway function in children with mild to moderate asthmatic symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(4):451-7.
 34. Salviano LDdS, Taglia-Ferre KD, Lisboa S, Costa ACCd, Campos HdS, March MdFP. Association between fraction of exhaled nitric oxide and spirometry data and clinical control of asthma in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2018(AHEAD):0-.
 35. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al., editors. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*; 2017: OceanSide Publications, Inc.
 36. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, Santos G, Pinto LA, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatric Pulmonol*. 2017;52(11):1408-13.

FIGURAS

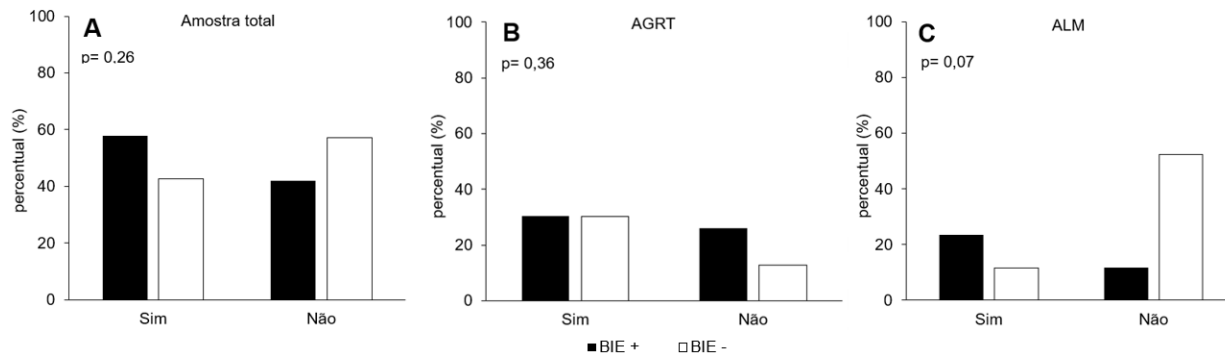


Figura 1 – Associação da resposta da 4ª questão (atividade física) da GINA e broncoprovocação induzida pelo exercício. Nível de significância se refere ao teste de qui-quadrado.

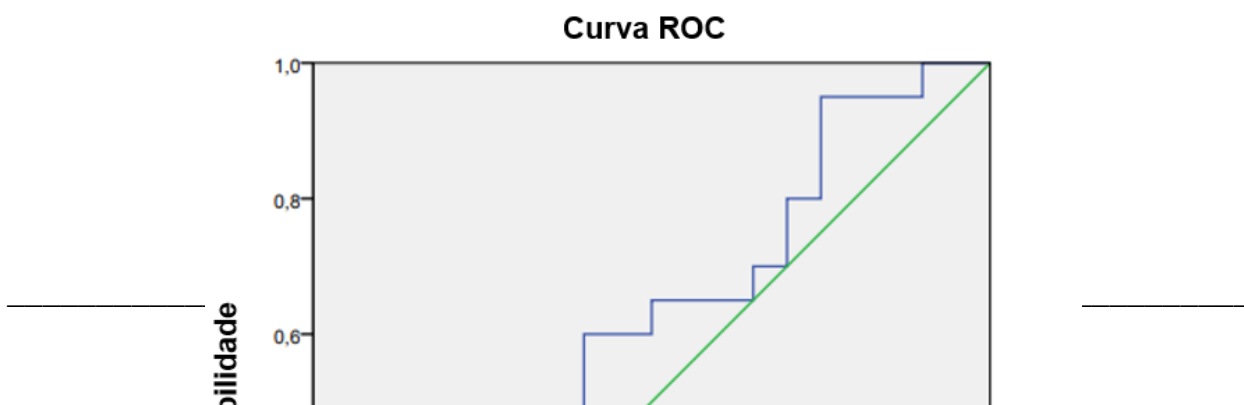


Figura 2 – Curva ROC para a questão 4 (atividade física) do questionário GINA na identificação de pacientes com asma induzida por exercício (AIE). Área abaixo da curva= 0,58 (IC95%: 0,40-0,76); $p=0,351$.

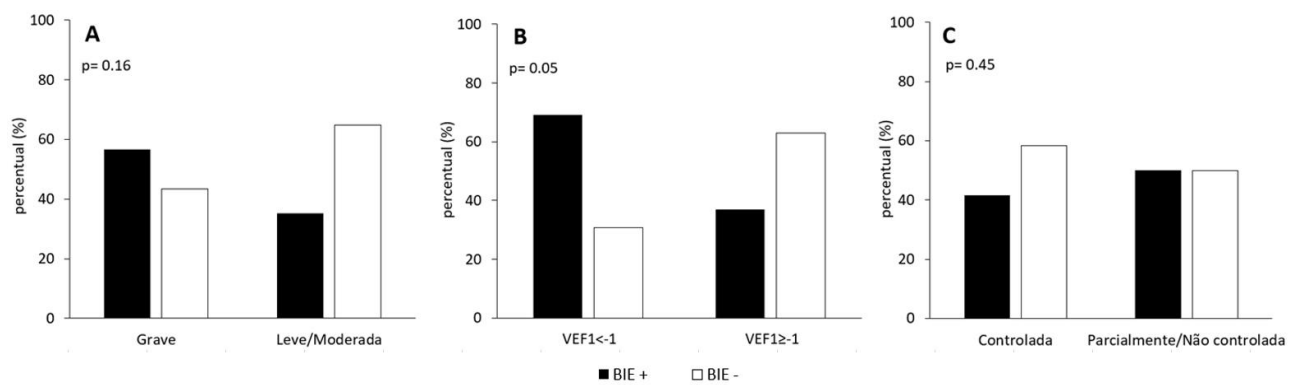


Figura 3 – Associação da frequência de broncoespasmo induzido por exercício (BIE) com a gravidade da doença (A), a função pulmonar – VEF₁ maior ou menor que escore-z de -1 (B) e com o nível de controle da doença (C). Nível de significância se refere ao teste de qui-quadrado.

TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra do estudo.

Variáveis avaliadas	Amostra total (n=40)	ALM (n=17)	AGRT (n=23)	Valor de p
<i>Características demográficas</i>				
Idade (anos)	11,25±2,63	10,62±2,72	11,70±2,53	0,21
Feminino, n (%)	20 (50,00)	7 (41,20)	13 (56,52)	0,52
<i>Antropométricas</i>				
Altura (cm)	143,45±12,82	143,00±13,30	143,80±12,80	0,85
Peso (kg)	42,40±12,61	40,80±12,41	43,60±12,90	0,48
IMC (absoluto)	20,32±4,93	19,50±3,15	20,94±5,91	0,31
(escore-z)	0,62±0,96	0,62±0,91	0,62±1,02	0,98
<i>Função Pulmonar</i>				
VEF ₁ (absoluto)	2,17±0,61	2,30±0,70	2,09±0,53	0,39
(escore-z)	-0,33±1,45	-0,01±1,75	-0,57±1,17	0,26
CVF (absoluto)	2,61±0,70	2,70±0,82	2,56±0,60	0,62
(escore-z)	0,04±1,32	0,15±1,75	-0,03±0,90	0,69
VEF ₁ CVF (absoluto)	0,83±0,08	0,85±0,06	0,82±0,09	0,26
(escore-z)	-0,60±1,34	-0,25±1,21	-0,82±1,41	0,17
FEF _{25-75%} (absoluto)	2,34±1,02	2,50±0,94	2,24±1,09	0,47
(escore-z)	-0,80±1,52	-0,46±1,31	-1,02±1,64	0,24
<i>Controle da doença</i>				
Controlada	12 (30,0)	5 (29,4)	7 (30,4)	0,61
Parcialmente controlada	15 (37,5)	8 (47,0)	7 (30,4)	0,22
Não controlada	13 (32,5)	4 (23,5)	9 (39,1)	0,24

Dados apresentados em média e desvio padrão, exceto as variáveis gênero, etnia e controle da doença (frequência absoluta e relativa). ALM: asma leve e moderada. AGRT: asma grave resistente à terapia. IMC: índice de massa corporal; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital; *p<0,05.

Tabela 2. Dados da GINA e broncoprovocação induzida pelo exercício.

Variáveis avaliadas	Amostra total (n=40)	ALM (n=17)	AGRT (n=23)	Valor de p
<i>Global Initiative for Asthma (GINA), n (%)</i>				
Questão 1 - sintomas				
Sim	15 (37,5)	7 (41,2)	8 (34,8)	0,74
Questão 2 – despertar noturno				
Sim	15 (37,5)	5 (29,4)	10 (43,5)	0,51
Questão 3 – medicação de resgate				
Sim	17 (42,5)	8 (47,0)	9 (39,1)	0,74
Questão 4 – atividade física				
Sim	20 (50,0)	6 (35,3)	14 (60,9)	0,20
<i>Asma induzida pelo exercício, n (%)</i>				
Positivo	19 (47,5)	6 (35,3)	13 (56,5)	0,21
<i>Tempo de queda, n (%)</i>				
Imediato	6 (31,6)	1 (16,6)	5 (38,4)	0,17
5 minutos	8 (42,1)	2 (33,3)	6 (46,1)	0,23
10 minutos	2 (10,5)	2 (33,3)	-	0,17
15 minutos	3 (15,8)	1 (16,6)	2 (15,4)	0,61
<i>Severidade da queda, n (%)</i>				
Leve - (15-24%)	10 (52,6)	2 (33,3)	8 (61,5)	0,25
Moderada - (25-39%)	8 (42,1)	4 (66,6)	4 (30,7)	0,16
Grave - (≥40%)	1 (5,3)	-	1 (7,7)	0,76

Dados apresentados em média de frequência absoluta e relativa. ALM: asma leve e moderada. AGRT: asma grave resistente à terapia. *p<0,05.