UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

NATASHA YUMI MATSUNAGA

AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, FUNCIONAIS E INFLAMATÓRIAS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA: UMA COORTE PROSPECTIVA

CAMPINAS

2019

NATASHA YUMI MATSUNAGA

AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, FUNCIONAIS E INFLAMATÓRIAS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA: UMA COORTE PROSPECTIVA

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências, na área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA
NATASHA YUMI MATSUNAGA, E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA. ADYLÉIA APARECIDA DALBO CONTRERA TORO.

CAMPINAS
2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M429a

Matsunaga, Natasha Yumi, 1989-
Avaliação das características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias de crianças e adolescentes com asma : uma coorte prospectiva / Natasha Yumi Matsunaga. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Asma. 2. Criança. 3. Adolescente. I. Toro, Adyléia Aparecida Dalbo Contrera, 1958-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Assessment of sociodemographic, clinical, functional and inflammatory characteristics of children and adolescents with asthma : a prospective cohort
Palavras-chave em inglês:
Asthma
Child
Adolescent
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente
Titulação: Doutora em Ciências
Banca examinadora:
Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro [Orientador]
Paulo Márcio Condessa Pitrez
Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho
Monica Corso Pereira
Ivete Alonso Bredda Saad
Data de defesa: 10-07-2019
Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)
- ORCID do autor: https://orcid.org/0000-0002-5467-6482
- Currículo Lattes do autor: http://lattes.cnpq.br/7009489840566561

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

NATASHA YUMI MATSUNAGA

ORIENTADOR: PROFA. DRA. ADYLÉIA APARECIDA DALBO CONTRERA TORO

MEMBROS:

1. PROFA. DRA. ADYLÉIA APARECIDA DALBO CONTRERA TORO

2. PROF. DR. PAULO MÁRCIO CONDESSA PITREZ

3. PROF. DR. ÁLVARO AUGUSTO SOUZA DA CRUZ FILHO

4. PROFA. DRA. MONICA CORSO PEREIRA

5. PROFA. DRA. IVETE ALONSO BREDDA SAAD

Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 10/07/2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pais, crianças e adolescentes que participaram do estudo! Muito obrigada pelo carinho e colaboração durante todos esses anos, e por cederem um pouquinho do seu tempo para a pesquisa científica.

Dedico também, a todos aqueles que nos deixaram saudades, mas principalmente à duas anjinhas muito especiais que fazem muita falta no meu dia-a-dia: Vovó Maria e a Vovó Aurâina. Aquelas que sempre se fizeram presentes, espalhando amor por onde passavam, e que agora estão festando juntas no céu.

AGRADECIMENTOS

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

Agradeço a todos, que de alguma forma, me auxiliaram nessa jornada e contribuíram para a realização desta tese de doutorado. Obrigada pelo carinho, atenção, ajuda e apoio em todos os momentos! Esta vitória também é de todos vocês!

À Dra. Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro, minha querida orientadora, sou e serei eternamente grata por tudo! Obrigada por todas as conversas, conselhos, ajuda e incentivo na minha vida profissional e pessoal. Aqui encerramos mais um ciclo, e a realização deste trabalho não seria possível sem a sua atenção, carinho e confiança!

À Dra. Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, minha coorientadora de coração, muito obrigada por sempre estar presente e por toda ajuda, conselhos e carinho.

Ao Dr. José Dirceu Ribeiro, por ser um ótimo professor, um ótimo pesquisador, mas acima de tudo, uma ótima pessoa! Obrigada por ser um exemplo para todos nós!

Ao Dr. André Moreno Morcillo, obrigada por tudo! Por toda a atenção e carinho, pela generosidade em compartilhar os seus conhecimentos, pelas tardes de estudos e conversas e por sempre estar presente e disposto a nos ajudar. Muito obrigada por fazer parte do meu crescimento pessoal e profissional!

À Dra Icleia Barreto e Bruna Zaidan, membros do serviço de Patologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, pelo auxílio na leitura e interpretação dos resultados referentes as lâminas do escarro induzido.

Aos profissionais Taís Mazzola, Felipe Franco e Janine Sabino por toda a ajuda e disponibilidade em relação ao processamento e análise das citocinas inflamatórias.

Ao Dr. Paulo Pitrez e sua equipe, principalmente João Paulo, Giovana, Rodrigo e Cristian pela disponibilidade e generosidade em me receber em seu serviço, e principalmente por me mostrar e ensinar sobre a técnica do escarro induzido.

A todos os funcionários, técnicos e chefes do Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP), Laboratório de Fibrose Cística (LAFIC), Laboratório de Pesquisa Translacional (LPT) e Laboratório de Investigação em Patologia (LIP) do CIPED-Unicamp, e do Laboratório Central de Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida (LacTAD) da Unicamp.

A todos os profissionais e secretários do Centro de Investigação em Pediatria - Ciped e da Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Unicamp, pela disponibilidade, atenção e prontidão no atendimento.

A todos os profissionais e residentes de Pediatria e Pneumologia Pediátrica da Unicamp, pelo trabalho em conjunto e por cuidarem tão bem das crianças e adolescentes do ambulatório.

Às queridas supervisoras, Rosângela Alves Grande, Milena Antonelli Cohen, Therezinha de Oliveira Rapelli e Celize Cruz Bresciani Almeida, por me ensinarem a importância do amor ao próximo em tempos difíceis, onde um simples sorriso é capaz de acalentar corações aflitos.

A todos da equipe da residência de Pneumologia Pediátrica da Universidade Federal de Goiás, em especial à Dra Lusmaia Damaceno Costa Camargo e à Dra Raquel Vidica Fernandes, por me receberem de braços abertos, por compartilharem seus conhecimentos e pelo incentivo à pesquisa e carreira acadêmica.

A todos os professores da minha banca de defesa do doutorado, agradeço a oportunidade de compartilhar este trabalho com pesquisadores tão importantes e renomados no âmbito acadêmico. Sinto-me honrada pela presença e participação dos senhores neste momento único.

A todos os professores, do ensino infantil, fundamental, médio, superior e da pós-graduação, de cursos, congressos e bancas anteriores, muito obrigada pela

oportunidade de aprender cada dia mais! Vocês são o meu espelho em relação ao tipo de professora que pretendo ser! Obrigada pela minha educação e formação!

Às minhas queridas amigas de faculdade e colegas de profissão, principalmente àquelas que ingressaram na carreira acadêmica e atualmente compartilham diversos anseios e felicidades dessa vida de docente.

Às amizades que Campinas me proporcionou, principalmente Livea Gianfrancesco e Marina Simões de Oliveira. Obrigada por sempre estarem presentes e por toda a ajuda durante toda a realização deste trabalho.

Aos meus pais, Nilton e Odete Matsunaga, muito obrigada por todo apoio e amor incondicional. Agradeço todo o suporte e incentivo que possibilitaram a busca e realização de todos os meus sonhos. Sou muito feliz e grata por existirem na minha vida. Amo muito vocês!

Ao meu querido irmão e companheiro, Higor Naoto Matsunaga que sempre esteve presente em todos os momentos da minha vida, inclusive em muitos referentes ao mestrado e doutorado. Agradeço pela cumplicidade e carinho! Te amo.

Às minhas "irmãs" de quatro patas, Nayla, Sayumi e Saori pelo amor sincero, companhia e carinho no dia a dia, sendo muitas vezes durante os períodos em frente ao computador.

À minha sogra Áurea e sogro José Washington, pelo carinho e torcida em todos os momentos da minha vida. Obrigada por estarem sempre presentes! Sou muito grata por essa segunda família!

Ao meu amado marido Felipe Bueno Spicacci, muito obrigada por tudo! Por todos os momentos de cumplicidade, carinho, amor e respeito desde os primeiros períodos da faculdade, aprimoramento, mestrado e doutorado. Estamos finalizando mais uma etapa, e sou muito grata e feliz por tê-lo ao meu lado sempre. Te amo!

À toda a minha família e amigos pela compreensão e apoio durante os períodos de ausência, ansiedade e vitórias!

RESUMO

Introdução: A avaliação do nível de controle e gravidade da asma deve ser realizada sempre que possível, para verificar o risco do paciente apresentar quadros graves, remodelamento brônquico e doença pulmonar obstrutiva crônica futura. Sendo assim, torna-se necessária a busca por marcadores clínicos, funcionais e inflamatórios para identificar fatores preditivos associados ao pior controle e maior gravidade da asma.

Objetivo: Avaliar uma coorte de crianças e adolescentes com asma, de acordo com as características clínicas, funcionais, inflamatórias e qualidade de vida.

Métodos: Estudo observacional, analítico, de coorte prospectivo, realizado com crianças e adolescentes com asma de 7 a 17 anos de idade, acompanhadas nos Ambulatórios de Pediatria e Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas-Unicamp no período de abril/2015 a janeiro/2019. Os pacientes selecionados foram acompanhados por um período de 18 meses, com reavaliações a cada 6 meses, totalizando 4 avaliações. Foram obtidas informações sociodemográficas e clínicas com um questionário estruturado. Foram aplicados o *Asthma Control Test* (ACT) e *Global Initiative for Asthma questionnaire* (GINAq) para avaliação do nível de controle da doença, *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) para atividade física e *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) para qualidade de vida. Foram realizados testes funcionais como espirometria e teste de caminhada de 6 minutos (TC6), coleta de sangue para avaliação de biomarcadores inflamatórios como eosinófilos e nível total de imunoglobulina E e coleta do escarro induzido para avaliação do perfil citológico. Nos pacientes com asma grave não controlada, foi realizada a dosagem de citocinas inflamatórias IL-17, IL-13, IL12/IL23p40, IL-10, IL-6, IL-4, IL-2, IFN-γ e TNF pela citometria de fluxo, método Cytometric Bead Array (CBA, BD Biosciences, USA), no sobrenadante do escarro e soro.

Resultados: Foram avaliados 261 crianças e adolescentes com asma e selecionados 138, com idade mediana de 11,00 (7-17) anos, sendo 78 (56,5%) do sexo masculino, 64 (46,4%) classificados com asma não controlada e 77 (55,8%) com asma grave na

primeira avaliação. Os pacientes classificados com asma não controlada apresentaram menor renda per capita (p=0,030), maior número de idas ao pronto-socorro no último ano (p=0,040), menores escores na qualidade de vida (p<0,001), maior comprometimento cardiorrespiratório avaliado pelo TC6 (p<0,05) e maiores valores de eosinófilos (p=0,024) na primeira avaliação. A técnica do escarro induzido mostrou taxa de sucesso de 74,64% e ausência de concordância entre o perfil eosinofílico do escarro e do soro (p=0,716; k=-0,025). Em seis meses de acompanhamento, observou-se diferença significativa na dosagem sérica de IL-13 (p=0,043) e ausência de alterações no perfil citológico do escarro (p=0,194). Ao final, 108 participantes completaram as quatro avaliações, na qual foram considerados fatores preditivos para a "asma não controlada" na regressão logística multivariada, a classificação em asma não controlada na primeira avaliação (p<0,001), presença de rinite (p=0,035), resposta ao broncodilatador no VEF1 (p=0,002), comprometimento moderado ou grave no domínio sintomas do PAQLQ (p=0,002), classificação em sedentário pelo IPAQ (p=0,037) e o fato de não completar o TC6 (p=0,008). O GINAq apresentou concordância moderada com o ACT (p<0,001; k=0,563) e 72,6% de sensibilidade com o índice espirométrico. O ponto de corte de 82,03% é capaz de distinguir crianças e adolescentes com asma controlada e não controlada pela avaliação da distância prevista no TC6.

Conclusão: Após a avaliação de uma coorte prospectiva de crianças e adolescentes com asma, foi possível identificar fatores preditivos relacionados à asma não controlada, assim como características clínicas, funcionais e inflamatórias associadas ao pior controle e maior gravidade da asma, informação esta que poderá auxiliar no manejo adequado da doença.

Palavras-chave: Asma, Criança, Adolescente.

ABSTRACT

Introduction: The assessment of asthma control level and severity should be performed whenever possible to verify risks of developing severe conditions, bronchial remodeling and future chronic obstructive pulmonary disease in patients with asthma. Therefore, it is necessary to search for clinical, functional and inflammatory markers to identify predictive factors associated with uncontrolled and severe asthma.

Objective: To assess a cohort of children and adolescents with asthma, according to clinical, functional and inflammatory characteristics and quality of life.

Methods: An observational, analytical, prospective cohort study was conducted with children and adolescents with asthma between 7 and 17 years of age, attended at Pediatric and Pediatric Pulmonology Outpatient Clinics of State University of Campinas - Unicamp between April 2015 to January 2019. Selected patients were assessed and followed-up every 6 months for 18 months, in a total of 4 evaluations. Sociodemographic and clinical information was obtained with a structured questionnaire. Asthma Control Test (ACT) and Global Initiative for Asthma Questionnaire (GINAq) was applied to assess the asthma control level, International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) to assess the physical activity level and Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) to assess the quality of life of children and adolescents of asthma. Functional tests such as spirometry and 6-minute walk test (6MWT) were performed. Blood sample was taken for evaluation of inflammatory biomarkers such as eosinophils and total level of immunoglobulin E. Induced sputum was also taken for evaluation of cytological profile. In patients with severe uncontrolled asthma, inflammatory cytokines as IL-17, IL-13, IL12/IL23p40, IL-10, IL-6, IL-4, IL-2 and IFN were measured in sputum and serum supernatant, by Cytometric Bead Array method (CBA, BD Biosciences, USA).

Results: A total of 261 children and adolescents with asthma were selected. In this study, 138 were included, with a median age of 11.00 (7-17) years, of which 78 (56.5%) were male, 64 (46.4%) classified as uncontrolled asthma and 77 (55.8%) with severe asthma in first evaluation. Patients who had uncontrolled asthma presented lower per

capita income (p=0.030), higher number of emergency room consults in the last year (p=0.040), lower quality of life scores (p<0.001), higher cardiorespiratory impairment (p<0.05) and higher values of eosinophils (p=0.024) in the first evaluation. The induced sputum technique had a success rate of 74.64% and there is no agreement between the eosinophil profile of sputum and serum (p=0.716; k=-0.025). After 6 months of follow-up, a significant difference was observed in serum IL-13 levels (p=0.043) and there are no variations in sputum cytology profile (p=0.194). 108 participants completed the four assessments of this study. Classification as uncontrolled asthma in ACT on the first assessment (p<0.001), presence of rhinitis (p=0.035), bronchodilator response in FEV1 (p=0.002), moderate or severe impairment in symptom domain assessed by PAQLQ (p=0.002), classification as sedentary by IPAQ (p=0.037) and failure on complete the 6MWT (p=0.008) were considered predictive factors to uncontrolled asthma in children and adolescents, according to multivariate logistic regression. The GINAq presented moderate agreement with ACT (p<0.001, k=0.563) and 72.6% of sensitivity with spirometric index. The cut-off point of 82.03% is able to distinguish children and adolescents with controlled and uncontrolled asthma by evaluating the predicted distance in 6MWT.

Conclusion: After the assessment of a prospective cohort of children and adolescents with asthma, it was possible to identify predictive factors related to uncontrolled asthma, as well as clinical, functional and inflammatory characteristics associated with uncontrolled and severe asthma, which can help managing the disease.

Keywords: Asthma, Child, Adolescent.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Processo inflamatório na asma e fatores que acarretam obstrução do fluxo aéreo.....32

Figura 2: Processo inflamatório na asma.....33

Figura 3: Padrão citológico do escarro.....36

Figura 4: Etapas de tratamento para o paciente com asma.....43

Figura 5: Resultados do prick test.....76

Figura 6: Fluxograma dos pacientes que perderam o seguimento e daqueles que permaneceram até o final do estudo.....111

Figura 7: Curva Roc referente ao ponto de corte para classificação em asma controlada e não controlada utilizando a distância prevista no TC6.....121

Figura 8: Proporção da concordância, expressa pela estatística k nas diferentes ferramentas de avaliação do controle da asma em crianças e adolescentes.....123

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Resumo das principais características dos biomarcadores do sangue e escarro.....37

Quadro 2: Resumo das vantagens, limitações e utilidades dos principais biomarcadores.....38

Quadro 3: Ferramentas para realizar a monitorização da asma em crianças de acordo com a idade.....42

Quadro 4: Avaliações e testes realizados com as crianças e adolescentes com asma durante os 18 meses do estudo.....54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas das 138 crianças e adolescentes incluídas no estudo.....74

Tabela 2: Características clínicas relacionadas à asma das 138 crianças e adolescentes incluídas no estudo.....75

Tabela 3: Caracterização geral dos testes funcionais de espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, e qualidade de vida das 138 crianças e adolescentes do estudo.....77

Tabela 4: Caracterização geral do biomarcadores inflamatórios das 138 crianças e adolescentes do estudo.....78

Tabela 5: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes do estudo.....79

Tabela 6: Características sociodemográficas de pacientes com asma controlada e não controlada na primeira avaliação.....80

Tabela 7: Características clínicas de pacientes com asma controlada e não controlada na primeira avaliação.....81

Tabela 8: Características funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade física nas crianças e adolescentes com asma controlada e não controlada na primeira avaliação.....83

Tabela 9: Características inflamatórias, com a análise do padrão citológico e dos biomarcadores sanguíneos em crianças e adolescentes com asma controlada e não controlada na primeira avaliação.....84

Tabela 10: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma não controlada na primeira avaliação 84

Tabela 11: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma controlada na primeira avaliação.....85

Tabela 12: Características sociodemográficas das crianças e adolescentes com asma grave (AG) e asma não grave (ANG) na primeira avaliação.....86

Tabela 13: Características clínicas de pacientes com asma grave (AG) e asma não grave (ANG) na primeira avaliação.....87

Tabela 14: Características funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade física em crianças e adolescentes com asma grave (AG) e asma não grave (ANG) na primeira avaliação.....88

Tabela 15: Características inflamatórias, com a análise do padrão citológico e dos biomarcadores sanguíneos em crianças e adolescentes com asma grave (AG) e asma não grave (ANG) na primeira avaliação.....89

Tabela 16: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma grave na primeira avaliação.....89

Tabela 17: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma não grave na primeira avaliação.....90

Tabela 18: Características sociodemográficas das crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na primeira avaliação.....91

Tabela 19: Características clínicas de pacientes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na primeira avaliação.....92

Tabela 20: Características funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade física em crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na primeira avaliação.....94

Tabela 21: Características inflamatórias, com a análise do padrão citológico e dos biomarcadores sanguíneos em crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na primeira avaliação.....95

Tabela 22: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma grave não controlada na primeira avaliação.....95

Tabela 23: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma grave controlada na primeira avaliação.....96

Tabela 24: Correlação da dosagem de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma do estudo com variáveis clínicas, funcionais e qualidade de vida na primeira avaliação.....97

Tabela 25: Comparação da classificação do nível de controle da asma entre a primeira e a segunda avaliação.....98

Tabela 26: Comparação do nível de adesão entre a primeira e a segunda avaliação.....99

Tabela 27: Comparação das características funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade das crianças e adolescentes, entre a primeira e a segunda avaliação.....100

Tabela 28: Comparação das características inflamatórias, pela análise do padrão citológico em crianças e adolescentes, entre a primeira e a segunda avaliação.....101

Tabela 29: Comparação das características clínicas, funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade física das crianças e adolescentes com asma grave não controlada entre a primeira e segunda avaliação.....102

Tabela 30: Comparação do padrão citológico do escarro e dos biomarcadores sanguíneos das crianças e adolescentes com asma grave não controlada entre a primeira e segunda avaliação.....103

Tabela 31: Comparação das concentrações das citocinas avaliadas no escarro e no soro pelo método de citometria de fluxo de crianças e adolescentes com asma grave não controlada entre a primeira e segunda avaliação.....104

Tabela 32: Comparação das características clínicas, funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade física das crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na segunda avaliação.....106

Tabela 33: Comparação do padrão citológico do escarro e dos biomarcadores sanguíneos das crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na segunda avaliação.....107

Tabela 34: Comparação das concentrações das citocinas no escarro e no soro pelo método de citometria de fluxo das crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na segunda avaliação.....108

Tabela 35: Comparação da concentração das citocinas no escarro e no soro das crianças e adolescentes com asma grave.....109

Tabela 36: Comparação do controle da asma, intervalo desde a última crise, adesão ao tratamento, espirometria e TC6 das crianças e adolescentes na primeira, segunda, terceira e quarta avaliação.....112

Tabela 37: Análise dos fatores de risco relacionados ao paciente para o não controle da asma pela regressão logística univariada.....113

Tabela 38: Análise dos fatores de risco para o não controle da asma, relacionados à características sociodemográficas, da família e do ambiente pela regressão logística univariada.....114

Tabela 39: Análise dos fatores de risco para o não controle da asma relacionados às características clínicas da asma pela regressão logística univariada.....115

Tabela 40: Análise dos fatores preditivos para o não controle da asma relacionados aos exames complementares como espirometria, TC6, IPAQ e PAQLQ pela regressão logística univariada.....117

Tabela 41: Análise dos fatores de risco para o não controle da asma, relacionados aos biomarcadores inflamatórios, como eosinófilos no sangue, dosagem de IgE total e perfil citológico do escarro pela regressão logística univariada.....118

Tabela 42: Resultados da regressão logística multivariada para a análise dos fatores preditivos relacionados ao não controle da asma, com a inclusão de todas as variáveis as variáveis preditoras.....119

Tabela 43: Resultados da regressão logística multivariada para a análise dos fatores preditivos relacionados ao não controle da asma, com a inclusão de todas as variáveis as variáveis preditoras; exceto a classificação do ACT na primeira avaliação.....120

Tabela 44: Número de casos de crianças e adolescentes com asma controlada e não controlada de acordo com a avaliação das diferentes ferramentas de controle da asma.....122

Tabela 45: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre o questionário GINA e outras ferramentas de avaliação do controle da asma.....124

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AC: Asma Controlada

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*

ACSS: *Asthma Control System Score*

ACT: *Asthma Control Test*

AFE: Aumento do Fluxo Expiratório

AG: Asma Grave

AGC: Asma Grave Controlada

AGNC: Asma Grave Não Controlada

ANC: Asma Não Controlada

ANG: Asma Não Grave

ATS: *American Thoracic Society*

BD: Broncodilatador

BPM: Batimentos por minuto

CBA: *Cytometric Bead Array*

CELAFISCS: Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CIPED: Centro de Investigação em Pediatria

CPT: Capacidade pulmonar total

c-ACT: Asthma Control Test - children

Curva F/V: Curva fluxo-volume

CVF: Capacidade vital forçada

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

ERS: *European Respiratory Society*

EUA: Estados Unidos da América

FC: Frequência Cardíaca

FCM: Faculdade de Ciências Médicas

FEF25-75%: Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da manobra CVF

FEF25-75% - ganho BD: Porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador

FeNO: Fração exalada de óxido nítrico

FOT: Técnica de oscilação forçada

FR: Frequência Respiratória

GINA: Diretriz Global Initiative for Asthma

GINAq: Global Initiative for Asthma Questionnaire

HC: Hospital de Clínicas

Hz: Hertz

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC 95%: Intervalo de confiança a 95%

IFN- γ: Interferon gama

IgE: Imunoglobulina E total

IL: Interleucina

IMC: Índice de Massa Corporal

IOS: Oscilometria de impulso

IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*

IPM: Incursões por minuto

Kg: Quilos

LacTAD: Laboratório Central de Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida

LAFIC: Laboratório de Fibrose Cística

LAFIP: Laboratório de Fisiologia Pulmonar

LBA: Lavado broncoalveolar

LIP: Laboratório de Investigação em Patologia

LPT: Laboratório de Pesquisa Translacional

mmHg: Milímetros de mercúrio

N: Número de casos, frequência absoluta

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: Odds ratio

PA: Pressão arterial

PAD: Pressão Arterial Diastólica

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAQLQ: Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire

Pré BD: Pré uso do broncodilatador

Pós BD: Pós uso do broncodilatador

PS: Pronto socorro

QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde

Rint: Interruptor de resistência

Rpm: Rotações por minuto

SIH: Sistema de Informações Hospitalares

SpO2: Saturação Periférica de Oxigênio

SPSS: Statitical Package for the Social Sciences

SSH: Solução Salinha Hipertônica

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TC6: Teste de Caminhada de 6 minutos

TEF: Técnica de Expiração Forçada

Th0: Linfócitos T auxiliares

Th1: Linfócitos T *helper* tipo 1

Th2: Linfócitos T *helper* tipo 2

TNF: Fator de necrose tumoral

Unicamp: Universidade Estadual de Campinas

VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador

VEF1/CVF: Índice de Tiffenau – relação entre VEF1 e CVF

Δ: Variação (Valor final – Valor inicial)

%: Porcentagem

SUMÁRIO

1- **INTRODUÇÃO.....29**

1.1 Definição da asma 29

1.2 Epidemiologia da asma..... 29

1.2.1 No mundo 29

1.2.2 No Brasil..... 29

1.3 Fisiopatogenia da asma..... 31

1.3.1 Biomarcadores inflamatórios na asma..... 34

1.3.1.1 Biomarcadores no sangue..... 34

1.3.1.2 Biomarcadores no escarro 35

1.3.1.3 Principais biomarcadores inflamatórios no sangue e no escarro..... 37

1.4 Diagnóstico da asma..... 38

1.4.1 Espirometria na asma..... 39

1.4.2 Teste cutâneo de alergia 40

1.5 Manejo da asma..... 41

1.5.1 Nível de controle da asma 41

1.5.2 Gravidade da asma..... 43

1.5.2.1 Asma grave 43

1.5.3 Manejo intercrise da asma 45

1.6 Asma e atividade física..... 46

1.7 Qualidade de vida na asma 47

2- JUSTIFICATIVA..... 49

3- OBJETIVOS..... 51

3.1 Objetivo Geral 51

3.2 Objetivos Específicos 51

4- MÉTODOS 52

4.1 Desenho do estudo 52

4.2 Período do estudo 52

4.3 Seleção dos sujeitos 52

4.4 Critérios de inclusão 52

4.5 Critérios de exclusão 52

4.6 Critérios de alerta 53

4.7 Local de realização do estudo 53

4.8 Procedimentos 53

4.8.1 Ficha de avaliação 54

4.8.2 Avaliação dos dados antropométricos 55

4.8.3 Avaliação do nível de controle da asma 56

4.8.3.1 Asthma Control Test (ACT) 56

4.8.3.2 Global Initiative for Asthma Questionnaire (GINAq) 57

4.8.4 Avaliação da gravidade da asma 57

4.8.5 Avaliação do estado alérgico 58

4.8.5.1 Teste cutâneo de alergia 58

4.8.5.2 IgE total 59

4.8.5.3 Eosinófilos 59

4.8.6 Avaliação da função pulmonar 59

4.8.7 Avaliação do nível de atividade física 61

4.8.8 Avalição da capacidade funcional 63

4.8.9 Avaliação da qualidade de vida 65

4.8.10 Escarro induzido 67

4.8.10.1 Coleta do escarro induzido 67

4.8.10.2 Processamento do escarro induzido 68

4.8.10.3 Avaliação do padrão citológico do escarro 69

4.8.11 Coleta de sangue 69

4.8.12 Análise das citocinas inflamatórias no escarro e sangue 70

4.9 Aspectos legais 70

4.10 Análise estatística 71

5- RESULTADOS 73

5.1 Caracterização geral da amostra 73

5.1.1 Análise geral dos testes funcionais, nível de atividade física e qualidade de vida 76

5.1.2 Análise geral dos biomarcadores inflamatórios no escarro e no sangue 78

5.2 Avaliação transversal 79

5.2.1 Avaliação do nível de controle da asma: características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias. 79

5.2.2 Avaliação da gravidade da asma: características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias. 85

5.2.3 Comparação da asma grave controlada e da asma grave não controlada: características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias. 90

5.2.4 Correlação entre dosagem de eosinófilos no sangue e no escarro e características clínicas, funcionais e qualidade de vida 96

5.3 Avaliação longitudinal de 6 meses 98

5.3.1 Comparação do nível de controle, gravidade, características clínicas, funcionais e inflamatórias entre a primeira e a segunda avaliação 98

5.3.2 Asma grave não controlada: características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias (citocinas no escarro e no sangue). 101

5.4. Avaliação longitudinal de 18 meses 110

5.4.1 Características gerais dos 108 pacientes 111

5.4.2 Fatores preditivos para asma não controlada 113

5.5 Concordância entre as ferramentas de avaliação do nível de controle da asma 120

6- DISCUSSÃO 125

6.1 Avaliação do nível de controle e gravidade da asma: características sociodemográficas, clínicas e funcionais 125

6.2 Avaliação do nível de controle e gravidade da asma: Biomarcadores inflamatórios 127

6.3 Fatores preditivos para a asma não controlada: avaliação longitudinal 132

6.4 Concordância entre as ferramentas de avaliação do controle da asma 138

6.5 Considerações finais 141

7- CONCLUSÃO 143

8- REFERÊNCIAS 145

9- APÊNDICES 170

9.1 Ficha de avaliação 170

9.2 Termo de consentimento livre e esclarecido 174

10- ANEXOS 176

10.1 Asthma Control Test (ACT) 177

10.2 International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) 178

10.3 Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) 183

10.4 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa 186

1- INTRODUÇÃO

1.1 Definição da asma

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas e recorrentes episódios de sibilos, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse, associado à variação do fluxo expiratório[1,2].

Os sintomas da asma ocorrem principalmente no período da noite ou no início da manhã, sendo reversíveis espontaneamente ou com a utilização da medicação necessária[1,2].

1.2 Epidemiologia da asma

1.2.1 No mundo

A asma é considerada um problema mundial, que acomete cerca de 300 milhões de indivíduos e é responsável por uma em cada 250 mortes no mundo[1,3].

Ebmeir et al. analisaram informações sobre a taxa de mortalidade por asma do Banco de Dados de Mortalidade da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 46 países, e encontraram uma razão de 19 óbitos para cada 100.000 pessoas por asma, e ressaltaram a importância da criação e implementação de novas estratégias no manejo da asma para promover a redução da mortalidade global[4].

1.2.2 No Brasil

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), cerca de 6,4 milhões de brasileiros acima de 18 anos são acometidos pela asma[5].

Em 2006, Solé et al. realizaram um estudo com 23.422 crianças e adolescentes de 20 cidades brasileiras e verificaram que a prevalência da asma foi de 24,3% em crianças em idade escolar e 19% nos adolescentes[6].

Wehrmeister et al. analisaram 419.877 relatórios sobre a prevalência de asma em crianças e adolescentes brasileiros da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios dos anos de 1998, 2003 e 2008, e observaram que a prevalência da asma foi de 7,7% e 4,4% em 1998, de 8,1% e 5,0% no ano de 2003 e de 8,5% e 5,5% em 2008 em crianças e adolescentes, respectivamente[7]. Ao final, os autores verificaram a presença do aumento da prevalência da asma na população pediátrica brasileira, principalmente naqueles que vivem na zona rural[7].

Em 2011, 160 mil indivíduos com asma foram hospitalizados no Brasil[2,8]. Em 2013, observou-se mais de 120 mil hospitalizações por asma e média de cinco óbitos por dia[9]. Já em 2014, foram registradas 105,5 mil internações pela doença e de acordo com o Sistema de Informações Hospitalares (SIH), essas internações acarretaram um custo de aproximadamente R$ 57,2 milhões para a rede pública de saúde[5].

Em um estudo extraído do banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), Cardoso et al. observaram uma diminuição de 10% no número absoluto de óbitos e de 36% nas hospitalizações por asma entre 2008 e 2013, e concluíram que apesar de tratável, a asma ainda apresenta elevados custos e alta taxa de mortalidade no Brasil[9].

Com o objetivo de avaliar a tendência de mortalidade por asma em crianças e adolescentes brasileiros no período de 1980 a 2007, Prietsch et al. realizaram um estudo com os dados do DATASUS, e encontraram 9.051 óbitos por asma em indivíduos menores de 19 anos, sendo que destes, 69% ocorreram em crianças com idade inferior à 5 anos de idade[10]. Além disso, os autores também observaram um decréscimo significativo de mortalidade por asma em todos os grupos etários[10].

Graudenz et al. avaliaram dados relativos à mortalidade da asma entre 1980 e 2014 do Sistema de Informação sobre Mortalidade do Departamento de Tecnologia da Informação do SUS em indivíduos brasileiros de 0 a 34 anos de idade[11]. Os autores observaram redução de 67% no número de mortes relacionadas à asma em indivíduos com idade inferior a 34 anos, e redução de 85,2% na faixa etária de 0 a 4 anos de idade, principalmente após 2004 quando o tratamento com corticosteroides inalatórios foi disponibilizado pelo governo[11]. Sendo assim, concluíram que apesar da redução linear

da mortalidade pela asma, o número de mortes manteve-se entre 2.000 e 2.500 por ano, com aproximadamente 6 mortes por dia durante o período estudado[11].

1.3 Fisiopatogenia da asma

A fisiopatogenia da asma está relacionada com a interação de fatores genéticos como a hereditariedade e fatores ambientais, tais como alérgenos, infecções respiratórias virais, alimentação, clima e tabagismo[1,12].

Segundo a *National Institute of Health Guidelines on Asthma*, a cascata inflamatória composta por mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e células epiteliais está associada à resposta inflamatória do tipo T *helpe*r 2 (Th2), sendo caracterizada por uma asma eosinofílica[12-17].

A resposta imunológica mediada por Th2 engloba atividades de moléculas antigênicas como histamina, leucotrienos, quimiocinas, triptase, citocinas inflamatórias, interleucina (IL)-4, IL-5, IL-9 e IL-13 e imunoglobulina-E (IgE)[12-17]. As células dendríticas reconhecem e capturam os antígenos no interior do lúmen das vias aéreas, processam e os apresentam às células T auxiliares (Th0). A consequente diferenciação em célula Th2 e expansão clonal, é responsável pela produção de ILs[12-17].

A IL-4 é responsável pela síntese de anticorpos IgE pelas células B, desenvolvimento de respostas de células T efetoras, remodelamento das vias aéreas, produção de colágeno, síntese de fibronectina, quimiotaxia de eosinófilos, apoptose e expressão de genes envolvidos na maturação de macrófagos, fibroblastos, células epiteliais e endoteliais, e implica na produção de IL-5, que por sua vez, induz a proliferação, maturação, ativação, recrutamento e sobrevivência de eosinófilos, e estão relacionados com a pior gravidade da asma[15,18-20]. A IL-9 controla o recrutamento e crescimento de mastócitos e a IL-13 é responsável pela inflamação e remodelamento das vias aéreas, síntese de IgE, ativação de eosinófilos, secreção de muco e está associada à asma grave[15,21].

O processo inflamatório está associado à ativação celular de neutrófilos e eosinófilos, degranulação de mastócitos e ativação de Th2, com consequente

hiperreatividade das vias aéreas, que acarretam em perda da integridade do epitélio, contração da musculatura lisa brônquica (broncoconstricção), edema e hipersecreção mucosa que ocasionam em diminuição do calibre das vias aéreas, obstrução ao fluxo aéreo e sintomas da asma[1,15,22,23] (Figura 1).

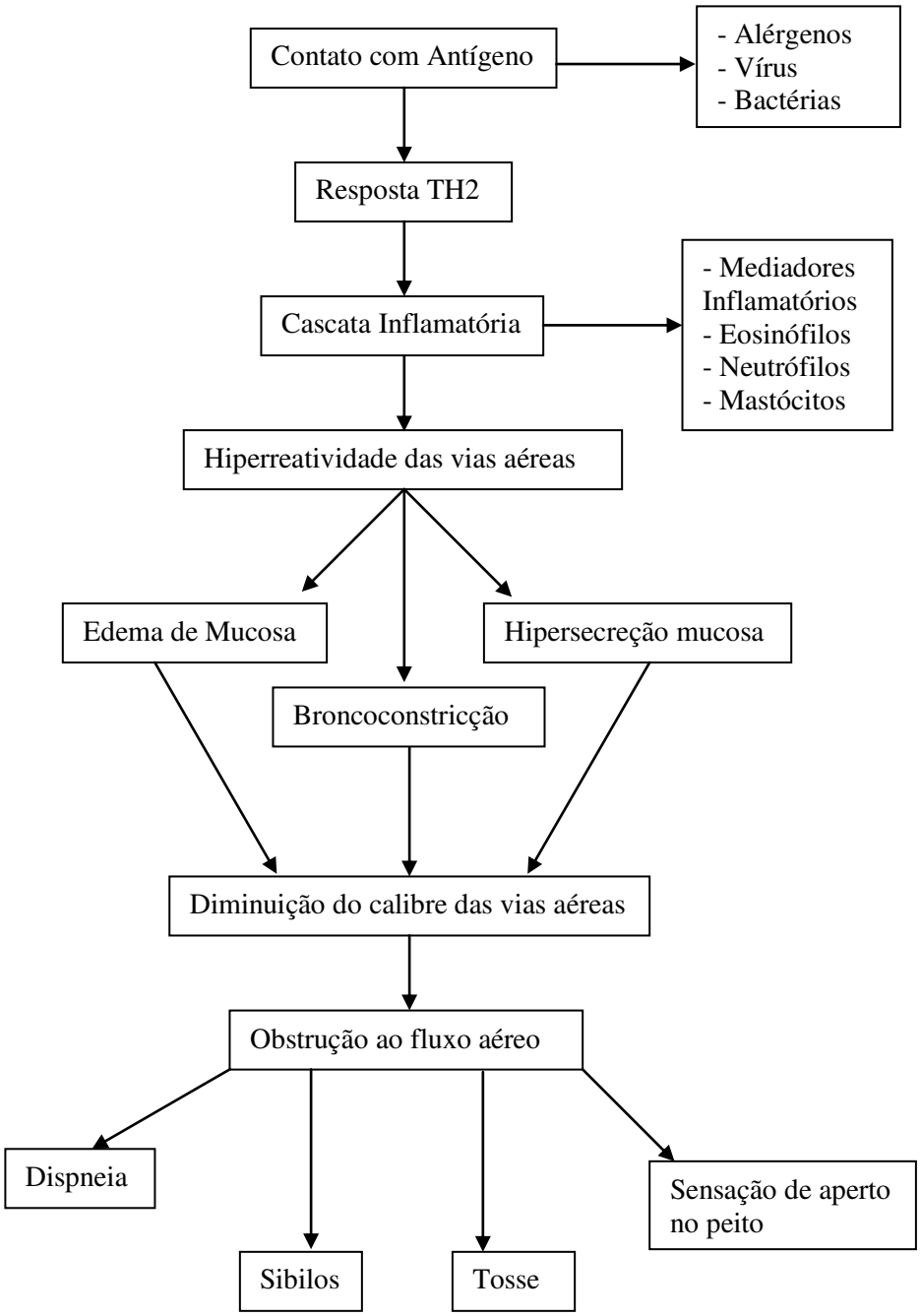

Figura 1: Processo inflamatório na asma e fatores que acarretam obstrução do fluxo aéreo[1,2].

Quando a cascata inflamatória é ativada pelo contato com vírus, bactérias e fungos, ocorre a resposta mediada por células Th1 e Th17 e denomina-se asma neutrofílica ou não alérgica, com predomínio de neutrófilos e IL-12, IL-23 e IL-17[17,18,24] (Figura 2).

A IL-12 é responsável pela diferenciação e indução das células Th1, pela produção de Interferon-γ (IFN-γ) e promove a imunidade antitumoral por meio de ativações de células natural killer[25,26]. A IL-23 auxilia na diferenciação de células Th17 e na manutenção da produção de IL-17, que por sua vez atuam na contração da musculatura lisa, nas alterações estruturais das células epiteliais, provocam o recrutamento de neutrófilos e está associada à asma grave[15,27].

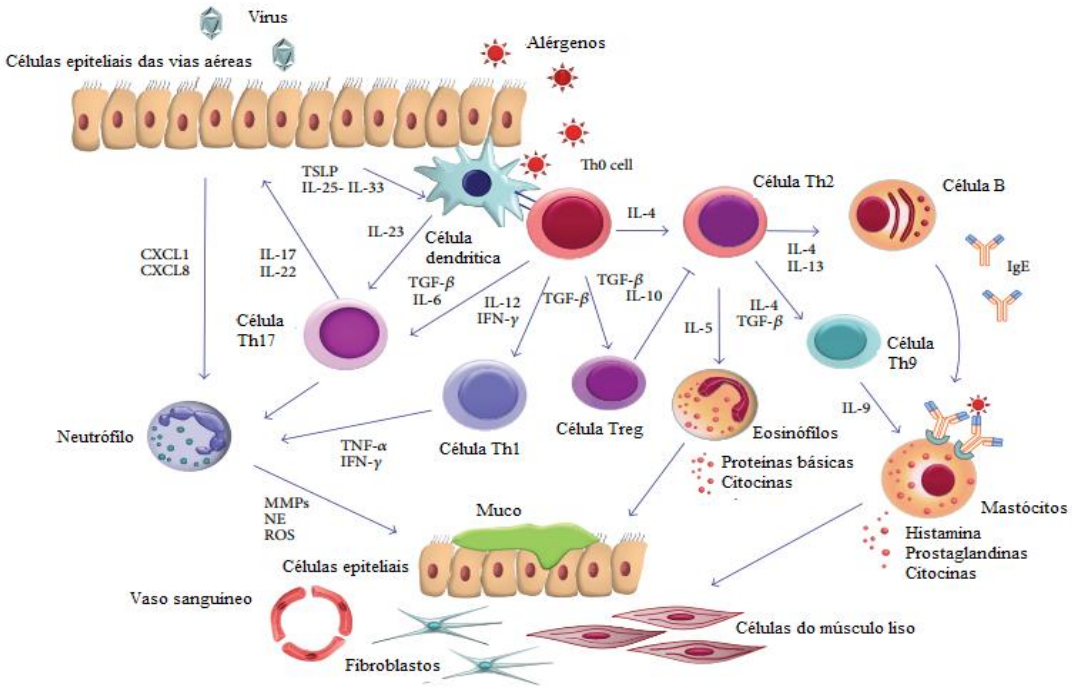

Figura 2: Processo inflamatório na asma.
Adaptado de Pelaia et al.[15]

1.3.1 Biomarcadores inflamatórios na asma

Biomarcadores são definidos como características medidas objetivamente e avaliadas como indicadores dos processos biológicos normais ou patológicos, ou ainda em resposta a uma intervenção terapêutica[28,29].

Na asma, a análise de biomarcadores inflamatórios em materiais biológicos como sangue, escarro, urina e gás exalado, tem por objetivo auxiliar na avaliação da gravidade, controle e prognóstico da doença, na presença de inflamação e hiperresponsividade das vias aéreas, e na realização da fenotipagem[29-31].

A avaliação dos biomarcadores inflamatórios com o objetivo de identificar fenótipos da asma, possibilita a realização de um tratamento personalizado e direcionado para cada paciente, garantindo a maior probabilidade de eficácia nos resultados, principalmente naqueles classificados como asma grave refratária[32].

1.3.1.1 Biomarcadores no sangue

No sangue, pode-se avaliar os níveis séricos de Imunoglobulina E (IgE) total, concentração de eosinófilos, periostina e citocinas inflamatórias no soro ou plasma[30].

A dosagem sérica de IgE não é considerada um biomarcador ideal na asma, devido à ausência de alterações pós tratamento e baixa especificidade à doença, uma vez que também pode estar elevada em doenças alérgicas, parasitárias e imunodeficiência[33]. No entanto, a dosagem de IgE pode ser útil no diagnóstico clínico de asma atópica e na avaliação de alérgenos-específicos para a identificação de possíveis fatores desencadeantes[30,32]. Kim et al. ressaltam que embora os valores de IgE sejam utilizados no tratamento de pacientes com omalizumabe, este não é considerado um preditor de resposta ao tratamento[32].

A avaliação de eosinófilos sanguíneos também não é útil para o diagnóstico de asma, no entanto é considerado um importante biomarcador de prognóstico e respostas inflamatórias tipo Th2 e terapêuticas em adultos[34-35]. A contagem inicial de eosinófilos, pode ser utilizada como biomarcador na predição da eficácia clínica de terapias

biológicas como anticorpo anti-IL5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) e anticorpo anti-IL4 (dupilumab), sendo que maiores valores foram associados à melhores respostas nas utilização das terapias biológicas[36-39].

A periostina é uma proteína secretada pelas células epiteliais dos brônquios e pelos fibroblastos em resposta a citocinas Th2, IL-13 e IL-4[29]. Em adultos, sua presença está relacionada com outros marcadores Th2, como presença de eosinófilos no sangue, IgE total e fração exalada de óxido nítrico, no entanto, na faixa etária pediátrica não há estudos suficientes que comprovem a sua eficácia como potencial biomarcador inflamatório na asma[30,33].

A dosagem de citocinas inflamatórias avaliadas no soro e plasma pelo método Elisa ou pela técnica Cytometric Bead Array (CBA), estão diretamente relacionadas com as vias alérgicas e não alérgicas da asma[32]. Em adultos, Akiki et al. avaliaram o nível de controle da asma e a dosagem sérica de IL-1Ra, IL-5, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13 e TNF-α, e observaram que altos níveis séricos de IL-1Ra e IL-10 foram associados ao melhor nível de controle da asma e menores riscos de crises[40].

1.3.1.2 Biomarcadores no escarro

As amostras de escarro podem ser obtidas por duas técnicas, o lavado broncoalveolar (LBA) e o escarro induzido, sendo o LBA considerado o padrão ouro para obtenção de material das vias aéreas inferiores[30]. No entanto, a técnica do escarro induzido apresenta vantagens quanto a sua utilização, uma vez que trata-se de um método seguro, não invasivo, de baixo custo, que não necessita de sedação e permite a obtenção de uma amostra homogênea proveniente de vias aéreas de grande e médio calibre através da realização de inalação com solução salina hipertônica[30,41,42].

Jochmann et al. realizaram a indução do escarro em pacientes com fibrose cística, sibilância recorrente e tosse persistente e concluíram que a técnica é segura para ser utilizada em crianças pré-escolares e pode substituir o LBA e o swab de orofaríngе na avaliação microbiológica desses pacientes[43].

Pin et al. um dos primeiros a realizar a técnica, verificou aumento do número de eosinófilos e mastócitos no escarro em sujeitos com asma, quando comparados com indivíduos sadios, enquanto Pizzichini et al. concluíram que o método é eficaz em demonstrar diferenças no percentual de eosinófilos, concentração de proteína catiônica eosinofílica, proteína básica principal, neurotoxina derivada de eosinófilo e albumina entre adultos com asma sintomáticos e assintomáticos[44,45].

A análise da amostra de escarro permite a avaliação e classificação da celularidade local em asma eosinofílica, neutrofílica, paucigranulocítica e mista. A Figura 3 demonstra a patogênese e classificação da asma baseada na etiopatogenia, no mecanismo fisiopatológico e no padrão inflamatório avaliado pelo escarro[46]. A etiopatogenia refere-se à diferenciação entre asma alérgica e não alérgica, o mecanismo fisiopatológico da inflamação das vias aéreas pode ser caracterizada em resposta Th2 elevada ou baixa, e o padrão inflamatório é dividido em eosinofílico e não-eosinofílico[46]. A associação entre esses componentes, comorbidades associadas e fatores genéticos e ambientais, resultam em padrões citológicos que podem se sobrepor ao longo do tempo ou apresentar variações em resposta à uma exposição ou intervenção[46].

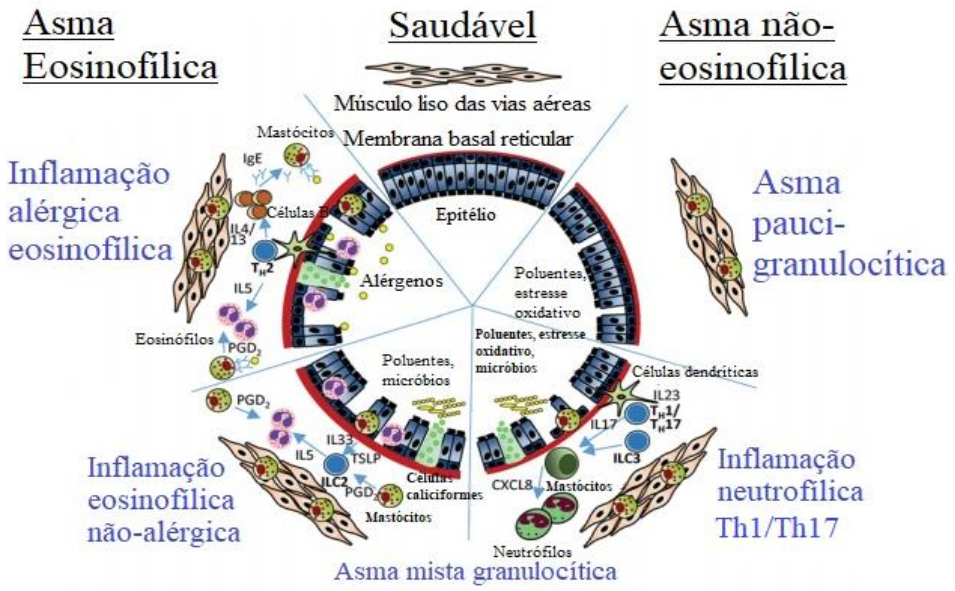

Figura 3: Padrão citológico do escarro
Fonte: Russel et al.[46]

1.3.1.3 Principais biomarcadores inflamatórios no sangue e no escarro

O quadro 1 resume os principais biomarcadores inflamatórios analisados no sangue e no escarro, assim como método de teste, fenótipo, papel na via inflamatória, citocinas e agentes biológicos associados.

Quadro 1: Resumo das principais características dos biomarcadores do sangue e escarro.

Biomarcador	**Método de teste**	**Fenótipo**	**Papel na via alérgica**	**Citocinas associadas**	**Agentes biológicos associados**
IgE	Soro	Alérgico (início precoce)	• Liga-se aos mastócitos, basófilos e células dendríticas apresentadoras de antígenos • Ativa a liberação de marcadores inflamatórios	IL-4 IL-13	Omalizumabe
Eosinófilos	Sangue, escarro	Eosinofílico (início tardio) – alérgico e não-alérgico	• Modula a resposta imune • Promove o remodelamento e a hiperresponsividade das vias aéreas	IL-5 IL-4 IL-13	Mepolizumabe, reslizumabe, benralizumabe, dupilumabe
Neutrófilos	Escarro	Neutrofílico	• Significativamente associada a asma grave • Acumula-se nas vias aéreas • Proeminente das secreções de via aérea durante exacerbações	IL-8 IL-17	
Periostina	Soro, escarro	Eosinofílico	• Regula o recrutamento eosinofílico e a infiltração eosinofílica tecidual • Ativo na inflamação de mucosa com Th2, remodelamento de via aérea, e expressão de mediadores inflamatórios	IL-4 IL-13	Lebrikizumabe, tralokinumabe, omalizumabe

Adaptado de Kim et al.[32]

O quadro 2 apresenta o resumo das principais vantagens, limitações e utilidade dos biomarcadores inflamatórios, como eosinófilos no sangue e escarro, IgE e periostina sérica.

Quadro 2: Resumo das vantagens, limitações e utilidades dos principais biomarcadores no escarro e no sangue.

Biomarcador	Vantagens	Limitações	Utilidade
IgE sérica	• Fácil de medir • Identifica pacientes que podem ser candidatos à terapia Anti-IgE	• Não é preditivo de resposta ao Anti-IgE • Superado por outros marcadores de inflamação de Th2 e IgE específica de alérgeno	• Associado à gravidade da asma e ao remodelamento da via aérea
Eosinófilos do sangue	• Minimamente invasivo • Esforço mínimo do paciente • Fácil de medir e coletar na prática clínica • Correlaciona-se com eosinofilia do escarro	• Doloroso e difícil em alguns pacientes • Limites variados utilizados para determinar as características preditivas • Pode estar elevado por outras causas, como infecção parasitária	• Define o fenótipo inflamatório • Preditivo de exacerbações, pobre controle da asma e obstrução de vias aéreas • Prediz resposta terapêutica a corticosteroides e terapias biológicas
Eosinófilos do escarro	• Não invasivo • Pode refletir amostra de vias aéreas superiores, quando coletada de forma incorreta	• Difícil de coletar • Nem todos os pacientes conseguem fornecer amostra adequada • Não é universalmente disponível • Requer treinamento, equipamento e laboratório especializados	• Define o fenótipo inflamatório • Prediz resposta a corticosteroides e terapias biológicas
Periostina sérica	• Marcador de atividade de IL-13 e de inflamação das vias aéreas via Th2	• Não realizado atualmente na prática clínica • Pode estar elevada em crianças em crescimento	• Preditivo de obstrução de vias aéreas de grande calibre e de declínio da função pulmonar • Prediz resposta terapêutica a terapias biológicas

Adaptado de Tiotiu et al.[34]

1.4 Diagnóstico da asma

O diagnóstico da asma pode ser realizado pela avaliação clínica, na presença de um ou mais sintomas como sibilos, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse[2]. Além da presença dos sintomas, é de extrema importância analisar a variação da limitação ao fluxo expiratório, fatores desencadeantes e atenuantes, assim como o período do dia em que estes ocorrem[1,2].

No entanto, o diagnóstico deve ser confirmado por outros métodos como a espirometria antes e após o uso do broncodilatador (BD) e as medidas do estado alérgico, de preferência antes do início do tratamento[1,2].

1.4.1 Espirometria na asma

A espirometria é um exame esforço-dependente, que quantifica o volume de ar inspirado e expirado e os fluxos respiratórios, sendo a ferramenta mais utilizada em pacientes com asma para avaliar os riscos futuros, auxiliar no diagnóstico, identificar a presença de obstrução ao fluxo aéreo, assim como a sua gravidade e reversibilidade, monitorar a evolução da doença e resposta ao tratamento[1,2,47,48].

A *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda a realização da espirometria em cada visita, ou pelo menos após 3 a 6 meses desde o início da terapia, sendo repetida a cada 1 a 2 anos na monitorização de pacientes com asma[49]. A diretriz do Programa Nacional de Educação e Prevenção na Asma recomenda a realização periódica do exame de espirometria em jovens com asma, porém sem citar intervalos pré-determinados[13].

Revisões ressaltam que a espirometria, além de auxiliar na verificação da obstrução brônquica, tem sido utilizada como ferramenta para avaliar o controle da asma, juntamente com as características clínicas[50-51].

Em um estudo com crianças e adolescentes brasileiros, Salviano et al. observaram associação entre VEF1 e o nível de controle da asma, e reforçam a importância da utilização da espirometria no acompanhamento clínico dessa população[52]. Em contrapartida, Lee et al. avaliaram a correlação entre nível de controle da asma e espirometria em crianças de 5 a 11 anos de idade, e observaram fraca correlação entre função pulmonar e a pontuação do c-ACT[53].

Eke-Gungor et al. enfatizam que a avaliação dos parâmetros VEF1, VEF1/CVF e FEF25-75% podem ser úteis na identificação e mensuração de alterações precoces em crianças com asma[54].

Em revisão realizada por Moeller et al., os autores ressaltam a importância da avaliação da resposta ao broncodilatador na espirometria, uma vez que crianças com resposta persistente e significante ao broncodilatador, apresentam maior risco de desenvolverem um declínio progressivo da função pulmonar, que acarretará em pior controle da asma e maior utilização dos serviços de saúde[55].

1.4.2 Teste cutâneo de alergia

O teste cutâneo de alergia, mais conhecido como prick teste, é um exame utilizado para confirmar a sensibilização de doenças alérgicas tipo IgE-mediada como asma, rinite alérgica e dermatite atópica[56-57].

A avaliação da atopia é utilizada para estabelecer o planejamento e proporcionar a adequada condução do tratamento através da identificação dos irritantes, alérgenos e fatores desencadeantes das crises[2].

Ao avaliar a correlação entre o nível de controle e gravidade da asma com a presença de atopia e inflamação, Arroyave et al. concluíram que adolescentes com asma atópica apresentam menor gravidade e maiores valores de FeNO, quando comparado ao grupo de asma não atópica, no entanto essa associação não foi observada em relação ao nível de controle da doença[58].

Aydogan et al. avaliaram características clínicas, o teste cutâneo de alergia, espirometria e teste de broncoprovocação em crianças com asma por um período de 10 anos, e concluíram que a presença de atopia, rinite e hiperreatividade brônquica são considerados importantes fatores de risco para a persistência da asma em crianças, ou seja, para a não obtenção do controle da doença e necessidade de seguimento clínico[59].

Ao avaliar as alterações na reatividade cutânea pelo prick teste ao longo do tempo em crianças e adolescentes durante 20 anos, Schou et al. observaram que muitos indivíduos desenvolveram sensibilização aos alérgenos nesse período[60].

Em um estudo que avaliou os resultados do prick teste de 908 crianças com asma, foram identificados 77,4% dos casos com resultado positivo sendo o ácaro da

poeira doméstica o alérgeno mais comum[61]. Além disso, os autores observaram que a taxa de alérgenos positivos eram maiores com o aumento da idade, demonstrando que a avaliação do estado alérgico é uma ferramenta importante para a realização de um levantamento epidemiológico e do entendimento de imunoterapia específica da asma[61].

1.5 Manejo da asma

Para a compreensão e manejo adequado da asma, é essencial a avaliação e o conhecimento do nível de controle e gravidade da doença.

1.5.1 Nível de controle da asma

O controle da doença expressa o nível e a intensidade em que as manifestações clínicas são controladas espontaneamente ou pelo tratamento, sendo variável em dias e semanas, influenciado pela adesão e exposição aos fatores desencadeantes, e deve ser avaliado pelos domínios de controle dos sintomas e de fatores de risco[1,2,62].

O domínio controle dos sintomas refere-se preferencialmente às últimas quatro semanas, na qual são avaliados os sintomas diurnos e noturnos, limitação de atividades diárias e uso da medicação de alívio[1,2,62]. Baseado nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada, ou simplesmente em asma controlada e asma não controlada[1,2,62].

O domínio controle dos fatores de risco engloba a prevenção de riscos futuros da asma, sendo que maiores riscos de exacerbações estão associados à presença de comorbidades como obesidade, rinite e refluxo, exposição ao tabaco, poluição e alérgenos, piores condições socioeconômicas, eosinofilia e menores valores de VEF1[1,2,62].

Atualmente existem três questionários padronizados para realizar a avaliação do nível de controle da asma adaptados para o português, o *Asthma Control Test* (ACT), o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) e o *Asthma Control System Score* (ACSS)[1,63-65].

O ACT é composto por cinco questões referentes aos sinais, sintomas e uso de medicação de resgate nas últimas quatro semanas, sendo esta ferramenta útil para monitorar o controle a longo prazo, uma vez que as pontuações podem ser comparadas com outros dados[2,63].

O ACQ é composto por sete questões, na qual cinco referem-se aos sinais e sintomas, uma ao uso da medicação de resgate e uma ao valor do VEF1[2,64].

O ACSS é subdividido em três domínios, tais como o domínio clínico composto por questões sobre sintomas diurnos e noturnos, utilização de medicação de resgate e limitação de atividades, o domínio fisiológico que avalia a função pulmonar e o domínio inflamatório que consiste na avaliação da eosinofilia no escarro induzido[2,65].

No quadro 3, adaptado de Carlsen et al. estão descritas as ferramentas utilizadas na monitorização da asma em crianças, de acordo com a idade.

Quadro 3: Ferramentas para realizar a monitorização da asma em crianças de acordo com a idade.

	0 – 2 anos	**2 – 4 anos**	**4 – 6 anos**	**> 6 anos**
Sintomas	X	X	X	X
c-ACT e ACT	-	-	X	X
ACQ	-	-	-	X
Exacerbações	X	X	X	X
Curva F/V e resposta ao BD	-	-	X*	X
Pico de fluxo expiratório	-	-	X*	X
Rint-IOS-FOT	-	X	X	X
Índice de clearance pulmonar	X	X	X	X
Função pulmonar infantil	X	-	-	-
Hiperresponsividade de vias aéreas	-	-	X*	X
Fração exalada do óxido nítrico	X	X	X	X
Escarro induzido	-	-	-	X
Condensado do ar exalado	-	-	X*	X

X: ferramentas disponíveis e relevantes. X* ferramentas disponíveis e parcialmente relevantes. C-ACT: Asthma Control Test infantil. ACT: Asthma Control Test. ACQ: Asthma Control Questionnaire. Curva F/V: Curva fluxo-volume. Resposta do BD: Resposta do broncodilatador. Rint-IOS-FOT: interruptor de resistência – oscilometria de impulso – técnica de oscilação forçada. Adaptado de Carlsen et al.[66]

1.5.2 Gravidade da asma

A gravidade refere-se à característica intrínseca do processo da doença, a qual é definida pela quantidade ou intensidade de medicação necessária para atingir o controle da asma no menor prazo possível, ou seja, de acordo com a etapa de tratamento[1,2] (Figura 4).

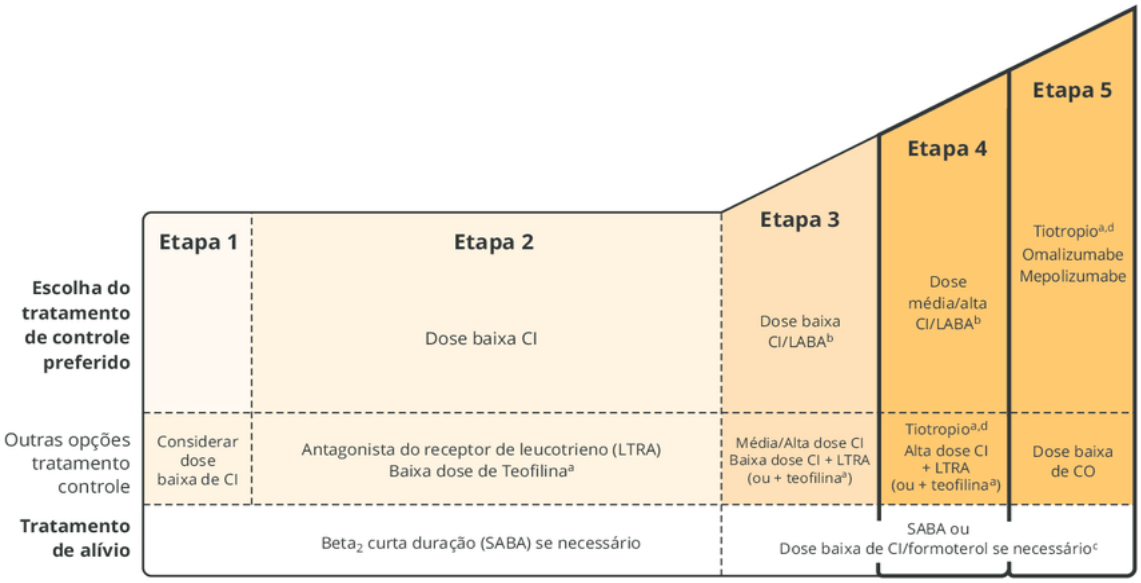

Figura 4: Etapas de tratamento para o paciente com asma[1,2].

O paciente classificado como asma leve encontra-se na etapa de 1 e 2 do tratamento para manter a asma bem controlada, enquanto o paciente com asma moderada necessita da etapa 3. Aquele classificado com asma grave necessita das etapas 4 ou 5 de tratamento para atingir o controle, ou que mesmo assim não se mantem controlado[1].

1.5.2.1 Asma grave

Pacientes com asma grave representam 5 a 10% de toda a população com asma, no entanto, apesar da baixa prevalência, resultam em elevados riscos de exacerbações graves, reações adversas a medicações, altos custos ao sistema de saúde, morbidade crônica e morte[67-69].

A OMS classifica a asma grave em três grupos: asma grave não tratada, asma grave de difícil tratamento e asma grave resistente ao tratamento[69-71].

A asma grave não tratada refere-se a asma que ainda não recebeu o tratamento adequado devido falha no diagnóstico ou problemas no acesso básico aos cuidados médicos ou medicamentos. Na asma grave de difícil tratamento, o paciente está em tratamento, mas ainda apresenta sintomas que podem estar associados à fatores modificáveis como técnica inalatória incorreta e pobre adesão ao tratamento. A classificação em asma grave resistente ou refratária ao tratamento, é realizada naqueles que continuam a apresentar sintomas, mesmo após o manejo adequado com o tratamento padrão com corticosteroides inalados e orais, beta-agonistas de longa ação e modificadores de leucotrieno, ou que atingem o controle somente na etapa 5 do tratamento[69-71].

Com o objetivo de reduzir a alta mortalidade, a OMS e a GINA criaram protocolos para tratamento de pacientes com asma grave, na qual deve-se incluir a revisão do nível de controle da asma, reavaliação do diagnóstico, verificação de comorbidades associadas à falta de controle da asma, remoção ou controle de possíveis fatores de risco, verificação da técnica inalatória e da adesão ao tratamento e reavaliação das etapas de tratamento[2,67,70,71].

Em uma revisão sobre a asma grave na faixa etária pediátrica, Bozzeto et al. ressaltaram a importância de se excluir diagnósticos diferenciais, de verificar e excluir comorbidades associadas, avaliar a adesão ao tratamento, identificar o padrão de inflamação e analisar a resposta ao tratamento[72]. Além disso, Pike et al. pontuaram sobre a importância da prevenção de fatores ambientais que possam desencadear uma crise, a realização da educação de autogestão, da atuação conjunta das crianças, pais e profissionais, além de se estabelecer uma infra-estrutura adequada para o manejo da doença[73].

1.5.3 Manejo intercrise da asma

O manejo adequado da asma, em conjunto com a educação do paciente e do controle ambiental, pode resultar no controle dos sintomas[1,2]. Os objetivos do manejo inter-crise consistem em atingir e manter o controle clínico e funcional da asma, das atividades de vida diária incluindo a realização de exercícios físicos, priorizar a identificação dos fatores desencadeantes para minimizar o seu contato, diminuir os efeitos colaterais da medicação e promover uma boa adesão e técnica inalatória correta, para assim, prevenir as exacerbações e evitar hospitalizações e internações desta população, diminuindo consequentemente a morbi-mortalidade pela asma[1,2].

Na educação dessa população, estão envolvidos o próprio paciente, a família, os profissionais da saúde e os locais de convívio como a escola e o trabalho. Além disso, é de extrema importância uma adequada parceria médico-paciente com enfoque na adesão ao tratamento, pois uma boa adesão está associada ao melhor controle da asma[74,75].

Segundo a Organização Mundial de Saúde, adesão é definida como o grau ou extensão do comportamento de uma pessoa em relação ao uso de uma medicação, realização de uma dieta ou mudança no estilo de vida de acordo com as recomendações feitas pelo profissional de saúde[76]. Sendo assim, uma boa adesão depende da percepção da doença pelo paciente, do conhecimento sobre a importância e responsabilidade do uso da medicação, da rotina familiar, das consequências da interrupção do tratamento na ausência de sintomas ou utilização incorreta da medicação, da má identificação dos sintomas e inadequada indicação dos medicamentos[2,77,78].

O desencadeamento dos sintomas da asma está associado à exposição à aeroalérgenos, como ácaros, fungos, pólen, pelos de animais, mofo, pó, fumaça de cigarro e irritantes químicos, assim como o contato com infecções virais respiratórias ou durante a realização de exercícios físicos[2]. O controle ambiental é realizado inicialmente pela identificação dos fatores de risco, seguido pela redução da exposição à esses alérgenos e irritantes. No entanto, os alérgenos mais comuns são encontrados na própria casa do paciente, dificultando assim, a eliminação completa deste contato e portanto, cabe ao profissional da saúde enfatizar para o paciente e seus familiares sobre a

importância do bom controle ambiental e da exclusão da exposição e contato com esses fatores desencadeantes[1,2,79].

1.6 Asma e atividade física

Atividade física é definida como qualquer movimentação corporal produzida pela contração dos músculos esqueléticos, em que há aumento do gasto energético acima dos valores de repouso[80-82]. O termo exercício físico é utilizado erroneamente como seu sinônimo, sendo este definido como uma atividade planejada, estruturada e repetitiva, que visa a melhoria da aptidão física ou a reabilitação orgânico-funcional[83].

Em relação à asma, diversos estudos demonstraram que a realização de exercícios físicos pode auxiliar na prevenção e redução da manifestação e intensidade das crises, na melhora da função pulmonar e diminuição dos mediadores inflamatórios[84-86]. No entanto, crianças e adolescentes também realizam atividades físicas habituais, ou seja, relacionada aos movimentos do dia-a-dia.

Na literatura, ainda são escassos os estudos que avaliaram a relação entre nível de controle e gravidade da asma e atividade física. Matsunaga et al. avaliaram crianças e adolescentes com asma e não observaram diferenças significativas entre nível de controle da doença e atividade física. Os autores ressaltam que na faixa etária estudada, é comum a realização da educação física regular na escola, assim como o ato de brincar rotineiramente, o que podem explicar o fato do nível de atividade física não ser influenciado pelo não controle da doença[88].

De acordo com a gravidade da asma, Westergren et al. compararam o nível de atividade física entre crianças com e sem asma e observaram que as crianças com asma eram menos ativas que as saudáveis. Sendo assim, os autores concluem que o nível de atividade física não está associado às crenças dos pais ou conselhos médicos, e sim à gravidade da doença, na qual crianças com asma moderada ou grave são mais propensas a inatividade[89].

Ao comparar o nível de atividade física e o conceito de aptidão física de 429 crianças com e sem asma, Chiang et al. verificaram que a presença da asma interferiu na

realização de atividades físicas vigorosas nas crianças do estudo[90]. Em contrapartida, Ritz et al. avaliaram a associação entre atividade física e função pulmonar em pacientes com e sem asma através da análise da espirometria e de um diário eletrônico de atividades, e não encontraram diferença entre o nível de atividade física entre os grupos, no entanto, o grupo com asma relatou maior presença de dispneia durante a realização de atividades físicas e menores valores de VEF1[91].

Para a avaliação do nível de atividade física em crianças e adolescentes, um método amplamente utilizado e preconizado é o questionário, devido a fácil aplicabilidade, baixo custo e eficácia[92]. Dentre os questionários mais utilizados está o International Physical Activity *Questionnaire* (IPAQ), validado no Brasil por Matsudo et al., sendo disponível na forma curta e longa[93-94].

1.7 Qualidade de vida na asma

Qualidade de vida é definida como a percepção do indivíduo sobre a sua posição na vida, no contexto cultural e no sistema de valores no qual está inserido, e também em relação aos seus objetivos, metas, expectativas, padrões e preocupações, sendo que esta pode ser alterada conforme o ambiente, as experiências vivenciadas até o momento e em resposta a determinadas doenças[95].

A avaliação da qualidade de vida em pacientes com doenças crônicas como a asma torna-se essencial e de grande importância, uma vez que a doença repercute em seus diversos domínios biopsicossociais e pode apresentar influências no dia-a-dia desta população[96,97].

Em um estudo com o objetivo de avaliar a associação entre qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e os indicadores de asma não controlada como presença de crises, idas ao pronto-socorro e utilização de beta-agonista de curta duração em crianças em idade escolar, os autores observaram que as crianças com indicadores de asma não controlada apresentaram maiores chances de se sentirem infelizes, tristes, nervosas ou com medo, e de apresentarem problemas na realização de esportes e atividades de lazer, indicando maiores prejuízos na qualidade de vida[98].

A faixa etária pediátrica merece atenção especial, pois a doença não afeta somente os indivíduos com asma, como também os seus cuidadores, alterando assim, a rotina familiar e a qualidade de vida de todos os envolvidos[99-102]. Cano-Garciñuno et al. realizaram um estudo com o objetivo de descrever a associação entre o controle da asma de crianças asmáticas e a qualidade de vida dos seus pais e verificaram que os pais com filhos que apresentaram asma parcialmente controlada relataram pior qualidade de vida do que os pais de pacientes com asma controlada[103].

Roncada et al. realizaram uma revisão sobre os instrumentos utilizados na avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde na faixa etária pediátrica, e ao final, encontraram 15 instrumentos nessa categoria, sendo que apenas o *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) completou a adaptação cultural para o Brasil, e portanto, é o questionário mais indicado para a avaliação da qualidade de vida em crianças e adolescentes brasileiros com asma[104].

Em 2010, Sarria et al. realizaram um estudo com o objetivo de determinar as propriedades psicométricas da versão oficial do PAQLQ em crianças e adolescentes brasileiros com asma, sendo concluída a versão oficial em português do questionário, demonstrando-se com boa performance psicométrica e confirmando sua adequação para uso no contexto cultural brasileiro[105].

Diversos estudos associaram a melhor qualidade de vida com o maior nível de controle da asma, menor gravidade da doença e menor frequência e gravidade das crises[106-108]. Portanto, atingir o controle da asma é capaz de proporcionar uma melhor qualidade de vida, menor comprometimento na interação social e presença de alteração física e emocional em crianças e adolescentes com asma[109-111].

2- JUSTIFICATIVA

A falta de controle e maior gravidade da asma estão associados a maior utilização do sistema de saúde, medicações durante exacerbações, internações e pior qualidade de vida em crianças e adolescentes com asma e seus familiares[1,9,112].

No entanto, atingir o controle adequado da asma não é tão simples, uma vez que este depende da utilização correta da medicação, da adesão do paciente ao tratamento, da exclusão de fatores desencadeantes da crise, identificação e tratamento das comorbidades associadas e do acesso a um serviço de saúde com profissionais capacitados para realizar o melhor manejo da doença. Sendo assim, ressalta-se a importância da avaliação do nível de controle e gravidade da asma sempre que possível, para verificar a evolução da doença e assim proporcionar o manejo adequado, de forma individualizada a personalizada[1,2,113].

Apesar de existirem diversas ferramentas disponíveis para avaliar o controle da asma, como os questionários padronizados, as medidas subjetivas como avaliação de sintomas diários e noturnos, as medidas objetivas como espirometria, pico de fluxo expiratório e hiperresponsividade brônquica ou as medidas baseadas em biomarcadores inflamatórios como eosinófilos no escarro induzido e sangue, diversos autores reforçam a não concordância entre essas ferramentas e a escassez de estudos que comprovem a eficácia destas medidas no monitoramento da asma pediátrica[30,48,50,51,114].

Nesse contexto, torna-se necessário a busca por marcadores clínicos, funcionais e inflamatórios que possam auxiliar no manejo da asma em crianças e adolescentes, com ênfase na identificação de fatores que possam acarretar no pior controle, maior gravidade da doença e acometimento da qualidade de vida.

Portanto, justifica-se a realização deste estudo na necessidade de melhorar o entendimento das características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias de crianças e adolescentes com asma, por meio de uma avaliação prospectiva, para assim identificar possíveis fatores de risco e fatores preditivos para o não controle da doença, e também na importância da análise de diferentes ferramentas para classificação do nível de controle da asma na referida população.

Além disso, estudos longitudinais demonstraram que o declínio da função pulmonar na faixa etária pediátrica está associado ao maior risco de asma persistente na fase adulta ou presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)[115]. Sendo assim, o acompanhamento com consequente avaliação de riscos futuros para esta população, torna-se de extrema importância e necessidade.

3- OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar uma coorte de crianças e adolescentes com asma, de acordo com as características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias.

3.2 Objetivos Específicos

- Verificar o nível de controle e gravidade da asma em crianças e adolescentes por um período de 18 meses
- Avaliar a função pulmonar, nível de atividade física, capacidade ao exercício e qualidade de vida de crianças e adolescentes com asma, de acordo com o nível de controle e gravidade da doença
- Analisar a associação e concordância dos biomarcadores inflamatórios como eosinófilos no sangue e no escarro, dosagem de IgE total, padrão citológico no escarro e dosagem de citocinas inflamatórias com o nível de controle e gravidade da asma em crianças e adolescentes
- Identificar possíveis fatores preditivos para o desfecho de "asma não controlada" em crianças e adolescentes com asma
    - Analisar a presença de concordância entre as ferramentas de avaliação de controle da asma em crianças e adolescentes

4- MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional e analítico, caracterizado por uma coorte prospectiva.

4.2. Período do estudo

As coletas de dados e processamento das amostras foram realizados no período de abril de 2015 a janeiro de 2019.

4.3 Seleção dos sujeitos

Foram selecionadas e avaliadas todas as crianças e adolescentes com diagnóstico de asma, acompanhadas no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica e no Ambulatório de Pediatria Geral do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos crianças e adolescentes de 7 a 17 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de asma estabelecido pela Global Initiative for Asthma[1].

4.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos os participantes que apresentavam comorbidades cardíacas com repercussão hemodinâmica significativa, outras doenças respiratórias com alterações anatômicas e estruturais comprovadas por exames complementares e presença de limitações cognitivas ou motoras que pudessem comprometer a realização ou entendimento dos testes.

4.6 Critérios de alerta

Os pacientes que apresentaram infecção viral nos últimos 15 dias ou estivessem com quadro de exacerbação da asma no dia do exame, foram devidamente tratados e remarcados para uma data futura, afim de evitar alterações clínicas, funcionais ou inflamatórias que pudessem comprometer ou influenciar os resultados do estudo.

4.7 Local de realização do estudo

As coletas de dados e amostras foram realizadas no Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP) do Centro de Investigação em Pediatria (CIPED) da Unicamp.

Os procedimentos de processamento das amostras foram realizados no Laboratório de Fibrose Cística (LAFIC), Laboratório de Pesquisa Translacional (LPT) e Laboratório de Investigação em Patologia (LIP) do CIPED-Unicamp, e no Laboratório Central de Tecnologias de Alto Desempenho em Ciências da Vida (LacTAD) da Unicamp.

4.8 Procedimentos

As crianças e adolescentes com asma foram acompanhadas por um período de 18 meses, com reavaliações a cada 6 meses, totalizando 4 avaliações ao final do estudo.

Todas as avaliações e testes foram realizados no mesmo dia, de acordo com o quadro abaixo (Quadro 4).

Quadro 4: Avaliações e testes realizados com as crianças e adolescentes com asma durante os 18 meses do estudo.

1ª avaliação - inicial	2ª avaliação – 6 meses	3ª avaliação – 12 meses	4ª avaliação - 18 meses
TCLE	Consulta médica	Consulta médica	Consulta médica
Consulta médica	Avaliação clínica	Avaliação clínica	Avaliação clínica
Avaliação clínica	Antropometria	Antropometria	Antropometria
Antropometria	ACT	ACT	ACT
Prick test	GINAq	GINAq	GINAq
ACT	IPAQ	TC6	TC6
GINAq	PAQLQ	Espirometria	Espirometria
IPAQ	TC6		
PAQLQ	Espirometria		
TC6	Coleta de sangue		
Espirometria	Coleta de escarro		
Coleta de sangue			
Coleta de escarro			

TCLE: Termo de consentimento Livre e Esclarecido; ACT: Asthma Control Test; GINAq: Global Initiative for Asthma questionnaire; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; PAQLQ: Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos.

De acordo com o protocolo já estabelecido na rotina do serviço, baseado nas diretrizes da OMS e da GINA[1,67], independentemente da participação no estudo, em todas as consultas médicas, as crianças e adolescentes eram reavaliadas quanto à adesão ao tratamento e técnica inalatória, além da realização do ajuste da terapia medicamentosa sempre que necessário.

4.8.1 Ficha de avaliação

Os pais ou responsáveis pelas crianças e adolescentes com asma, responderam um questionário estruturado para avaliação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo, e outras informações como: (Apêndice 1)

- Dados gerais: Nome, número de registro do hospital, sexo, etnia, data de nascimento, idade em anos, telefones de contato, naturalidade, procedência, escolaridade materna, renda familiar, número de pessoas que moram na casa e renda per capita.

- Antecedentes pessoais do paciente: idade gestacional, peso ao nascimento, aleitamento materno, pneumonia, rinite, sinusite, dermatite atópica, conjuntivite alérgica, alergia alimentar e cirurgias.

- Antecedentes familiares: asma, rinite, sinusite, dermatite atópica, atopia familiar, tabagismo atual de algum cuidador e tabagismo materno durante a gestação.

- História da asma: idade da primeira crise de sibilância em meses, período em meses desde a última crise, número de crises, idas ao pronto socorro e internações pela asma no último ano e nos últimos três meses, fatores desencadeantes, sintomas durante a crise, medicação de rotina em uso, medicação de resgaste, gravidade da asma, adesão ao tratamento e exposição ambiental à poeira doméstica, tapetes e cortinas e animais de estimação

Na avaliação da adesão ao tratamento, considerou-se adesão satisfatória quando o paciente relatava a utilização de pelo menos 80% da dose prescrita na última semana.

Todas as informações foram conferidas no prontuário médico, a fim de evitar incongruências relacionadas ao recordatório tardio.

4.8.2 Avaliação dos dados antropométricos

Para a obtenção do peso e altura das crianças e adolescentes, foi solicitado a retirada de todos os objetos do bolso, calçados, bonés, blusa de frio e qualquer outro objeto que atrapalhasse a medição[116].

Durante a avaliação dos dados antropométricos, os pacientes deveriam permanecer na posição ereta, cabeça alinhada e olhando para frente, braços relaxados e ao longo do corpo, pés juntos e paralelos[116].

Após a coleta dos dados, o índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula: IMC = (peso em quilogramas) / (altura em metros)^2.

Posteriormente, os pacientes foram classificados em magreza, eutrofia, obesidade e sobrepeso de acordo com os valores de referência da Sociedade Brasileira de Pediatria[117].

4.8.3 Avaliação do nível de controle da asma

4.8.3.1 Asthma Control Test (ACT)

A avaliação do nível de controle da asma foi realizado pelo *Asthma Control Test* (ACT), questionário validado no Brasil por Roxo et al. e composto por cinco questões referentes a limitação de atividades, sintomas diurnos e noturnos, uso da medicação de resgate e uma autoavaliação sobre o controle da asma nas últimas quatro semanas[63,118,119] (Anexo 1).

O questionário possui cinco opções de respostas enumeradas da letra A à letra E, na qual a pontuação final pode variar de 1 (pior) à 5 (melhor) pontos, realizada da seguinte maneira[63,118,119]:

• 1 ponto para cada resposta a)
• 2 pontos para cada resposta b)
• 3 pontos para cada resposta c)
• 4 pontos para cada resposta d)
• 5 pontos para cada resposta e)

A somatória da pontuação das cinco questões irá estabelecer o escore final, e consequentemente a classificação do nível de controle da asma em[1,63,118,119]:

- Asma controlada: escore de 20 a 25 pontos
- Asma não controlada: escore menor ou igual à 19 pontos

4.8.3.2 Global Initiative for Asthma Questionnaire (GINAq)

O nível de controle da asma avaliado pelo GINAq também é baseado na história de controle dos sintomas, sendo realizado quatro perguntas referente às últimas quatro semanas[1]:

- a) presença de sintomas diurnos de asma mais de duas vezes por semana;
- b) presença de qualquer despertar noturno por asma;
- c) necessidade da utilização da medicação de alívio para sintomas de asma mais de duas vezes por semana;
- d) presença de qualquer limitação de atividade por asma.

Neste estudo, os pacientes foram classificados como asma controlada se respondessem "não" a todas as perguntas e asma não controlada quando respondessem "sim" a pelo menos uma questão.

A classificação do nível de controle da asma realizado pelo GINAq foi utilizada como ferramenta padrão-ouro na análise da concordância entre as diversas ferramentas de avaliação.

4.8.4 Avaliação da gravidade da asma

A classificação da gravidade da asma foi realizada de acordo com as recomendações da GINA, baseada no nível de tratamento necessário para atingir o controle dos sintomas e das crises de asma[1]:

- Asma leve: asma bem controlada com as etapas 1 e 2 de tratamento.
- Asma moderada: asma bem controlada com a etapa 3 de tratamento.
- Asma grave: asma que necessita das etapas 4 ou 5 de tratamento para atingir o controle, ou que mesmo assim não se mantem controlado.

Os pacientes classificados como asma leve ou moderada foram agrupados em grupo com asma não grave.

4.8.5 Avaliação do estado alérgico

A avaliação do estado alérgico foi realizada pelo teste cutâneo de alergia e pelas medidas de imunoglobulina E total (IgE) e de eosinófilos sanguíneos.

4.8.5.1 Teste cutâneo de alergia

O teste cutâneo de alergia foi realizado de acordo com as normas do Sub-Comitê de Testes Cutâneos da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica e segundo as recomendações européias[57,120].

Inicialmente foi realizado o preparo e limpeza das regiões desnudas da face volar de ambos os antebraços com algodão e álcool etílico à 70%[57,120]. O local escolhido não deveria apresentar nenhum tipo de lesão ou dermatite[57,120].

Uma gota de cada substância a ser testada tais como: controle positivo (histamina 0.1%), controle negativo (solução salina 0.9%), pó doméstico, *Blomia tropicalis* (ácaro doméstico), *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro doméstico), *Dermatophagoides farinae* (ácaro doméstico), *Cannis domesticus* (cão), *Felix domesticus* (gato), *Blattella germânica* (barata) e *Alternaria alternata* (fungo), foi colocada na pele do paciente, com um espaço mínimo de 3 cm entre elas[57,120].

Após a aplicação da gota, a pele foi perfurada perpendicularmente com um puntor descartável de polimetacrilato com ponta de 1 mm de diâmetro para cada antígeno, fazendo-se pressão suficiente para que a ponta da lanceta penetre na pele[57,120]. Após a perfuração, a pele foi enxugada com um papel toalha para a retirada do excesso de líquido, tomando-se cuidado para não misturar os alérgenos[121].

O paciente foi orientado a permanecer com os braços apoiados na mesa, esticados, sem coçar e sem encostar a região volar em nenhum local por 15 minutos. Após o período estabelecido, iniciou-se a leitura do teste com a delimitação das pápulas

com uma caneta esferográfica de ponta fina e o auxílio de um paquímetro. Foram considerados positivos, os alérgenos cujas pápulas apresentaram diâmetro igual ou maior que 3 mm do controle negativo[57,120,121].

Considerou-se um teste cutâneo positivo, na presença de pelo menos um alérgeno reagente.

4.8.5.2 IgE total

Foram coletados 2 ml de sangue periférico em tubo seco para análise da Imunoglobina E total. Para a interpretação dos resultados, foi utilizado os valores de referência preconizado pelo laboratório do HC-Unicamp.

4.8.5.3 Eosinófilos

Foram coletados 3 ml de sangue periférico em tubo com EDTA para realização do hemograma, com consequente análise da porcentagem relativa de eosinófilos. Considerou-se presença de eosinofilia na presença de valores maiores ou iguais à 4%[122].

4.8.6 Avaliação da função pulmonar

A função pulmonar foi avaliada pelo exame de espirometria e realizada de acordo com as diretrizes e recomendações da European Respiratory Society (ERS) e da American Thoracic Society (ATS)[123,124].

O teste foi realizado no espirômetro modelo CPFS/D (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, EUA), com o auxílio do software BREEZE PF Versão 3.8 B for Windows 95/98/NT (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA).

Os parâmetros avaliados na espirometria foram[123-126]:

- Capacidade vital forçada (CVF): diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração total com esforço máximo, medida em litros e em porcentagem do previsto. É obtida ao solicitar a inspiração máxima até a capacidade pulmonar

total (CPT) seguida de uma expiração rápida e intensa, sendo a mesma prolongada até que todo o ar seja expirado.

- Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1): volume de ar expirado no primeiro segundo da manobra de CVF, medida em litros e em porcentagem do previsto. É obtida através da manobra de CVF.
- Índice de Tiffeneau (VEF1/CVF): relação entre VEF1 e CVF.
- Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% (FEF25-75%): fluxo de ar forçado médio, eliminado durante a parte central da CVF, medido em litros/segundo e em porcentagem do previsto. É obtida através da manobra de CVF.

A calibração do equipamento foi realizada antes do primeiro exame do dia e recalibrado sempre que necessário[123,124]. A temperatura da sala foi devidamente controlada durante todo o procedimento[123,124].

Para a execução da prova, as crianças foram orientadas a ficarem em pé, em posição ereta e com os pés paralelos, e os adolescentes sentados em uma cadeira confortável, braços apoiados, ombros relaxados, coluna ereta e apoiada no encosto, joelhos fletidos e pés encostados no chão. Em ambos os casos, foi colocado um clipe nasal para a oclusão de vias aéreas superiores[123,124].

Após o posicionamento correto, posicionou-se o bocal do aparelho, evitando-se escapes laterais pela boca e foi solicitado três respirações à nível de volume corrente, seguida de uma manobra inspiratória profunda e uma manobra expiratória vigorosa e prolongada[123,124].

Foram solicitadas no mínimo três curvas aceitáveis com volume retroextrapolado < 5% da CVF, diferença entre os três maiores valores de FEFmáx < 10% ou 0,5 L/s, tempo expiratório de no mínimo três segundos para crianças e de seis segundos para os adolescentes com platô no último segundo, expiração sem hesitação e ausência de artefatos e vazamentos[123,124,126]. Além disso, seriam necessárias duas curvas reprodutíveis com diferença menor que 150 ml na CVF e VEF1. A curva escolhida para

o cálculo foi aquela que apresentou maior valor de VEF1, ou, em caso de duas curvas com o mesmo valor, a de maior valor de CVF[123,124,126].

A espirometria foi composta pela prova pré e pós uso do broncodilatador, sendo assim, após a realização da primeira etapa do exame, as crianças e adolescentes aspiraram 4 jatos de 100 microgramas cada de salbutamol com o auxílio de um espaçador com bocal, e intervalo de 30 segundos entre cada aspiração[123,124,126].

Após 20 minutos da aplicação do broncodilatador, os sujeitos repetiram todas as manobras da espirometria, e o exame era finalizado[123,124,126].

Na avaliação da espirometria, os parâmetros foram considerados alterados e o paciente classificado com asma não controlada se:

a) VEF1/CVF: < 0,8 em adolescentes com 12 anos ou mais; e < 0,9 em crianças de 7 a 11 anos;

b) VEF1 pré broncodilatador: < 80% do previsto;

c) aumento do VEF1 após o uso de broncodilatador: ≥ 12% e 200 mL do valor inicial em adolescentes com 12 anos ou mais; e ≥ 12% em crianças de 7 a 11 anos;

d) FEF25-75% pré-broncodilatador: < 70% do previsto;

e) aumento de FEF25-75% após o uso de broncodilatador: ≥30%;

f) índice espirométrico criado a partir dos parâmetros VEF1, VEF1/CVF e FEF25-75% alterado, ou seja, a presença de qualquer um dos parâmetros da espirometria alterado.

4.8.7 Avaliação do nível de atividade física

A avaliação do nível de atividade física foi mensurada pelo *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), questionário validado no Brasil pelo Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul (CELAFISCS) e padronizado com o apoio da Organização Mundial de Saúde (OMS), para avaliar o nível

de atividade física de diferentes populações e contextos socioculturais[93,127,128] (Anexo 2).

Neste trabalho foi utilizada a versão longa do IPAQ, composta por questões referentes a atividade física[93,127]:

- Na escola ou no trabalho
- Como meio de transporte ou locomoção de um lugar para outro
- Em casa ou ao redor da mesma
- De recreação, esporte, exercício e lazer

Foram analisadas a frequência em dias e horas e a intensidade da atividade física, como caminhadas e esforços físicos de intensidade moderada e vigorosa em uma semana normal, para classificação das crianças e adolescentes em[93,127]:

- Sedentário: aquele que não realizou atividade física ou esforço por no mínimo dez minutos contínuos;
- Irregularmente ativo: aquele que realiza atividade física, mas com frequência e duração inferior ao ativo;
- Ativo: aquele que realiza atividades físicas vigorosas com frequência maior ou igual a 3 dias por semana e duração maior ou igual a 20 minutos por sessão. Ou atividades físicas moderadas ou caminhada com frequência maior ou igual a 5 dias por semana e duração maior ou igual a 30 minutos por sessão. Ou ainda que realiza quaisquer atividades físicas com frequência maior ou igual a 5 dias por semana e duração maior ou igual a 150 minutos por semana.
- Muito ativo: aquele que realiza atividades físicas vigorosas com frequência maior ou igual a 5 dias por semana e duração maior ou igual a 30 minutos

por sessão. Ou atividades físicas vigorosas com frequência maior ou igual a 3 dias por semana e duração maior ou igual a 20 minutos por sessão mais alguma outra atividade física moderada ou caminhada com frequência maior ou igual a 5 dias por semana e duração maior ou igual a 30 minutos por sessão.

No presente estudo, os pacientes foram classificados em:

- Grupo sedentário: classificação sedentário + irregularmente ativo
- Grupo ativo: classificação ativo + muito ativo

4.8.8 Avalição da capacidade funcional

A capacidade funcional foi avaliada pelo Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6) em um corredor amplo, piso plano e temperatura controlada, com o paciente com roupas leves e confortáveis, tênis apropriado e ausência de adornos como bonés que pudessem atrapalhar a realização do exame[129].

O paciente foi solicitado à caminhar de um lado para o outro da pista o mais rápido possível e sem correr, realizando retornos nas marcações durante 6 minutos ou até a presença de um critério de interrupção[129].

Os critérios de interrupção foram presença de dor no peito, dispneia importante, dor significativa em membros inferiores, queda de saturação periférica de oxigênio abaixo de 88%, aumento em 90% da frequência cardíaca máxima e solicitação do paciente[129].

A cada minuto, foi informado ao participante o tempo que faltava para completar os seis minutos com frases de incentivo padronizadas pela American Thoracic Society (ATS)[129,130].

No teste, foram avaliados os seguintes parâmetros cardiorrespiratórios no período de repouso inicial, após o término do teste e após 1, 3 e 6 minutos de repouso:

- Frequência respiratória (FR): contada pela pesquisadora por observação direta em incursões por minuto (ipm).
- Frequência cardíaca (FC): verificado através do oxímetro de pulso em batimentos por minuto (bpm).
- Saturação periférica de oxigênio (SpO2): verificado através do oxímetro de pulso em porcentagem (%).
- Pressão arterial sistêmica (PA): aferido com o esfigmomanômetro e auxílio do estetoscópio em mmHg.
- Escala Borg para dispnéia e fadiga de membros inferiores: escala de 0 a 10.

A FC, SpO2, escala de Borg para dispnéia e fadiga também foram avaliadas durante a realização do teste, de dois em dois minutos.

Ao final, verificou-se a distância percorrida em metros, e a distância predita foi calculada de acordo com as fórmulas de referência em indivíduos brasileiros[131,132]:

- Crianças entre 7 e 12 anos: 145,343 + (11,78 x idade em anos) + (292,22 x estatura em metros) + (0,611 x diferença absoluta na FC) – (2,684 x peso em kg)
- Adolescentes entre 13 e 17 anos: 622,461 – (1,846 x idade em anos) + (61,503 x sexo, sendo masculino=1 ou feminino=0)

O TC6 também foi utilizado como ferramenta para avaliação do nível de controle da asma, sendo assim, os pacientes foram classificados com asma controlada:

- a) se terminassem o teste, independentemente da distância percorrida;
- b) se apresentassem valores da porcentagem da distância prevista acima do ponto de corte estabelecido pela curva ROC.

Caso contrário, o paciente foi classificado como asma não controlada. A classificação de asma controlada e não controlada foi feita nos dois itens do TC6.

4.8.9 Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ), questionário desenvolvido na língua inglesa e validado no Brasil por Sarria et al. sendo específico para crianças e adolescentes com asma entre 7 e 17 anos de idade[105,133,134] (Anexo 3).

É composto por 23 questões divididas em três domínios[105,133,134]:

- Limitação de atividades: cinco questões referente ao incômodo que a doença proporciona na realização de determinadas atividades, na qual três delas foram individualizadas, para o paciente escolher quais são as atividades mais comprometidas pela asma
- Sintomas: 10 questões que se referem ao incomodo que as crises, a tosse, a dispneia, o sibilo, a sensação de aperto no peito e os despertares noturnos provocam nas crianças e adolescentes com asma
- Função emocional: oito questões sobre a frequência em que a asma fez o paciente sentir raiva, diferente dos outros ou excluído, medo por causa de uma crise e irritado ou chateado por não conseguir acompanhar o ritmo dos outros

As respostas foram obtidas através de uma escala likert de sete pontos, onde um indica o maior grau de comprometimento e sete nenhum comprometimento. Todos os itens possuem peso igual, e ao final, além da pontuação dos domínios, calculou-se a média aritmética das 23 questões para se obter o escore geral[105,133,134].

Frequência:

- 1- O tempo todo
- 2- A maior parte do tempo
- 3- Frequentemente
- 4- Algumas vezes
- 5- De vez em quando
- 6- Quase nunca
- 7- Nunca

Incômodo:

- 1- Extremamente incomodado(a)
- 2- Muito incomodado(a)
- 3- Bastante incomodado(a)
- 4- Mais ou menos incomodado(a)
- 5- Um pouco incomodado(a)
- 6- Quase nada incomodado(a)
- 7- Nem um pouco incomodado(a)

Para analisar o quanto o nível de controle e gravidade da asma interferem na qualidade de vida das crianças e adolescentes do estudo, foi considerado[135]:

- Escore ≥ 6: prejuízo mínimo ou ausente
- Escore < 6 e ≥ 3: prejuízo moderado
- Escore < 3: prejuízo grave

4.8.10 Escarro induzido

4.8.10.1 Coleta do escarro induzido

A indução e coleta do escarro foram realizadas de acordo com as recomendações da European Respiratory Society (ERS) e do protocolo sugerido por Pizzichini et al.[45,136-142].

O procedimento foi realizado após a prova broncodilatadora da espirometria, ou seja, 20 minutos após a administração de 400 μg de salbutamol. Inicialmente, o paciente foi avaliado quanto à presença de sinais de desconforto respiratório, valor de VEF1 pós broncodilatador, FR, FC, SpO2 e ausculta pulmonar[45,136-142].

O paciente foi sentado confortavelmente em uma cadeira com encosto, com clipe nasal, e bocal do inalador ultrassônico Respiramax-NS, bem acoplado entre os dentes e lábios fechados. Após o posicionamento adequado, foi iniciado a inalação com solução salina hipertônica (SSH) à 4,5% por 5 minutos[45,136-142]. Na presença de VEF1 pós broncodilatador menor que 60%, a inalação foi realizada com cloreto de sódio 0,9%[45,136-142].

Durante todo o processo de inalação, foi realizada vibração mecânica em região posterior de tórax, no sentido latero-medial e infra-superior com Massageador Squalo G-Life, de intensidade de 60 Hz, com o objetivo de promover a tixotropia do muco e carreamento de secreções para vias aéreas de grande calibre, e assim facilitar a sua remoção[143-144]. Após a inalação, o paciente foi orientado a manter o clipe nasal e realizar bochecho com água para desprezar a saliva existente na boca e assim, minimizar a contaminação com células de vias aéreas superiores.

Após o bochecho, foram realizadas cinco manobras consecutivas do Aumento do Fluxo Expiratório (AFE) associado à Técnica de Expiração Forçada (TEF), seguida de tosse assistida manualmente para otimizar a obtenção da amostra de secreção[143-144].

As inalações foram realizadas até obtenção de amostra visível e satisfatória de escarro, tempo total de 20 minutos, desistência do paciente por presença de sinais de

desconforto respiratório importante ou outros sintomas significativos como cefaleia, irritação na garganta, tontura, náuseas e dor no peito, queda de SpO2 abaixo de 90% e queda ≥ à 15% no valor de VEF1 pós BD[45,136-142].

O paciente foi submetido à no máximo 4 ciclos de inalação de 5 minutos cada. Após cada ciclo de inalação, o paciente foi reavaliado quanto à presença de sinais de desconforto respiratório e outros sintomas, ausculta pulmonar, valores de FR, FC, SpO2 e VEF1.

4.8.10.2 Processamento do escarro induzido

- Após a coleta do escarro, este foi mantido na geladeira e processado em até trinta minutos.
- Os grumos de escarro foram separados da saliva na Placa de Petry, com auxílio da pipeta de Pasteur.
- Após a separação, a amostra obtida foi pesada em balança de precisão, diluída com DTT (4x o peso medido) e colocada em agitador orbital por 10 minutos.
- Após a agitação, a amostra foi novamente diluída com DPBS (4x o peso medido) e filtrada em filtro de Nylon com poro de 60 μm.
- Foi realizada uma contagem prévia da amostra com auxílio da Câmara de Neubauer espelhada, corada com azul de Tripan.
- Também foram montadas lâminas para análise do padrão citológico, através da citocentrifugação a 500 rpm, por 5 minutos.
- Posteriormente, as lâminas foram coradas com o kit panótico e analisadas por um patologista experiente.
- O sobrenadante foi congelado em alíquotas de 80 microlitros em uma temperatura de -80º C, para análise da concentração das citocinas.

4.8.10.3 Avaliação do padrão citológico do escarro

A leitura das lâminas do escarro foi realizada por uma patologista experiente, sob supervisão da chefe do serviço de patologia do HC-Unicamp. Os resultados foram expressos em percentual.

As amostras obtidas foram consideradas adequadas e satisfatórias se[45,136-142]:

- Fosse possível a contagem de 400 células;
- A contagem celular total apresentasse viabilidade celular maior que 70%;
- A contagem celular apresentasse contaminação com células escamosas da orofaringe inferior a 20%.

Após a contagem diferencial, foram considerados asma eosinofílica aqueles que apresentaram acima de 2,5% de eosinófilos, neutrofílica acima de 54% de neutrófilos, normal ou paucigranulocítico se os valores de eosinófilos e neutrófilos encontravam-se abaixo dos valores de referência ou misto se os valores de eosinófilos e neutrófilos encontravam-se acima dos valores de referência[45,136-142].

4.8.11 Coleta de sangue

Foram coletados 10 ml de sangue, divididos em 2 tubos com EDTA e 2 tubos secos. Em um tubo com EDTA foi avaliada a contagem celular de eosinófilos através do hemograma, e no tubo seco, a avaliação do IgE total.

Nos dois tubos restantes, o plasma e soro foram separados para análise das citocinas. Para a separação do plasma e do soro, os tubos foram deixados em repouso durante 45 minutos a temperatura ambiente, seguido de centrifugação a 1000G a 4ºC durante 10 minutos, e de outra centrifugação a 10.000C a 4ºC por 15 minutos.

O procedimento de análise do sangue seguiu a metodologia de Grotta et al. e Falcai et al[145-146]. As alíquotas de 80 microlitros de soro e plasma foram devidamente armazenadas e congeladas a -80º C.

4.8.12 Análise das citocinas inflamatórias no escarro e sangue

O resultado da contagem de eosinófilos realizada nas lâminas do escarro induzido e no hemograma foram comparados, afim de verificar a concordância entre a presença de eosinófilos em ambas as amostras

A concentrações das citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-23 IFN-γ e TNF-α presente no sobrenadante do escarro e soro foram analisadas no citômetro de fluxo, método Cytometric Bead Array (CBA, BD Biosciences, USA), de acordo com o protocolo estabelecido pelo fabricante no FACSCanto flow cytometer (BD Biosciences, USA) e analisado pelo FCAP Array Software (version 3.0.1., BD Biosciences, USA).

Na análise estatística, foram considerados limites de detecção em pg/ml de 9.4, 0.3, 3.9, 2.2, 1.2, 2.4, 1.8, 1.9 e 1.3, para IL-17, IL-13, IL12/IL23p40, IL-10, IL-6, IL-4, IL-2, IFN-γ e TNF, respectivamente.

4.9 Aspectos legais

O presente estudo segue a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Este trabalho foi realizado após a aprovação e autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (CEP-FCM) da Unicamp, parecer CEP-FCM 438.481/2013 (Anexo 4).

Para a participação no estudo, todos os pais ou responsáveis pelas crianças e adolescentes com asma receberam orientações orais e escritas sobre a pesquisa, através da leitura juntamente com o pesquisador responsável do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), na qual constavam informações sobre os aspectos relacionados aos objetivos do trabalho, procedimentos e exames a serem realizados, potenciais riscos e benefícios pela participação no estudo, sigilos de identidade e dados coletados, liberdade de participação e responsabilidade dos pesquisadores e profissionais envolvidos (Apêndice 2).

A inclusão das crianças e adolescentes no estudo foi condicionada à autorização escrita de um dos pais ou responsáveis legais, sendo que após a assinatura do TCLE os responsáveis receberam uma via do mesmo com os telefones dos pesquisadores responsáveis e CEP-FCM.

4.10 Análise estatística

Os dados obtidos foram processados com o programa SPSS para Windows versão 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL; EUA).

As variáveis qualitativas foram apresentadas em frequência absoluta e relativa, e as diferenças analisadas pelo Teste do Qui-quadrado, Teste exato ou Fisher ou Teste Fisher-Freeman-Halton com a probabilidade bilateral estimada pelo método de Monte-Carlo, conforme indicação de cada teste estatístico.

Para verificar a normalidade das variáveis quantitativas, foram aplicados o teste Kolmogorov-Smirnov e o teste de Shapiro-Wilk. Em ambos os testes, variáveis com valores de $p>0,05$ foram considerados com distribuição normal.

As variáveis quantitativas foram apresentadas em mediana, mínimo e máximo. Para a comparação das distribuições de variáveis quantitativas não paramétricas entre dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Para a comparação da média de dois grupos pareados foi utilizado o Teste de Wilcoxon para variáveis quantitativas. Na avaliação da distribuição de variáveis qualitativas em dois momentos, aplicou-se o Teste McNemar para variáveis dicotômicas e o Teste de McNemar-Bower para variáveis com mais de duas categorias.

O coeficiente de correlação de Spearman foi aplicado para verificar a correlação entre duas variáveis quantitativas, sendo considerado $r=0$ correlação nula; $0 > r < 0,3$ correlação fraca; $0,3 \geq r < 0,6$ correlação moderada; $0,6 \geq r < 0,9$ correlação forte; $0,9 \geq r < 1,0$ correlação muito forte e $r=1$ correlação perfeita.

Para o cálculo do ponto de corte do TC6 para a classificação em asma controlada e não controlada, utilizou-se como referência a classificação obtida pelo GINAq e criou-

se a curva ROC no programa MedCalc, sendo o melhor valor definido pelo índice de Youden.

Para a análise da concordância entre o as ferramentas de avaliação do nível de controle da asma, foi realizado o coeficiente de concordância de Kappa. Na interpretação da concordância, considerou-se concordância baixa valores menores que 0,4, moderada entre 0,4 e 0,75 e excelente acima de 0,75.

O cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia de cada grupo, com o seu respectivo coeficiente de concordância de Kappa e intervalos de confiança 95% foi realizado pelo programa Openepi, versão 3, calculadora de código aberto – Diagnostic test.

Determinou-se os valores de Odds Ratio não ajustados, IC95% e o p-valor de "asma não controlada" em relação a cada variável preditora por Regressão Logística Univariada (método Enter). Posteriormente, foram selecionadas as variáveis preditoras com p-valor <0,200 na análise univariada, para compor o modelo logístico multivariado. Empregou-se o método Forward Stepwise (Wald), com p-valor de inclusão de 0,05 e p-valor de exclusão de 0,10.

Em todos os casos adotou-se o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

5- RESULTADOS

5.1 Caracterização geral da amostra

Foram avaliados 261 crianças e adolescentes com asma no período do estudo. Destes, 21 pacientes foram excluídos por apresentarem cardiopatias com repercussão hemodinâmica significativa, 63 por outras comorbidades respiratórias como bronquiectasias e bronquiolite obliterante, 9 por quadro de imunodeficiência, 3 por história de anafilaxia grave, 14 por limitações cognitivas, 3 por limitações motoras e 10 não quiseram participar.

A média de idade das 138 crianças e adolescentes incluídos no estudo foi de 10,80 ± 2,64 anos, com mediana de 11,00 (7 - 17) anos. A amostra foi composta por 78 pacientes (56,5%) do sexo masculino, 64 (46,4%) classificados com asma não controlada e 77 (55,8%) com asma grave. Na tabela 1 encontram-se as características sociodemográficas dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 1: Características sociodemográficas das 138 crianças e adolescentes incluídas no estudo.

	N (%)
Etnia	
Caucasiano	64 (46,4)
Pardo e negro	74 (53,6)
Zona de residencia	
Zona urbana	120 (87,0)
Zona rural	18 (13,0)
Escolaridade materna	
Ensino fundamental	72 (52,2)
Ensino médio	54 (39,1)
Ensino superior	12 (8,7)
Renda per capita	
≤ 1 salário mínimo	123 (89,1)
> 1 salário mínimo	15 (10,9)
IMC	
Eutrófico	84 (60,9)
Sobrepeso e obesidade	54 (39,1)

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; IMC: Índice de massa corporal

Na tabela 2 encontram-se as características clínicas relacionadas à avaliação da asma dos pacientes do estudo.

Tabela 2: Características clínicas relacionadas à asma das 138 crianças e adolescentes incluídas no estudo.

	N (%)
Idade da primeira crise	
0-36 meses	104 (75,4)
> 36 meses	34 (24,6)
História materna ou paterna	
Asma, rinite ou dermatite	105 (76,1)
Antecendentes pessoais	
Pneumonia	84 (60,9)
Rinite	123 (89,1)
Idas ao pronto socorro no último ano	
Nenhuma	70 (50,7)
1-5 vezes	48 (34,8)
> 5 vezes	20 (14,5)
Exposição ao tabagismo	
Somente atual	45 (32,6)
Somente na gestação	33 (23,9)
Atual e na gestação	27 (19,6)
Em nenhuma situação	88 (63,8)
Contato com antígenos domiciliares	
Poeira	85 (61,6)
Tapete e cortina	77 (55,8)
Animais de estimação	87 (63,0)
Dose de corticóide inalatório*	
Baixa	30 (21,8)
Intermediária	22 (15,9)
Alta	86 (62,3)
Adesão ao tratamento	
<80%	16 (11,6)
≥80%	122 (88,4)
Teste cutâneo de alergia	
Positivo	125 (90,6)
Negativo	13 (9,4)

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; (*) Classificação realizada de acordo com o GINA 2019.

Na figura 5 encontram-se a prevalência dos resultados positivos do prick test, na qual o alérgeno Dermatophagoides pteronussynus foi o mais prevalente (83,6%), e a barata o menos (6,3%).

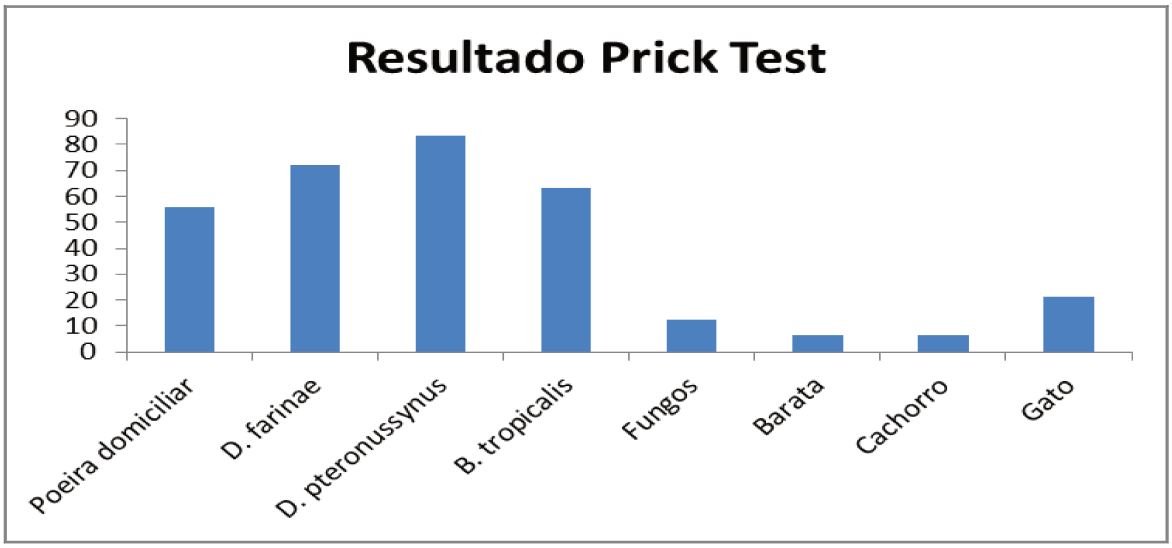

Figura 5: Resultados do prick test.

5.1.1 Análise geral dos testes funcionais, nível de atividade física e qualidade de vida

Na tabela 3 encontram-se os valores de mediana (mínimo e máximo) dos testes funcionais como a espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, além dos escore da qualidade de vida avaliada pelo PAQLQ. No TC6, 18 (13,0%) pacientes não finalizaram o teste, sendo 9 interrompidos devido queda de SpO2 e 9 por solicitação do indivíduo.

Tabela 3: Caracterização geral dos testes funcionais de espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, e qualidade de vida das 138 crianças e adolescentes do estudo.

	Mediana [mínimo-máximo]
Espirometria	
VEF1/CVF (%)	81,5 [49 - 100]
VEF1 (%)	84,5 [45 - 116]
VEF1 – ganho BD (%)	7 [-19 - +51]
FEF25-75% (%)	71 [20 - 131]
FEF25-75% - ganho BD (%)	29,5 [-46 - +239]
Teste de caminhada de 6 minutos	
Distância percorrida (m)	487,5 [40.0 – 700,5]
Porcentagem da distância prevista	84,1 [7,0 – 107,2]
Frequência respiratória inicial (ipm)	19 [13 – 39]
Frequência cardíaca inicial (bpm)	80 [50 – 116]
Saturação periférica de oxigênio inicial (%)	98 [96 – 100]
Pressão arterial sistólica inicial (mmHg)	90 [70 – 130]
Pressão arterial diastólica inicial (mmHg)	60 [40 – 80]
Borg para dispneia inicial	0 [0 – 4]
Borg para fadiga de MMII inicial	0 [0 – 5]
Qualidade de vida	
Limitação de atividades	5,2 [1,2 - 7,0]
Sintomas	5,8 [1,9 – 7,0]
Função emocional	6,4 [1,0 – 7,0]
Escore geral	5,7 [1,6 – 7,0]

CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; m: metros; ipm: incursões por minuto, bpm: batimentos por minuto; mmHg: milímetros de mercúrio; IgE total: Imunoglobulina E total..

Na avaliação do nível de atividade física habitual pelo IPAQ, 57 (41.3%) crianças e adolescentes foram classificados como sedentários e 81 (58.7%) como ativos.

5.1.2 Análise geral dos biomarcadores inflamatórios no escarro e no sangue

Foram avaliados o perfil citológico no escarro induzido, a porcentagem de eosinófilos e o IgE total no sangue das crianças e adolescentes incluídas no estudo.

Na avaliação do escarro induzido foram verificados a taxa de sucesso, de segurança e de tolerabilidade da técnica. Dos 138 pacientes, não foram obtidas amostras em 10 casos, sendo que 103 apresentaram amostra adequada e satisfatória de acordo com os critérios de viabilidade celular, portanto, uma taxa de sucesso de 74,64%.

Ao avaliar a taxa de segurança e tolerabilidade, 9 (6,5%) pacientes apresentaram queda > 15% do VEF1 pós BD e o processo de indução do escarro foi interrompido. Além disso, 13 crianças relataram presença de sintomas indesejáveis, sendo 5 (3,6%) irritação na garganta, 4 (2,9%) cefaleia, 3 (2,2%) dispneia e 1 (0,7) sibilos expiratórios.

A classificação do padrão citológico e a dosagem de eosinófilos e IgE total encontram-se na tabela 4.

Tabela 4: Caracterização geral do biomarcadores inflamatórios das 138 crianças e adolescentes do estudo.

	Total
Padrão citológico (N=103)	
Eosinofílico	28 (27,2)
Neutrofílico	2 (1,9)
Misto	9 (8,7)
Paucicelular	64 (62,1)
Biomarcadores sanguíneos (N=138)	
Eosinófilos	6,9 [0,0 - 21,3]
IgE total	666,0 [4,0 - 6560,0]

N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo].

Ao comparar a presença de eosinofilia identificada pelo hemograma e pelo escarro, não foi verificada concordância entre a classificação das duas ferramentas (k= -0,025 e p=0,716) (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes do estudo.

		Escarro induzido		
		Eosinofílico	**Não eosinofílico**	**Total**
Sangue -	**Eosinófilos ≥ 4%**	28 (35,0%)	52 (65,0)	80
	Eosinófilos < 4%	9 (39,1)	14 (60,9)	23
Total		37	66	103

Análise estatística: Estatística Kappa (k= -0,025 e p=0,716)

5.2 Avaliação transversal

A avaliação transversal consiste na análise dos dados dos 138 pacientes incluídos no primeiro dia de coleta, ou seja, na primeira avaliação.

5.2.1 Avaliação do nível de controle da asma: características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias.

Ao aplicar o ACT, 64 (46,4%) crianças e adolescentes foram classificados com asma não controlada. As características sociodemográficas encontram-se na Tabela 6, na qual observou-se associação entre o nível de controle da asma e a renda per capita (p=0,030).

Tabela 6: Características sociodemográficas de pacientes com asma controlada e não controlada na primeira avaliação.

	ANC (n=64)	AC (n=74)	Total	p
	N (%)	N (%)	N	
Sexo				
Feminino	25 (41,7)	35 (58,3)	60	0,330
Masculino	39 (50,0)	39 (50,0)	78	
Etnia				
Caucasiano	31 (48,4)	33 (51,6)	64	0,652
Pardo e negro	33 (44,6)	41 (55,4)	74	
Zona de residência				
Zona urbana	54 (45,0)	66 (55,0)	120	0,420
Zona rural	10 (55,6)	8 (44,4)	18	
Escolaridade materna				
Ensino fundamental	33 (45,8)	39 (54,2)	72	0,573
Ensino médio	27 (50,0)	27 (50,0)	54	
Ensino superior	4 (33,3)	8 (66,7)	12	
Renda per capita				
≤ 1 salário mínimo	61 (49,6)	62 (50,4)	123	0,030
> 1 salário mínimo	3 (20,0)	12 (80,0)	15	
IMC				
Eutrófico	37 (44,0)	47 (56,0)	84	0,494
Sobrepeso e obesidade	27 (50,0)	27 (50,0)	54	

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; ANC: Asma não controlada; AC: Asma controlada; IMC: Índice de massa corporal; Análise estatística: Teste Qui-Quadrado.

A associação entre o nível de controle da asma e as características clínicas das crianças e adolescentes do estudo encontram-se na tabela 7, na qual foi observado associação do nível de controle da asma com a idade de início dos sintomas (p=0,022) e com o número de idas ao pronto-socorro no último ano (p=0,001).

Tabela 7: Características clínicas de pacientes com asma controlada e não controlada na primeira avaliação.

	ANC (n=64)	AC (n=74)	Total	P
	N (%)	N (%)	N	
Idade da primeira crise				
0 - 36 meses	54 (51,9)	50 (48,1)	104	0,022
> 36 meses	10 (29,4)	24 (70,6)	34	
História familiar				
Asma, rinite ou dermatite	48 (45,7)	57 (54,3)	105	0,843
Antecendentes pessoais				
Pneumonia	39 (46,4)	45 (53,6)	84	1,000
Rinite	55 (44,7)	68 (55,3)	123	0,286
Idas ao pronto socorro no último ano				
Nenhuma	27 (38,6)	43 (61,4)	70	0,001
1-5 vezes	20 (41,7)	28 (58,3)	48	
> 5 vezes	17 (85,0)	3 (15,0)	20	
Exposição ao tabagismo				
Atual	23 (51,1)	22 (48,9)	45	0,438
Durante a gravidez	16 (48,5)	17 (51,5)	33	0,781
Contato com antígenos domiciliares				
Poeira	41 (48,2)	44 (51,8)	85	0,579
Tapete e cortina	31 (40,3)	46 (59,7)	77	0,105
Animais de estimação	42 (48,3)	45 (51,7)	87	0,559
Gravidade da asma*				
Leve e moderada	31 (40,3)	46 (59,7)	77	0,105
Asma grave	33 (54,1)	28 (45,9)	61	
Adesão				
<80%	9 (56,3)	7 (43,8)	16	0,400
≥80%	55 (45,1)	67 (54,9)	122	

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; ANC: Asma não controlada; AC: Asma controlada; (*) Classificação realizada de acordo com a GINA 2018. Análise estatística: Teste Qui-Quadrado.

Os resultados da espirometria, assim como da avaliação do nível de atividade física, capacidade ao exercício pelo TC6 e qualidade de vida entre pacientes com asma controlada e não controlada encontram-se na Tabela 8.

Em relação ao TC6, foi observada associação entre finalizar ou não o teste e o nível de controle da asma ($p<0,001$), sendo que dos 18 pacientes que não completaram o TC6, 16 (88,9%) pertenciam ao grupo com asma não controlada. Crianças e adolescentes com asma não controlada apresentaram menor distância percorrida ($p=0,006$), maior variação da FR ($p=0,045$), da SpO2 ($p=0,001$) e da escala de Borg para dispneia ($p=0,001$) quando comparadas com o grupo com asma controlada (Tabela 8).

Na avaliação da qualidade vida, foram observados menores valores nos domínios de limitação de atividades, sintomas, função emocional e no escore geral do PAQLQ nos pacientes do grupo com asma não controlada ($p<0,001$) (Tabela 8).

Não foram observadas diferenças entre os valores de espirometria e a da classificação do nível de atividade física com o controle da asma (Tabela 8)

Tabela 8: Características funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade física nas crianças e adolescentes com asma controlada e não controlada na primeira avaliação.

	ANC (n=64)	**AC (n=74)**	**p**
Espirometria			
VEF1/CVF (%)	81 [55 - 98]	82,5 [49 - 100]	0,342**
VEF1 (%)	84 [45 - 116]	85 [52 - 112]	0,864**
VEF1 – BD (%)	7 [-11 - +39]	7,5 [-19 - +51]	0,658**
FEF25-75% (%)	69,5 [20 - 121]	71,5 [26 - 131]	0,363**
FEF25-75% - BD (%)	27,5 [-38 - +177]	31 [-46 - 239]	0,893**
TC6			
Não completou o teste	16 (88,9)	2 (11,1)	<0,001*
% da distância prevista	80,9 [7,0 – 106,1]	85,2 [31,1 – 107,2]	0,006**
Δ FR (ipm)	5 [-3 - +19]	4 [-1 - +15]	0,045**
Δ FC (bpm)	43 [4 - 121]	43 [9 - 92]	0,828**
Δ SpO2 (%)	-5 [-14 - +1]	-3 [-9 - +2]	0,001**
Δ PAS (mmHg)	0 [-20 - +15]	0 [-15 - +15]	0,327**
Δ PAD (mmHg)	0 [-30 - +20]	0 [-10 - +15]	0,437**
Δ Borg para dispneia	1,0 [0,5 - 10]	0,5 [0 – 6]	0,001**
Δ Borg para fadiga	0,5 [0,5 - 10]	0 [0 - 8]	0,075**
Qualidade de vida			
Limitação de atividades	4,1 [1,2 – 6,8]	6,1 [2,6 - 7,0]	<0,001**
Sintomas	4,4 [1,9 – 7,0]	6,8 [4,7 – 7,0]	<0,001**
Função emocional	4,7 [1,0 – 7,0]	7,0 [3,5 – 7,0]	<0,001**
Escore geral	4,4 [1,6 – 6,9]	6,5 [4,4 – 7,0]	<0,001**
IPAQ			
Sedentário	29 (50,0)	28 (49,1)	0,374*
Ativo	35 (43,2)	46 (56,8)	

ANC: Asma não controlada; AC: Asma controlada; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; %: Porcentagem; Δ: Variação (valor final - valor inicial); m: metros; FR: Frequência respiratória; ipm: incursões por minuto, FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO2: Saturação periférica de oxigênio; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; IPAQ: International physical activity questionnaire; N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Análise estatística: (*) Teste Qui-Quadrado; (**) Mann-Whitney.

As informações sobre os biomarcadores inflamatórios como o padrão citológico do escarro e a dosagem eosinófilos, IgE total encontram-se na Tabela 9. Não foram observadas associações entre o padrão citológico e o nível de controle da asma, no entanto, em relação aos biomarcadores sanguíneos, foi observado maiores valores de eosinófilos em crianças com asma não controlada (Tabela 9).

Tabela 9: Características inflamatórias, com a análise do padrão citológico e dos biomarcadores sanguíneos em crianças e adolescentes com asma controlada e não controlada na primeira avaliação.

	ANC	**AC**	**Total**	**P**
Padrão citológico				
Eosinofílico	9 (32,1)	19 (67,9)	28	0,146*
Neutrofílico	2 (100,0)	0 (0,0)	2	
Misto	5 (55,6)	4 (44,4)	9	
Paucicelular	32 (50,0)	32 (50,0)	64	
Total	48	55	103	
Biomarcadores sanguíneos				
Eosinófilos	7.6 [0.0 - 21.2]	6.1 [0.4 - 21.3]	138	0.024**
IgE total	725.5 [4.0 - 6560.0]	557.5 [14.2 - 5890.0]	138	0.679**

ANC: Asma não controlada; AC: Asma controlada. N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Análise estatística: (*) Teste Fisher-Freeman-Halton; (**) Mann-Whitney.

Ao comparar a presença de eosinofilia identificada pelo sangue e pelo escarro, não foi verificada concordância entre a classificação das duas ferramentas no grupo com asma não controlada (p= 0,948 e k= -0,006) (Tabela 10), nem no grupo com asma controlada (p= 0,717 e k= -0,038) (Tabela 11).

Tabela 10: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma não controlada na primeira avaliação.

		Escarro induzido		
		Eosinofílico	**Não eosinofílico**	**Total**
Sangue -	**Eosinofílico**	11 (28,9)	27 (71,1)	38
	Não eosinofílico	3 (30,0)	7 (70,0)	10
Total		14	34	48

Análise estatística: Estatística Kappa (p=0,948 e k= -0,006)

Tabela 11: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma controlada na primeira avaliação.

		Escarro induzido		
		Eosinofílico	**Não eosinofílico**	**Total**
Sangue -	**Eosinofílico**	17 (40,5)	25 (59,5)	42
	Não eosinofílico	6 (46,2)	7 (53,8)	13
Total		23	32	55

Análise estatística: Estatística Kappa (p=0,717 e k= -0,038)

5.2.2 Avaliação da gravidade da asma: características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias.

Ao avaliar a gravidade da asma, 77 (55,8%) crianças e adolescentes foram classificados com asma grave. As características sociodemográficas encontram-se na Tabela 12, na qual observou-se associação entre a gravidade da asma e o IMC (p=0,036).

Tabela 12: Características sociodemográficas das crianças e adolescentes com asma grave (AG) e asma não grave (ANG) na primeira avaliação.

	AG (n=77)	**ANG (n=61)**	**Total**	**p**
	N (%)	**N (%)**	**N**	
Sexo				
Feminino	31 (51,7)	29 (48,3)	60	0,116
Masculino	30 (38,5)	48 (61,5)	78	
Etnia				
Caucasiano	30 (46,9)	34 (53,1)	64	0,608
Pardo e negro	31 (41,9)	43 (58,1)	74	
Zona de residência				
Zona urbana	54 (45,0)	66 (55,0)	120	0,800
Zona rural	7 (38,9)	11 (61,1)	18	
Escolaridade materna				
Ensino fundamental	32 (44,4)	40 (55,6)	72	0,539
Ensino médio	22 (40,7)	32 (59,3)	54	
Ensino superior	7 (58,3)	5 (41,7)	12	
Renda per capita				
≤ 1 salário mínimo	53 (43,1)	70 (56,9)	123	0,584
> 1 salário mínimo	8 (53,3)	7 (46,7)	15	
IMC				
Eutrófico	31 (36,9)	53 (63,1)	84	0,036
Sobrepeso e obesidade	30 (55,6)	24 (44,4)	54	

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; AG: Asma grave; ANG: Asma não grave (asma leve ou moderada), IMC: Índice de massa corporal; Análise estatística: Teste Qui-Quadrado.

A associação entre gravidade da asma e as características clínicas das crianças e adolescentes do estudo encontram-se na Tabela 13, na qual foi observado associação entre gravidade e número de idas ao pronto-socorro no último ano (p=0,040) (Tabela 13).

Tabela 13: Características clínicas de pacientes com asma grave (AG) e asma não grave (ANG) na primeira avaliação.

	AG (n=77)	ANG (n=61)	Total	p
	N (%)	N (%)	N	
Idade da primeira crise				
0 - 36 meses	46 (44,2)	58 (55,8)	104	1,000
> 36 meses	15 (44,1)	19 (55,9)	34	
História familiar				
Asma, rinite e dermatite	48 (45,7)	57 (54,3)	105	0,553
Antecendentes pessoais				
Pneumonia	38 (45,2)	46 (54,8)	84	0,861
Rinite	53 (43,1)	70 (56,9)	123	0,584
Idas ao pronto socorro no último ano				
Nenhuma	27 (38,6)	43 (38,6)	70	0,040
1-5 vezes	20 (41,7)	28 (58,3)	48	
> 5 vezes	14 (70,0)	6 (30,0)	20	
Exposição ao tabagismo				
Atual	21 (46,7)	24 (53,3)	45	0,717
Durante a gravidez	14 (42,4)	19 (57,6)	33	0,843
Contato com antígenos domiciliares				
Poeira	32 (37,6)	53 (62,4)	85	0,055
Tapete e cortina	29 (37,7)	48 (62,3)	77	0,088
Animais de estimação	37 (42,5)	50 (57,5)	87	0,723
Adesão				
<80%	8 (50,0)	8 (50,0)	16	0,790
≥80%	53 (43,4)	69 (56,6)	122	

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; AG: Asma grave; ANG: Asma não grave (asma leve ou moderada); Análise estatística: Teste Qui-Quadrado.

Os resultados da espirometria, do TC6, da qualidade de vida e do nível de atividade física de acordo com a gravidade da asma encontram-se na Tabela 14.

Foram observados maiores valores nos parâmetros da espirometria como VEF1/CVF (p<0,001) e FEF25-75% (p=0,008) no grupo com asma não grave (leve e

moderada). Na avaliação da qualidade vida, foi observado menor escore no domínio de sintomas do PAQLQ nos pacientes do grupo com asma grave (p=0,025) (Tabela 14).

Tabela 14: Características funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade física em crianças e adolescentes com asma grave (AG) e asma não grave (ANG) na primeira avaliação.

	AG (n=77)	**ANG (n=61)**	**p**
Espirometria			
VEF1/CVF	79 [55 - 93]	84 [49 - 100]	<0,001**
VEF1 (%)	84 [45 - 111]	85 [46 - 111]	0,426**
VEF1 – BD (%)	9 [-7 - +49]	7 [-19 - +51]	0,208**
FEF25-75% (%)	65 [20 - 114]	75 [25 - 131]	0,008**
FEF25-75% - BD (%)	33 [-27 - +177]	28 [-46 - +239]	0,092**
TC6			
Não completou o teste	11 (61,1)	7 (38,9)	0,135*
Distância percorrida (%)	82,8 [7,0 – 106,1]	84.8 [29,8 – 107.2]	0,233**
Δ FR (ipm)	4 [-8 - +17]	4 [-17 - +19]	0,627**
Δ FC (bpm)	42 [9 - 71]	45 [4 - 121]	0,133**
Δ SpO2 (%)	-3 [-14 - +1]	-3 [-14 - +2]	0,831**
Δ PAS (mmHg)	0 [-20 - +15]	0 [-10 - +15]	0,291**
Δ PAD (mmHg)	0 [-15 - +10]	0 [-30 - +20]	0,054**
Δ Borg para dispneia	1 [0,5 - 10]	0,5 [0 – 10]	0,223**
Δ Borg para fadiga	0 [0,5 - 10]	0 [0 - 8]	0,843**
Qualidade de vida			
Limitação de atividades	5,0 [1,2 – 7,0]	5,4 [1,6 – 7,0]	0,166**
Sintomas	5,5 [1,9 – 7,0]	6,3 [2,3 – 7,0]	0,025**
Função emocional	6,2 [1,0 – 7,0]	6,5 [2,4 – 7,0]	0,090**
Escore geral	5,4 [1,6 – 7,0]	6,0 [2,1 – 7,0]	0,055**
IPAQ			
Sedentário	29 (50,9)	28 (49,1)	0,224*
Ativo	32 (39,5)	49 (60,5)	

AG: Asma grave; ANG: Asma não grave (asma leve ou moderada); CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; %: Porcentagem; Δ: Variação (valor final - valor inicial); m: metros; FR: Frequência respiratória; ipm: incursões por minuto, FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO2: Saturação periférica de oxigênio; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; IPAQ: International physical activity questionnaire; N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Análise estatística: (*) Teste Qui-Quadrado; (**) Mann-Whitney.

Não foram encontradas diferenças entre o padrão citológico do escarro e a dosagem de eosinófilos, IgE total com a gravidade da asma (Tabela 15).

Tabela 15: Características inflamatórias, com a análise do padrão citológico e dos biomarcadores sanguíneos em crianças e adolescentes com asma grave (AG) e asma não grave (ANG) na primeira avaliação.

	AG	**ANG**	**Total**	**p**
Padrão citológico				
Eosinofílico	14 (50,0)	14 (50,0)	28	0,754*
Neutrofílico	1 (50,0)	1 (50,0)	2	
Misto	6 (66,7)	3 (33,3)	9	
Paucicelular	29 (45,3)	35 (54,7)	64	
Total	50	53	103	
Biomarcadores sanguíneos				
Eosinófilos	6,9 [0,0 – 21,2]	7,2 [0,4 – 21,3]	138	0,497**
IgE total	687 [4 – 6560]	620 [16 – 5890]	138	0,945**

AG: Asma grave; ANG: Asma não grave (asma leve ou moderada); IgE total: Imunoglobulina E total; N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Análise estatística: (*) Fisher-Freeman-Halton; (**) Mann-Whitney.

Ao comparar a presença de eosinofilia identificada pelo sangue e pelo escarro, não foi verificada concordância entre a classificação das duas ferramentas no grupo com asma grave (p= 0,470 e k= -0,071) (Tabela 16) e nem no grupo com asma não grave (p= 0,908 e k= 0,011) (Tabela 17).

Tabela 16: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma grave na primeira avaliação.

		Escarro induzido		
		Eosinofílico	**Não eosinofílico**	**Total**
Sangue -	**Eosinofílico**	15 (37,5)	25 (62,5)	40
	Não eosinofílico	5 (50,0)	5 (50,0)	10
Total		20	30	50

Análise estatística: Estatística Kappa (p=0,470 e k= -0,071)

Tabela 17: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma não grave na primeira avaliação.

		Escarro induzido		
		Eosinofílico	**Não eosinofílico**	**Total**
Sangue -	**Eosinofílico**	13 (32,5)	27 (67,5)	40
	Não eosinofílico	4 (30,8)	9 (69,2)	13
Total		17	36	53

Análise estatística: Estatística Kappa (p=0,908 e k= 0,011)

5.2.3 Comparação da asma grave controlada e da asma grave não controlada: características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias.

Dos 61 pacientes com asma grave, 33 (54,1%) foram classificados com asma não controlada na primeira avaliação. Ao comparar as características demográficas das crianças e adolescentes com asma grave controlada e não controlada, foram observadas associações com o sexo (p=0,014) e com a renda per capita (p=0,019), na qual maior renda per capita foi observado no grupo com asma controlada (Tabela 18).

Tabela 18: Características sociodemográficas das crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na primeira avaliação.

	AGNC (n=33)	**AGC (n=28)**	**Total**	**p**
	N (%)	**N (%)**	**N**	
Sexo				
Feminino	12 (38,7)	19 (61,3)	31	0,014*
Masculino	21 (70,0)	9 (30,0)	30	
Etnia				
Caucasiano	18 (60,0)	12 (40,0)	30	0,363*
Pardo e negro	15 (48,4)	16 (51,6)	31	
Zona de residência				
Zona urbana	27 (50,0)	27 (50,0)	54	0,112**
Zona rural	6 (85,7)	1 (14,3)	7	
Escolaridade materna				
Ensino fundamental	18 (56,3)	14 (43,8)	32	0,885***
Ensino médio	12 (54,4)	10 (45,5)	22	
Ensino superior	3 (42,9)	4 (57,1)	7	
Renda per capita				
≤ 1 salário mínimo	32 (60,4)	21 (39,1)	53	0,019**
> 1 salário mínimo	1 (12,5)	7 (87,5)	8	
IMC				
Eutrófico	14 (45,2)	17 (54,8)	31	0,154*
Sobrepeso e obesidade	19 (63,3)	11 (36,7)30		

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; AGNC: Asma grave não controalda; AGC: Asma grave controlada, IMC: Índice de massa corporal; Análise estatística: (*) Teste Qui-Quadrado; (**) Teste Exato de Fisher; (***) Teste de Fisher-Freeman-Halton.

A associação entre o nível de controle da asma nas crianças e adolescentes com asma grave e as características clínicas encontram-se na tabela 19, na qual foi observado associação com a idade de início dos sintomas (p=0,002) e com o número de idas ao pronto-socorro no último ano (p=0,022).

Tabela 19: Características clínicas de pacientes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na primeira avaliação.

	AGNC (n=33)	AGC (n=28)	Total	p
	N (%)	N (%)	N	
Idade da primeira crise				
0 - 36 meses	30 (65,2)	16 (34,8)	46	0,002*
> 36 meses	3 (20,0)	12 (80,0)	15	
História familiar				
Asma, rinite e dermatite	27 (56,3)	21 (43,8)	48	0,517*
Antecendentes pessoais				
Pneumonia	22 (57,9)	16 (42,1)	38	0,444*
Rinite	30 (56,6)	23 (43,4)	53	0,451**
Idas ao pronto socorro no último ano				
Nenhuma	13 (48,1)	14 (51,9)	27	0,022*
1-5 vezes	8 (40,0)	12 (60,0)	20	
> 5 vezes	12 (85,7)	2 (14,3)	14	
Exposição ao tabagismo				
Atual	10 (47,6)	11 (52,4)	21	0,462*
Durante a gravidez	7 (50,0)	7 (50,0)	14	0,726*
Contato com antígenos domiciliares				
Poeira	19 (59,4)	13 (40,6)	32	0,385*
Tapete e cortina	12 (41,4)	17 (58,6)	29	0,058*
Animais de estimação	23 (62,2)	14 (37,8)	37	0,117*
Adesão				
<80%	5 (62,5)	3 (37,5)	8	0,715**
≥80%	28 (52,8)	25 (47,2)	53	

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; AGNC: Asma grave não controlada; AGC: Asma grave controlada; Análise estatística: (*) Teste Qui-Quadrado; (**) Teste exato de Fisher.

Os resultados da espirometria, do TC6, da qualidade de vida e do nível de atividade física, de acordo com o nível de controle da asma em pacientes graves encontram-se na Tabela 20.

Foram observados associação com a não finalização do TC6 (p=0,007), sendo que dos 11 pacientes que não completaram o teste, 10 pertenciam ao grupo com asma grave não controlada. Também foram observadas menor porcentagem da distância percorrida (p=0,029) e maior variação na FR (p=0,032) e na SpO2 (p=0,020) no grupo AGNC (Tabela 20).

Na avaliação da qualidade vida, foi observado menores valores no escore geral e em todos os domínios do PAQLQ nos pacientes com asma grave não controlada (p<0,001) (Tabela 20).

Tabela 20: Características funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade física em crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na primeira avaliação.

	AGNC (n=33)	**AGC (n=28)**	**p**
Espirometria			
VEF1/CVF	65 [20 - 111]	79 [59 - 114]	0,805**
VEF1 (%)	85 [45 - 116]	83 [52 - 112]	0,417**
VEF1 – BD (%)	9 [-7 - +39]	9 [-5 - +49]	0,817**
FEF25-75% (%)	65 [20 - 111]	57 [26 - 114]	0,931**
FEF25-75% - BD (%)	39 [-27 - +177]	32 [-17 - +174]	0,885**
TC6			
Não completou o teste	10 (90,9)	1 (9,1)	0,007*
Distância percorrida (%)	80,8 [7,4 – 106,1]	85,1 [31,1 – 97,5]	0,029**
Δ FR (ipm)	5 [-3 - +17]	2,5 [-8 - +10]	0,032**
Δ FC (bpm)	41 [9 - 65]	45 [4 - 71]	0,902**
Δ SpO2 (%)	-5 [-14 - +1]	-2 [-9 - 0]	0,020**
Δ PAS (mmHg)	0 [-20 - +15]	0 [-15 - +5]	0,459**
Δ PAD (mmHg)	0 [-15 - +10]	0 [-10 - +10]	0,986**
Δ Borg para dispneia	1,5 [0,5 - 10]	0,5 [0 - 6]	0,090**
Δ Borg para fadiga	0,5 [0,5 - 9]	0 [0 - 8]	0,206**
Qualidade de vida			
Limitação de atividades	4,2 [1,9 – 7,0]	5,8 [4,0 – 7,0]	<0,001**
Sintomas	4,2 [1,9 – 7,0]	6,7 [4,7 – 7,0]	<0,001**
Função emocional	4,6 [1,0 – 7,0]	6,8 [3,5 – 7,0]	<0,001**
Escore geral	4,3 [1,6 – 7,0]	6,4 [4,4 – 7,0]	<0,001**
IPAQ			
Sedentário	16 (55,2)	13 (44,8)	0,873*
Ativo	17 (53,1)	15 (46,9)	

AGNC: Asma grave não controlada; AGC: Asma grave controlada; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; %: Porcentagem; Δ: Variação (valor final - valor inicial); m: metros; FR: Frequência respiratória; ipm: incursões por minuto, FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO2: Saturação periférica de oxigênio; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; IPAQ: International physical activity questionnaire; N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Análise estatística: (*) Teste Qui-Quadrado; (**) Mann-Whitney.

Não foram encontradas diferenças entre padrão citológico do escarro e a dosagem de eosinófilos e IgE total em crianças e adolescentes com asma grave não controlada e asma grave controlada (Tabela 21).

Tabela 21: Características inflamatórias, com a análise do padrão citológico e dos biomarcadores sanguíneos em crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na primeira avaliação.

	AGNC	**AGC**	**Total**	**p**
Padrão citológico				
Eosinofílico	5 (35,7)	9 (64,3)	14	0,385*
Neutrofílico	1 (100,0)	0 (0,0)	1	
Misto	4 (66,7)	2 (33,3)	6	
Paucicelular	16 (55,2)	13 (44,8)	29	
Total	26	24	50	
Biomarcadores sanguíneos				
Eosinófilos	7,5 [0,0 – 21,2]	6,0 [1,6 – 12,4]	61	0,405**
IgE total	805 [4 – 6560]	564 [14 – 3560]	61	0,717**

AGNC: Asma grave não controlada; AGC: Asma grave controlada; IgE total: Imunoglobulina E total; N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Análise estatística: (*) Fisher-Freeman-Halton; (**) Mann-Whitney.

Ao comparar a presença de eosinofilia identificada pelo sangue e pelo escarro, não foi verificada concordância entre a classificação das duas ferramentas no grupo com asma grave não controlada (p= 0,366 e k= -0,122) (Tabela 22), nem no grupo com asma grave controlada (p= 0,855 e k= -0,026) (Tabela 23).

Tabela 22: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma grave não controlada na primeira avaliação.

		Escarro induzido		
		Eosinofílico	**Não eosinofílico**	**Total**
Sangue -	**Eosinofílico**	6 (30,0)	14 (70,0)	20
	Não eosinofílico	3 (50,0)	3 (50,0)	6
Total		9	17	26

Análise estatística: Estatística Kappa (p=0,366 e k= -0,122)

Tabela 23: Comparação entre a presença de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma grave controlada na primeira avaliação.

		Escarro induzido		
		Eosinofílico	**Não eosinofílico**	**Total**
Sangue -	**Eosinofílico**	9 (45,0)	11 (55,0)	20
	Não eosinofílico	2 (50,0)	2 (50,0)	4
Total		11	13	24

Análise estatística: Estatística Kappa (p=0,855 e k= -0,026)

5.2.4 Correlação entre dosagem de eosinófilos no sangue e no escarro e características clínicas, funcionais e qualidade de vida

Foi realizada a correlação entre a dosagem de eosinófilos no sangue e no escarro com variáveis clínicas como número de idas ao pronto-socorro no último ano e porcentagem de adesão ao tratamento na última semana, além de variáveis funcionais da espirometria e TC6, e dos escores da qualidade de vida pelo PAQLQ.

Na avaliação da dosagem de eosinófilos no sangue, foi observada correlação positiva com o número de crises no último ano (p= 0,002; r= 0,268), com a dosagem de IgE total (p<0,001; r= 0,420), com a porcentagem de ganho na resposta ao broncodilatador no VEF1 (p<0,001, r= 0,355) e no FEF25-75% (p<0,001, r= 0,426), e correlação negativa com o VEF1/CVF (p= 0,029, r= -0,186), com o VEF1(p= 0,014, r= -0,209) e com o FEF25-75% (p= 0,002, r= -0,255) (Tabela 24).

Em relação à dosagem de eosinófilos no escarro, foi observada correlação positiva com a variação da dispneia no teste de caminhada de 6 minutos (p= 0,009; r= 0,231), no qual quanto maior a porcentagem de eosinófilos no escarro, maior a intensidade de dispneia que o paciente apresentou durante a realização do teste (Tabela 24).

Tabela 24: Correlação da dosagem de eosinófilos no sangue e no escarro das crianças e adolescentes com asma do estudo com variáveis clínicas, funcionais e qualidade de vida na primeira avaliação.

	Eosinófilos sangue N=138	**Eosinófilos escarro N=103**
Variáveis clínicas		
Número de crises no último ano	p= 0,002; r= 0,268	p= 0,268; r= 0,099
Idas ao PS no último ano	p= 0,051; r= 0,166	p= 0,091; r= 0,150
Adesão ao tratamento	p= 0,246; r= -0,099	p= 0,517; r= 0,058
IgE total	p<0,001; r= 0,420	p= 0,208; r= -0,112
Espirometria		
VEF1/CVF	p= 0,029; r= -0,186	p= 0,173; r= -0,121
VEF1 (%)	p= 0,014; r= -0,209	p= 0,600; r= 0,047
VEF1 – BD (%)	p<0,001; r= 0,355	p= 0,742; r= 0,029
FEF25-75% (%)	p= 0,002; r= -0,255	p= 0,850; r= -0,017
FEF25-75% - BD (%)	p<0,001; r= 0,426	p= 0,725; r= 0,031
TC6		
Distância percorrida (m)	p= 0,917; r= 0,009	p= 0,919; r= -0,009
Distância percorrida (%)	p= 0,982; r= -0,002	p= 0,857; r= -0,016
Δ FR (ipm)	p= 0,787; r= -0,023	p= 0,113; r= 0,141
Δ FC (bpm)	p= 0,490; r= -0,059	p= 0,889; r= 0,012
Δ SpO2 (%)	p= 0,432; r= 0,067	p= 0,445; r= 0,068
Δ PAS (mmHg)	p= 0,941; r= 0,006	p= 0,769; r= 0,026
Δ PAD (mmHg)	p= 0,614; r= 0,043	p= 0,278; r= -0,097
Δ Borg para dispneia	p= 0,455; r= 0,064	p= 0,009; r= 0,231
Δ Borg para fadiga	p= 0,851; r= 0,016	p= 0,666; r= -0,039
Qualidade de vida		
Limitação de atividades	p= 0,055; r= -0,164	p= 0,603; r= -0,046
Sintomas	p= 0,073; r= -0,153	p= 0,632; r= -0,043
Função emocional	p= 0,312; r= -0,087	p= 0,899; r= 0,011
Escore geral	p= 0,092; r= -0,144	p= 0,761; r= -0,027

PS: Pronto-socorro; IgE total: Imunoglobulina E total; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; m: metros; %: Porcentagem; Δ: Variação (valor final - valor inicial); FR: Frequência respiratória; ipm: incursões por minuto, FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO2: Saturação periférica de oxigênio; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; Análise estatística: Correlação de Pearson.

5.3 Avaliação longitudinal de 6 meses

Após 6 meses da primeira avaliação, todas as crianças e adolescentes foram reavaliadas em relação às características clínicas, funcionais pela espirometria e TC6, qualidade de vida, nível de atividade física e biomarcadores inflamatórios.

No entanto, dos 138 pacientes avaliados inicialmente, 16 perderam seguimento no referido serviço, sendo que 10 pertenciam ao grupo com asma controlada e 6 ao grupo de asma não controlada na primeira avalição. Sendo assim, na comparação dos dados da avaliação longitudinal de 6 meses, foram analisadas informações de 122 crianças e adolescentes com asma.

5.3.1 Comparação do nível de controle, gravidade, características clínicas, funcionais e inflamatórias entre a primeira e a segunda avaliação.

Ao comparar o nível de controle da asma entre a primeira e a segunda avaliação, foi observada mudança estatisticamente significante na classificação das crianças e adolescentes com asma (p=0,020), sendo que 21,3% dos pacientes que estavam não controlados na primeira avaliação, atingiram o controle da doença na segunda avaliação (Tabela 25).

Tabela 25: Comparação da classificação do nível de controle da asma entre a primeira e a segunda avaliação.

	1ª avaliação			
	AC	**ANC**	**Total**	**p**
2ª avaliação				
AC	53 (67,1)	26 (32,9)	79	0,020
ANC	11 (25,6)	32 (74,4)	43	
Total	64	58	122	

ANC: Asma não controlada; AC: Asma controlada. Análise estatística: Teste McNemar

Na avaliação do nível de adesão entre a primeira e a segunda avaliação, não foi observada mudança estatisticamente significante nos dois momentos. No entanto, 96 pacientes mantiveram o nível de adesão satisfatória, ou seja, acima de 80% em ambas as avaliações (Tabela 26).

Tabela 26: Comparação do nível de adesão entre a primeira e a segunda avaliação.

	1ª avaliação			
	≥ 80%	**< 80%**	**Total**	**p**
2ª avaliação				
≥ 80%	96 (91,4)	9 (8,6)	105	0,664
< 80%	12 (70,6)	5 (29,4)	17	
Total	108	14	122	

Análise estatística: Teste McNemar

Ao comparar os valores da espirometria, TC6, PAQLQ e IPAQ entre a primeira e segunda avaliação das crianças e adolescentes do estudo, foram encontrados maiores valores nos escore geral e nos domínios de limitação de atividades, sintomas e função emocional na visita 2.

Em relação ao nível de atividade física, 43,3% dos pacientes foram classificados como sedentários na primeira avaliação. No segundo momento, essa porcentagem aumentou para 61,5% (Tabela 27).

Tabela 27: Comparação das características funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade das crianças e adolescentes, entre a primeira e a segunda avaliação.

Variável	1ª avaliação	2ª avaliação	p
Espirometria			
VEF1/CVF	81 [55 – 100]	82,5 [52 – 100]	0,112*
VEF1 (%)	84,5 [45 – 116]	83,5 [41 – 116]	0,181*
FEF25-75% (%)	70,5 [20 – 131]	70 [18 – 132]	0,541*
TC6			
Não completou o teste	16 (13,1)	14 (11,5)	0,126**
% distância prevista	84,1 [7,0 – 107,3]	83,1 [22,3 – 105,9]	0,747*
Δ FR (ipm)	4 [-17 - +19]	5 [-6 - +18]	0,181*
Δ FC (bpm)	44 [9 - 121]	41 [7 - 101]	0,327*
Δ SpO2 (%)	-3 [-14 - +2]	-2 [-16 - +1]	0,306*
Δ PAS (mmHg)	0 [-20 - +15]	7,5 [-10 - +25]	0,803*
Δ PAD (mmHg)	0 [-30 - +20]	5 [-10 - +20]	0,713*
Δ Borg para dispneia	0,5 [0,5 - 10]	1,0 [0 - 0]	0,840*
Δ Borg para fadiga	0 [0,5 - 10]	0,5 [0 - 10]	0,449*
Qualidade de vida			
Limitação de atividades	5,2 [1,2 – 7,0]	5,8 [1,8 – 7,0]	0,001*
Sintomas	5,8 [1,9 – 7,0]	6,6 [1,5 – 7,0]	0,001*
Função emocional	6,4 [1,0 – 7,0]	6,9 [1,2 – 7,0]	<0,001*
Escore geral	5,6 [1,6 – 7,0]	6,5 [1,0 – 7,0]	<0,001*
IPAQ			
Sedentário	53 (43,5)	75 (61,5)	0,003**
Ativo	69 (56,5)	47 (38,5)	

ANC: Asma não controlada; AC: Asma controlada; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; %: Porcentagem; Δ: Variação (valor final - valor inicial); m: metros; FR: Frequência respiratória; ipm: incursões por minuto, FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO2: Saturação periférica de oxigênio; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; IPAQ: International physical activity questionnaire; N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Análise estatística: (*) Teste Wilcoxon; (**) Teste McNemar.

Dos 122 pacientes que realizaram a primeira e segunda avaliação, não foram obtidas amostra de escarro em 7 sujeitos na segunda avaliação. Portanto, das 115 amostras obtidas, 95 foram classificadas como adequadas de acordo com os critérios de viabilidade celular, obtendo-se uma taxa de sucesso de 77,87% na segunda avaliação.

Ao comparar o padrão citológico do escarro, 76 pacientes realizaram a primeira e segunda coleta, com obtenção de amostra satisfatória e adequada em ambas as avaliações. Não foi observada diferença na distribuição das classificações do escarro induzido (p=0,194) (Tabela 28).

Tabela 28: Comparação das características inflamatórias, pela análise do padrão citológico em crianças e adolescentes, entre a primeira e a segunda avaliação.

	2a avaliação					p
	Eos.	**Neut.**	**Misto**	**Pauci**	**Total**	
1a avaliação						
Eosinofílico	6	1	2	16	25	0,194*
Neutrofílico	0	0	0	2	2	
Misto	0	0	1	5	6	
Paucicelular	10	1	1	31	43	

Eos: eosinofílico; Neut: neutrofílico; Pauci: paucicelularTeste estatístico: (*) Teste Mc-Nemar Bower.

5.3.2 Asma grave não controlada: características sociodemográficas, clínicas, funcionais e inflamatórias (citocinas no escarro e no sangue).

Das 33 crianças e adolescentes classificadas como asma grave não controlada e acompanhadas durante 6 meses, uma perdeu o seguimento entre as duas avaliações. Foram avaliadas as características clínicas, funcionais pela espirometria e TC6, qualidade de vida, nível de atividade física e biomarcadores inflamatórios pelo padrão de citologia do escarro induzido, dosagem de eosinófilos e IgE no sangue e citocinas inflamatórias no sobrenadante do escarro e no soro sanguíneo.

As informações sobre o nível de controle da asma, adesão ao tratamento, tempo em meses desde a última crise, espirometria, TC6, PAQLQ e IPAQ entre a primeira e a segunda avaliação encontram-se na Tabela 29.

Na segunda avaliação, 50% dos pacientes foram classificados como asma grave controlada (p<0,001), 100% apresentaram nível de adesão ao tratamento satisfatório (p=0,063) e foi observado maior tempo em meses desde a última crise de asma (p=0,001). Na avaliação da qualidade de vida, observou-se aumento estatisticamente

significante nos valores do domínio sintomas (p<0,001), domínio função emocional (p=0,003) e escore geral (p=0,001) na segunda avaliação dos pacientes com asma grave.

Tabela 29: Comparação das características clínicas, funcionais pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida e nível de atividade física das crianças e adolescentes com asma grave não controlada entre a primeira e segunda avaliação.

Variável	1ª avaliação	2ª avaliaçãp	p
Asma não controlada	32 (100,0)	16 (50,0)	<0,001**
Adesão satisfatória	27 (84,4)	32 (100,0)	0,063**
Última crise (meses)	1 [1 - 5]	1,5 [1 - 11]	0,001*
Etapa de tratamento			
Etapa 4	29 (90,6)	27 (84,4)	0,625**
Etapa 5	3 (9,4)	5 (15,6)	
Espirometrisa			
VEF1/CVF	-0,88 [-4,49 - +2,65]	-0,72 [-4,58 - +2,86]	0,280*
VEF1	-1,48 [-3,76 - +0,58]	-1,48 [-4,06 - +1,04]	0,181*
FEF25-75%	-1,28 [-4,83 - +0,98]	-1,30 [-4,98 - +1,48]	0,374*
TC6			
% da distância prevista	79,6 [7,0 - 106,1]	80,1 [27,1 - 105,9]	0,126*
Δ FR (ipm)	5 [9 - 75]	6 [-6 - +18]	0,477*
Δ FC (bpm)	35 [-3 - +17]	38 [12 - 73]	0,181*
Δ SpO2 (%)	-5 [-14 - +1]	3 [-16 - +1]	0,327*
Δ PAS (mmHg)	0 [-10 - +10]	5 [-10 - +20]	0,306*
Δ PAD (mmHg)	0 [-5 - +10]	10 [-10 - +20]	0,803*
Δ Borg para dispneia	1 [-0,5 - +10]	2 [0 - 7]	0,713*
Δ Borg para fadiga	0 [-0,5 - +9]	0,5 [-1 - +7]	0,840*
Qualidade de vida			
Limitação de atividades	4,2 [1,2 - 6,0]	4,4 [1,8 - 7,0]	0,098*
Sintomas	4,4 [1,9 - 7,0]	5,6 [1,5 - 7,0]	<0,001*
Função emocional	4,7 [1,0 - 7,0]	6,1 [1,2 - 7,0]	0,003*
Escore geral	4,7 [1,6 - 6,7]	5,6 [1,5 - 7,0]	0,001*
IPAQ			
Sedentário	13 (40,6)	21 (65,6)	0,077*
Ativo	19 (59,4)	11 (34,4)	

CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; %: Porcentagem; Δ: Variação (valor final - valor inicial); m: metros; FR: Frequência respiratória; ipm:

incursões por minuto, FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO2: Saturação periférica de oxigênio; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; IPAQ: International physical activity questionnaire; N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Análise estatística: (*) Teste Wilcoxon; (**) Teste McNemar.

Na avaliação do padrão citológico do escarro, 28 crianças e adolescentes apresentaram amostra adequada e satisfatória em ambas as avaliações, portanto, taxa de sucesso de 87,5%.

Não foram observadas alterações no perfil citológico do escarro induzido e dos biomarcadores sanguíneos entre a primeira e segunda avaliação das crianças e adolescentes com asma grave não controlada (Tabela 30).

Tabela 30: Comparação do padrão citológico do escarro e dos biomarcadores sanguíneos das crianças e adolescentes com asma grave não controlada entre a primeira e segunda avaliação.

	1ª avaliação	**2ª avaliação**	**p**
Padrão citológico			
Eosinofílico	10 (35,7)	6 (21,4)	0,344**
Neutrofílico	2 (7,1)	0 (0,0)	0,500**
Misto	2 (7,1)	1 (3,6)	1,000**
Paucicelular	14 (50,0)	21 (75,0)	0,092**
Biomarcadores sanguíneos			
Eosinófilos	7,5 [0 - 15,9]	6,4 [0,9 - 17,7]	0,401*
IgE total	676 [4 - 7190]	678 [4 - 8310]	0,301*

IgE total: Imunoglobulina E total. N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Teste estatístico: (*) Teste de Wilcoxon; (**) Teste de McNemar.

Na tabela 31 encontram-se a comparação da concentração das citocinas dosadas pelo método CBA no sobrenadante do escarro e no soro sanguíneo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas concentrações, exceto nos níveis do IL-13 no soro (p=0,043). As citocinas IL-10, IL-4 e TNF apresentaram concentrações muito baixas ou indetectáveis (Tabela 31).

Tabela 31: Comparação das concentrações das citocinas avaliadas no escarro e no soro pelo método de citometria de fluxo das crianças e adolescentes com asma grave não controlada entre a primeira e segunda avaliação.

Citocinas	1ª avaliação	2ª avaliação	p
IL-17			
Escarro	9,4 [9,4 - 198,6]	9,4 [9,4 - 74,8]	0,480
Soro	9,4 [9,4 - 51,8]	9,4 [9,4 - 69,1]	0,116
IL-13			
Escarro	0,3 [0,3 - 1,0]	0,3 [0,3 - 1,3]	0,465
Soro	0,3 [0,3 - 0,9]	0,3 [0,3 - 1,6]	0,043
IL-12/IL23p40			
Escarro	3,9 [3,9 - 92,4]	3,9 [3,9 - 1375,6]	0,767
Soro	108,3 [3,9 - 1106,3]	89,6 [3,9 - 960,5]	0,411
IL-10			
Escarro	2,2 [2,2 - 5,4]	2,2 [2,2 - 2,2]	0,317
Soro	2,2 [2,2 - 2,2]	2,2 [2,2 - 2,2]	1,000
IL-6			
Escarro	8,2 [1,2 - 917,2]	5,5 [1,2 - 605,5]	0,317
Soro	1,2 [1,2 - 10,5]	1,2 [1,2 - 6,3]	0,569
IL-4			
Escarro	2,4 [2,4 - 2,4]	2,4 [2,4 - 2,4]	1,000
Soro	2,4 [2,4 - 2,4]	2,4 [2,4 - 2,4]	1,000
IL-2			
Escarro	1,3 [1,3 - 2,6]	1,3 [1,3 - 1,3]	0,655
Soro	1,3 [1,3 - 7,0]	1,3 [1,3 - 6,6]	1,000
IFN-γ			
Escarro	7,5 [1,8 - 47,6]	7,5 [1,8 - 47,6]	0,394
Soro	8,0 [1,8 - 95,0]	19,2 [1,8 - 47,6]	0,247
TNF			
Escarro	1,9 [1,9 - 1,9]	1,9 [1,9 - 1,9]	1,000
Soro	1,9 [1,9 - 1,9]	1,9 [1,9 - 1,9]	1,000

Mediana [mínimo - máximo]. IL- Interleucina; IFN- γ: Interferon gama; TNF: Fator de necrose tumoral. Análise estatística: Teste de Wilcoxon.

Na tabela 32 encontram-se a comparação das características clínicas, espirometria, TC6, PAQLQ e IPAQ na segunda avaliação, entre os pacientes com asma grave que permaneceram classificados como asma não controlada e aqueles que controlaram a doença.

Pacientes com asma grave controlada apresentaram maior intervalo em meses desde a última crise ($p=0,008$) e maiores valores no escore geral e em todos os domínios qualidade de vida ($p<0,001$) quando comparados aos pacientes que permaneceram como asma grave não controlada.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes nas demais variáveis analisadas (Tabela 32).

Tabela 32: Comparação das características clínicas, funcionais pela espirometria e TC6, qualidade de vida e nível de atividade física das crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na segunda avaliação.

Variável	AGNC (n=16)	AGC (n=16)	p
Rinite	15 (53,6)	13 (46,4)	0,600**
Adesão satisfatória	16 (100,0)	16 (100,0)	N/A
Última crise (meses)	1 [1 - 6]	1 [5 - 11]	0,008*
Etapa de tratamento			
Etapa 4	13 (48,1)	14 (51,9)	1,000**
Etapa 5	3 (60,0)	2 (40,0)	
Espirometria			
VEF1/CVF	-0,39 [-2,33 - +2,60]	0,54 [-2,34 - +2,50]	0,357*
VEF1	-0,75 [-3,45 - +2,86]	-0,70 [-4,58 - +2,41]	0,833*
FEF25-75%	-0,84 [-2,77 - +0,93]	-1,66 [-4,06 - +1,04]	0,678*
TC6			
% da distância prevista	78,2 [27,1 - 104,6]	84,5 [70,7 - 105,9]	0,054*
Δ FR (ipm)	5 [-6 - +11]	3 [1 - 18]	0,570*
Δ FC (bpm)	42 [14 - 73]	37 [12 - 57]	0,195*
Δ SpO2 (%)	-4 [-16 - +1]	-2 [-7 - 0]	0,158*
Δ PAS (mmHg)	10 [-10 - +20]	5 [-10 - +20]	0,136*
Δ PAD (mmHg)	5 [-5 - +20]	5 [-10 - +15]	0,305*
Δ Borg para dispneia	2 [0,5 - 7]	2 [0 - 5]	0,362*
Δ Borg para fadiga	0,5 [-1 - +7]	0,5 [-1 - +7]	0,650*
Qualidade de vida			
Limitação de atividades	3,6 [1,8 - 5,6]	5,6 [4,0 - 7,0]	<0,001*
Sintomas	4,6 [1,5 - 6,4]	6,6 [4,6 - 7,0]	<0,001*
Função emocional	4,4 [1,2 - 6,9]	7,0 [4,6 - 7,0]	<0,001*
Escore geral	4,3 [1,5 - 6,2]	6,6 [4,5 - 7,0]	<0,001*
IPAQ			
Sedentário	13 (61,9)	8 (38,1)	0,721***
Ativo	6 (54,5)	5 (45,5)	

AGNC: Asma grave não controlada; AGC: Asma grave controlada. CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; %: Porcentagem; Δ: Variação (valor final - valor inicial); m: metros; FR: Frequência respiratória; ipm: incursões por minuto, FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO2: Saturação periférica de oxigênio; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio; IPAQ: International physical activity questionnaire; N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Análise estatística:.(*) Teste Mann-Whitney; (**) Teste de Fisher-Freeman-Halton; (***) Teste exato de Fisher.

Não foram observadas diferenças entre o padrão citológico do escarro e dos biomarcadores sanguíneos entre os pacientes que permaneceram classificados como asma grave não controlada e aqueles que controlaram a asma (Tabela 33).

Tabela 33: Comparação do padrão citológico do escarro e dos biomarcadores sanguíneos das crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na segunda avaliação.

	AGNC	**AGC**	**p**
Padrão citológico			
Eosinofílico	1 (16,7)	5 (83,3)	0,091**
Neutrofílico	0 (0,0)	0 (0,0)	
Misto	2 (100,0)	0 (0,0)	
Paucicelular	12 (54,5)	10 (45,5)	
Biomarcadores sanguíneos			
Eosinófilos	6,4 [1,0 - 17,7]	6,9 [0,9 - 12,4]	0,651*
IgE total	678 [4 - 8310]	615 [98 - 4140]	0,976*

AGNC: Asma grave não controlada; AGC: Asma grave controlada. IgE total: Imunoglobulina E total. N (%): Número de casos (porcentagem dos casos); Mediana [mínimo - máximo]. Teste estatístico: (*) Teste de Wilcoxon; (**) Teste de Fisher-Freeman-Halton

Na tabela 34 encontram-se a comparação da concentração das citocinas dosadas pelo método CBA no escarro e no soro sanguíneo, dos pacientes que permaneceram classificados como asma grave não controlada e aqueles que atingiram o controle da doença. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos.

Tabela 34: Comparação das concentrações das citocinas no escarro e no soro pelo método de citometria de fluxo das crianças e adolescentes com asma grave não controlada (AGNC) e asma grave controlada (AGC) na segunda avaliação.

Citocinas	AGNC	AGC	p
IL-17			
Escarro	9,4 [9,4 - 74,8]	9,4 [9,4 - 40,4]	0,538
Soro	9,4 [9,4 - 48,1]	9,4 [9,4 - 69,1]	0,810
IL-13			
Escarro	0,3 [0,3 - 1,3]	0,3 [0,3 - 0,5]	0,784
Soro	0,3 [0,3 - 1,6]	0,3 [0,3 - 0,9]	0,731
IL-12/IL23p40			
Escarro	3,9 [3,9 - 1375,6]	3,9 [3,9 - 46,4]	0,832
Soro	167,0 [3,9 - 960,5]	67,9 [3,9 - 194,5]	0,088
IL-10			
Escarro	2,2 [2,2 - 2,2]	2,2 [2,2 - 2,2]	1,000
Soro	2,2 [2,2 - 2,2]	2,2 [2,2 - 2,2]	1,000
IL-6			
Escarro	5,2 [1,2 - 306,2]	6,1 [1,2 - 605,5]	0,979
Soro	1,2 [1,2 - 6,2]	1,2 [1,2 - 6,3]	0,852
IL-4			
Escarro	2,4 [2,4 - 2,4]	2,4 [2,4 - 2,4]	1,000
Soro	2,4 [2,4 - 2,4]	2,4 [2,4 - 2,4]	1,000
IL-2			
Escarro	1,3 [1,3 - 1,3]	1,3 [1,3 - 1,3]	1,000
Soro	1,3 [1,3 - 6,6]	1,3 [1,3 - 2,8]	0,538
IFN-γ			
Escarro	12,4 [1,8 - 36,6]	1,8 [1,8 - 47,6]	0,077
Soro	17,0 [1,8 - 47,6]	21,4 [1,8 - 47,6]	0,437
TNF			
Escarro	1,9 [1,9 - 1,9]	1,9 [1,9 - 1,9]	1,000
Soro	1,9 [1,9 - 1,9]	1,9 [1,9 - 1,9]	1,000

Mediana [mínimo - máximo]. IL- Interleucina; IFN- γ: Interferon gama; TNF: Fator de necrose tumoral. Análise estatística: Teste Mann-Withney

Ao comparar a concentração das citocinas entre a amostra obtida no escarro e no soro, foram observadas maiores concentrações de IL-12/IL23p40, IL-2 e IFN no soro, enquanto que maiores concentrações de IL-6 foram identificadas no escarro (Tabela 35).

Tabela 35: Comparação da concentração das citocinas no escarro e no soro das crianças e adolescentes com asma grave.

Interleucina	Escarro	Soro	p
IL17			
1ª Avaliação	9,4 [9,4 - 198,7]	9,4 [9,4 – 51,8]	0,669
2ª Avaliação	9,4 [9,4 - 74,8]	9,4 [9,4 - 69,1]	0,256
Total	9,4 [9,4 - 198,7]	9,4 [9,4 - 69,1]	0,609
IL-13			
1ª Avaliação	0,3 [0,3 - 1,0]	0,3 [0,3 - 0,9]	0,479
2ª Avaliação	0,3 [0,3 - 1,3]	0,3 [0,3 - 1,6]	0,434
Total	0,3 [0,3 - 1,3]	0,3 [0,3 - 1,6]	0,817
IL-12/IL23p40			
1ª Avaliação	3,9 [3,9 - 92,4]	108,3 [3,9 - 1106,3]	<0,001
2ª Avaliação	3,9 [3,9 - 1375,6]	89,6 [3,9 - 960,5]	<0,001
Total	3,9 [3,9 - 1375,6]	103,0 [3,9 - 1106,3]	<0,001
IL10			
1ª Avaliação	2,2 [2,2 - 5,4]	2,2 [2,2 - 2,2]	0,317
2ª Avaliação	2,2 [2,2 - 2,2]	2,2 [2,2 - 2,2]	1,000
Total	2,2 [2,4 - 5,4]	2,2 [2,2 - 2,2]	0,317
IL6			
1ª Avaliação	8,2 [1,2 - 917,2]	1,2 [1,2 - 10,5]	<0,001
2ª Avaliação	5,5 [1,2 - 605,5]	1,2 [1,2 - 6,3]	0,001
Total	6,8 [1,2 - 917,2]	1,2 [1,2 - 10,5]	<0,001
IL4			
1ª Avaliação	2,4 [2,4 - 2,4]	2,4 [2,4 - 2,4]	1,000
2ª Avaliação	2,4 [2,4 - 2,4]	2,4 [2,4 - 2,4]	1,000
Total	2,4 [2,4 - 2,4]	2,4 [2,4 - 2,4]	1,000
IL2			
1ª Avaliação	1,3 [1,3 - 2,6]	1,3 [1,3 - 7,0]	0,303
2ª Avaliação	1,3 [1,3 -1,3]	1,3 [1,3 - 6,6]	0,039
Total	1,3 [2,4 - 2,6]	1,3 [1,3 - 7,0]	0,028

IFN			
1ª Avaliação	7,5 [1,8 - 47,6]	8,0 [1,8 - 95,0]	0,208
2ª Avaliação	7,5 [1,8 - 47,6]	19,2 [1,8 - 47,6]	0,032
Total	7,5 [1,8 - 47,6]	17,0 [1,8 – 95,0]	0,016
TNF			
1ª Avaliação	1,9 [1,9 - 1,9]	1,9 [1,9 - 1,9]	1,000
2ª Avaliação	1,9 [1,9 - 1,9]	1,9 [1,9 - 1,9]	1,000
Total	1,9 [1,9 - 1,9]	1,9 [1,9 - 1,9]	1,000

Mediana [mínimo - máximo]. IL- Interleucina; IFN- γ: Interferon gama; TNF: Fator de necrose tumoral. Análise estatística: Teste Mann-Withney

5.4. Avaliação longitudinal de 18 meses

Após os 18 meses de acompanhamento e avaliação das crianças e pacientes com asma, 30 pacientes perderam seguimento no serviço no referido período e 108 completaram as quatro avaliações (Figura 6).

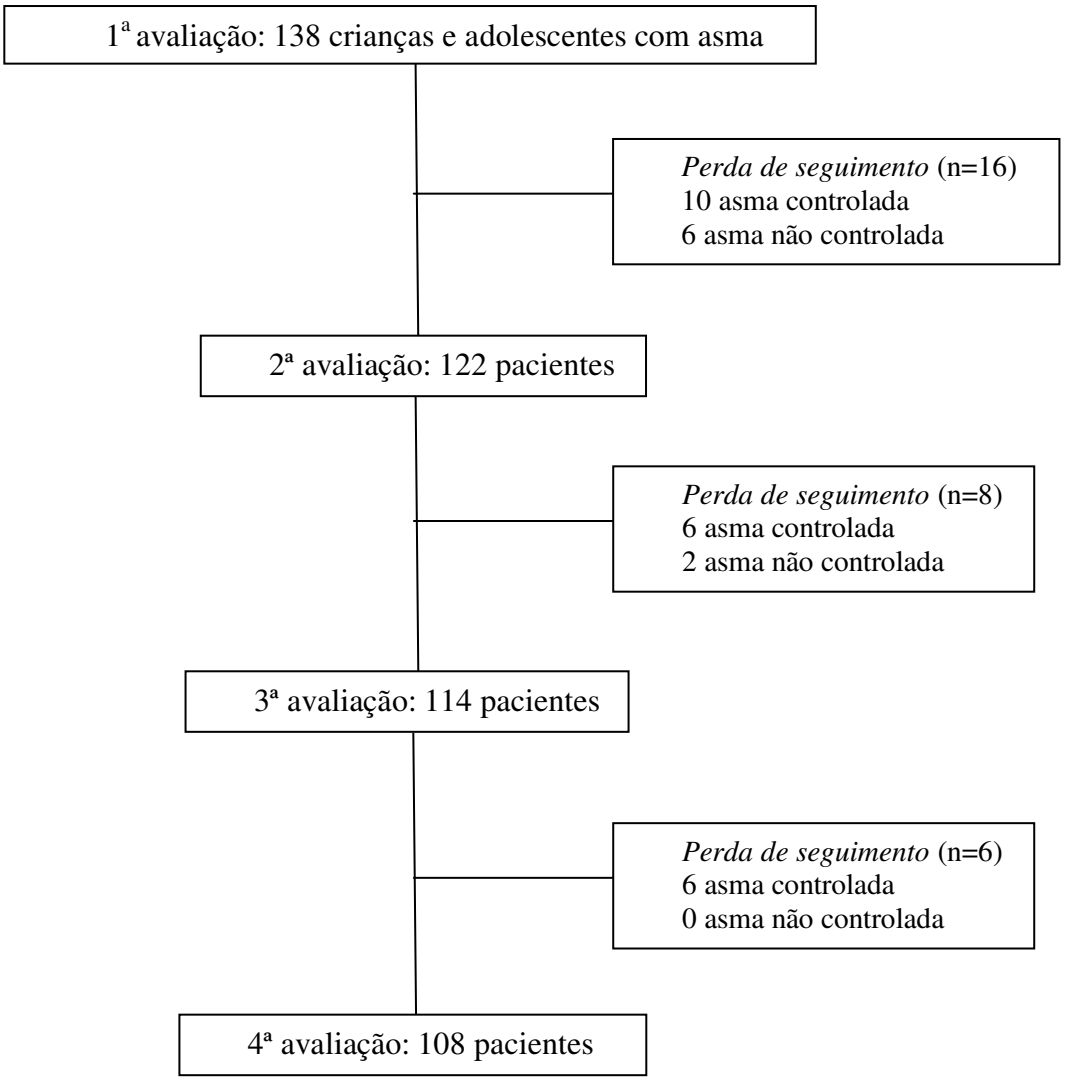

Figura 6: Fluxograma dos pacientes que perderam o seguimento e daqueles que permaneceram até o final do estudo.

5.4.1 Características gerais dos 108 pacientes

Na Tabela 36 encontram-se os parâmetros analisados nas quatro avaliações, como o valor do ACT, o intervalo em meses desde a última crise de asma, a porcentagem de adesão ao tratamento, espirometria e TC6.

Na primeira avaliação, 64 (46,4%) pacientes foram classificados como asma não controlada pelo ACT, 43 (35,2%) na segunda, 29 (25,4%) na terceira e 19 (17,6%) na quarta.

Foram observadas diferenças estatisticamente significantes no valor do ACT (p<0,001), no intervalo desde a última crise (p<0,001), na variação da SpO2 (p<0,001), das pressões arterial sistólica e diastólica (p<0,001) e na escala de Borg para dispnéia (p= 0,030) no TC6.

Tabela 36: Comparação do controle da asma, intervalo desde a última crise, adesão ao tratamento, espirometria e TC6 das crianças e adolescentes na primeira, segunda, terceira e quarta avaliação.

	1ª (n=138)	**2ª (n=122)**	**3ª (n=114)**	**4ª (n=108)**	**p**
ACT	21 [8-25]	22 [7-25]	23 [9-25]	24 [11-25]	<0,001
Tempo desde a última crise	3 [1-108]	5 [1-60]	5 [1-54]	6 [1-60]	<0,001
Adesão	100 [0-100]	100 [0-100]	100 [0-100]	100 [0-100]	0,923
Spirometry					
VEF1/CVF (%)	81 [49-100]	82 [52-100]	83 [55-100]	82 [57-99]	0,653
VEF1 (%)	84 [45-116]	83 [41-116]	83 [41-117]	82 [47-117]	0,318
FEF25-75% (%)	71 [20-131]	70 [18-132]	70 [21-139]	69 [20-141]	0,920
TC6					
% distância prevista	84 [7-107]	83 [22-106]	83 [17109]	86 [40-111]	0,142
Δ FR (ipm)	4 [-17-+19]	5 [-6-+18]	5 [-3-+14]	5 [-1-+15]	0,319
Δ FC (bpm)	43 [4-121]	41 [-6-+18]	39 [7-88]	41 [-1-+15]	0,786
Δ SpO2 (%)	-3 [-14-+2]	-2 [-16-+1]	-2 [-9-+1]	-2 [-11-+1]	<0,001
Δ PAS (mmHg)	0 [-20-+15]	7 [-10-+25]	10 [-10-+30]	5 [-20-+40]	<0,001
Δ PAD (mmHg)	0 [-30-+20]	5 [-10-+20]	0 [-15-+30]	0 [-20-+20]	<0,001
Δ Borg para dispneia	0,5 [0-10]	1,0 [0-9]	1,0 [0-9]	1,0 [0-9]	0,030
Δ Borg para fadiga	0 [0-10]	0,5 [0-10]	0,5 [0-9]	0,5 [0-10]	0,288

CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; %: Porcentagem; Δ: Variação (valor final - valor inicial); m: metros; FR: Frequência respiratória; ipm: incursões por minuto, FC: Frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; SpO2: Saturação periférica de oxigênio; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; mmHg: milímetros de mercúrio. Análise estatística: Teste de Friedman - ACT (1#3, 1#4, 2#3, 2#4); Última crise (1#4, 2#4); SpO2 (1#2, 1#4, 3#4), Pressão arterial sistólica (1#2, 1#3, 1#4); Pressão arterial diastólica (1#2, 1#3, 1#4).

5.4.2 Fatores preditivos para asma não controlada

A análise dos fatores preditivos para a asma não controlada foi dividida de forma hierárquica, sendo a Tabela 37 composta pelos fatores relacionados às características do paciente, a Tabela 38 pelas características sociodemográficas, fatores familiares e ambientais, a Tabela 39 pelas características clínicas relacionadas à asma, Tabela 40 referente aos exames complementares como espirometria, teste de caminhada de seis minutos, IPAQ e PAQLQ e Tabela 41 referente aos biomarcadores inflamatórios.

Na avaliação dos fatores de risco relacionados ao paciente como sexo, etnia, antecedente pessoal de pneumonia e rinite e IMC, nenhum fator foi estatisticamente significante para ser incluído na análise logística multivariada (Tabela 37).

Tabela 37: Análise dos fatores de risco relacionados ao paciente para o não controle da asma pela regressão logística univariada.

	Asma não controlada				
	N (%)	**Total**	**P**	**OR**	**IC95%**
Sexo					
Feminino	16 (32,7)	49		1,00	
Masculino	17 (28,8)	59	0,666	0,83	0,37 – 1,90
Etnia					
Caucasiano	13 (25,5)	51		1,00	
Pardo ou negro	20 (35,1)	57	0,281	1,58	0,69 – 3,63
Antecedentes pessoais					
Pneumonia – Sim	19 (31,1)	61	0,879	1,07	0,47 – 2,44
Não	14 (29,8)	47		1,00	
Rinite – Sim	32 (32,7)	98	0,171	4,36	0,53 – 35,94
Não	1 (10,0)	10		1,00	
IMC					
Eutrófico	18 (27,3)	66		1,00	
Sobrepeso e obeso	15 (35,7)	42	0,354	1,48	0,64 – 3,40

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; OR: Odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança à 95%, IMC: Índice de massa corporal.

Não foram observados fatores preditivos estatisticamente significantes na análise dos fatores relacionados à família e ao ambiente como local de residência, escolaridade

materna, renda per capita, presença de asma, rinite ou dermatite familiar, exposição ao tabagismo e contato com alérgenos domiciliares (Tabela 38).

Tabela 38: Análise dos fatores de risco para o não controle da asma, relacionados à características sociodemográficas, da família e do ambiente pela regressão logística univariada.

	Asma não controlada				
	N (%)	**Total**	**p**	**OR**	**IC95%**
Local de residência					
Zona urbana	30 (31,9)	94		1,00	
Zona rural	3 (21,4)	14	0,431	0,58	0,15 – 2,24
Escolaridade materna					
Ensino fundamental	19 (33,3)	57	0,329	2,25	0,44 – 11,46
Ensino médio	12 (30,0)	40	0,442	1,93	0,36 – 10,29
Ensino superior	2 (18,2)	11		1,00	
Renda per capita					
≤ 1 salário mínimo	32 (33,0)	97	0,137	4,92	0,60 – 40,15
> 1 salário mínimo	1 (9,2)	11		1,00	
Asma, rinite ou dermatite familiar					
Sim	25 (30,5)	82	0,978	0,99	0,38 – 2,57
Não	8 (30,8)	26		1,00	
Exposição ao tabagismo					
Atual – Sim	12 (38,7)	31	0,245	1,68	0,70 – 4,06
Não	21 (27,3)	77		1,00	
Gestação – Sim	9 (36,0)	25	0,501	1,38	0,54 – 3,56
Não	24 (28,9)	83		1,00	
Contato com antígeno domiciliar					
Poeira – Sim	24 (36,4)	66	0,104	2,09	0,86 – 5,11
Não	9 (21,4)	42		1,00	
Cortina e tapete – Sim	15 (24,6)	61	0,128	0,52	0,23 – 1,20
Não	18 (38,3)	47		1,00	
Animais de estimação – Sim	22 (29,7)	74	0,738	0,88	0,37 – 2,12
Não	11 (32,4)	34		1,00	

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; OR: Odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança à 95%

Na Tabela 39 estão os fatores de risco relacionados às características da asma como idade de início dos sintomas, número de idas ao pronto-socorro no último ano, nível de controle e gravidade da asma na primeira avaliação e adesão ao tratamento.

A chance de uma criança ou adolescente pertencer ao grupo com asma não controlada ao final do estudo é 8,00 vezes maior se o paciente for classificado como asma não controlada (OR: 8,00; IC95%: 2,97-21,30; p<0,001) e 3,11 vezes maior se for classificado como asma grave (OR: 3,11; IC95%: 1,33-7,29; p<0,001) na primeira avaliação (Tabela 39).

O relato de mais de cinco idas ao pronto-socorro no último ano, indica uma chance 5,43 vezes maior para a criança pertencer ao grupo com asma não controlada (OR: 5,43; IC95%: 1,61-18,30; p=0,006) (Tabela 39).

Tabela 39: Análise dos fatores de risco para o não controle da asma relacionados às características clínicas da asma pela regressão logística univariada.

	Asma não controlada				
	N (%)	**Total**	**p**	**OR**	**IC95%**
Início dos sintomas					
0 - 36 meses	4 (16,0)	25	0,080	0,35	0,11 – 1,13
> 36 meses	29 (34,9)	83		1,00	
Idas ao pronto socorro no último ano					
Nenhuma	15 (28,8)	52		1,00	
1-5 vezes	7 (17,5)	40	0,210	0,52	0,19 – 1,44
>5 vezes	11 (68,8)	16	0,006	5,43	1,61 – 18,30
Controle da asma na 1ª avaliação					
Não controlada	27 (50,0)	54	<0,001	8,00	2,97 – 21,80
Controlada	6 (11,1)	54		1,00	
Gravidade da asma na 1ª avaliação					
Leve e moderada	12 (20,0)	60		1,00	
Grave	21 (43,8)	48	0,009	3,11	1,33 – 7,29
Adesão					
<80%	2 (16,7)	12	0,280	0,42	0,09 – 2,03
>80%	31 (32,3)	96		1,00	

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; OR: Odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança à 95%

Na Tabela 40 estão os fatores preditivos oriundos da espirometria, do TC6, PAQLQ, IPAQ e da análise do teste cutâneo de alergia, eosinófilos e IgE total.

Em relação à espirometria, a chance de um paciente pertencer ao grupo com asma não controlada foi 3,71 vezes maior se a criança apresentou resposta positiva ao broncodilatador no VEF1 (OR: 3,71; IC95%: 1,57-8,73; p=0,003), 2,73 vezes maior se apresentou valores de FEF25-75% abaixo de 70% do previsto (OR: 2,73; IC95%: 1,18-6,35; p=0,019) e 2,69 vezes maior se apresentou resposta positiva ao broncodilatador no FEF25-75% (OR: 2,69; IC95%: 1,41-6,33; p=0,024) (Tabela 40).

Quanto à avaliação do nível de atividade física, a chance de um paciente pertencer ao grupo com asma não controlada foi 3,11 vezes maior se este foi classificado como sedentário no IPAQ (OR: 3,11; IC95%: 1,33-7,29; p=0,009) e 6,09 vezes maior se o mesmo não completou o TC6 (OR: 6,09; IC95%: 1,88-19,66; p=0,003) (Tabela 40).

Na avaliação da qualidade de vida, se a criança apresenta comprometimento moderado ou grave no domínio sintomas do PAQLQ, a mesma possui uma chance 5,89 vezes maior para de pertencer ao grupo com asma não controlada (OR: 5,89; IC95%: 2,27-15,31; p<0,001), 4,52 vezes maior se este comprometimento for no domínio função emocional (OR: 4,52; IC95%: 1,89-10,84; p<0,001) e 4,02 vezes maior se o comprometimento for na pontuação geral (OR: 4,02; IC95 %: 1,56-10,40; p<0,001) (Tabela 40).

Tabela 40: Análise dos fatores preditivos para o não controle da asma relacionados aos exames complementares como espirometria, TC6, IPAQ e PAQLQ pela regressão logística univariada.

	Asma não controlada				
	N (%)	**Total**	**p**	**OR**	**IC95%**
Espirometria					
VEF1/CVF - Alterado	24 (36,9)	65	0,081	2,21	0,91 – 5,39
Normal	9 (20,9)	43		1,00	
VEF1 < 80%	12 (30,8)	39	0,971	1,02	0,43 – 2,38
≥ 80%	21 (30,4)	69		1,00	
VEF1 BD – Positivo	20 (47,6)	42	0,003	3,71	1,57 – 8,73
Negativo	13 (19,7)	66		1,00	
FEF25-75 < 70%	20 (42,6)	47	0,019	2,73	1,18 – 6,35
≥ 70%	13 (21,3)	61		1,00	
FEF25-75 BD – Positivo	22 (40,7)	54	0,024	2,69	1,41 – 6,33
Negativo	11 (20,4)	54		1,00	
Capacidade ao exercício					
IPAQ – Sedentário	21 (43,8)	48	0,009	3,11	1,33 – 7,29
Ativo	12 (20,0)	60		1,00	
TC6 – Teste incompleto	10 (66,7)	15	0,003	6,09	1,88 – 19,66
Teste completo	23 (24,7)	93		1,00	
Qualidade de vida					
Limitação de atividades < 6	27 (35,1)	77	0,114	2,25	0,82 – 6,16
≥ 6	6 (19,4)	31		1,00	
Sintomas < 6	26 (47,3)	55	<0,001	5,89	2,27 – 15,31
≥ 6	7 (13,2)	53		1,00	
Função emocional < 6	22 (48,9)	45	<0,001	4,52	1,89 – 10,84
≥ 6	11 (17,5)	63		1,00	
Escore geral < 6	26 (41,9)	62	0,004	4,02	1,56 – 10,40
≥ 6	7 (15,2)	46		1,00	

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; OR: Odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança à 95%; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; IgE total: Imunoglobulina E total.

Na avaliação dos biomarcadores inflamatórios, a dosagem de eosinófilos, IgE total e o perfil citológico do escarro não foram considerados fatores preditivos para o "não controle da asma" nas crianças e adolescentes do estudo (Tabela 41).

Tabela 41: Análise dos fatores de risco para o não controle da asma, relacionados aos biomarcadores inflamatórios, como eosinófilos no sangue, dosagem de IgE total e perfil citológico do escarro pela regressão logística univariada.

	Asma não controlada				
	N (%)	**Total**	**p**	**OR**	**IC95%**
Exames complementares					
Eosinófilos sangue ≥ 4%	26 (31,3)	83	0,752	1,17	0,44 – 3,15
< 4%	7 (28,0)	25		1,00	
IgE total– Alterado	27 (30,3)	89	0,915	0,94	0,32 – 2,74
Normal	6 (31,6)	19		1,00	
Escarro - Eosinofílico	10 (40,0)	25	0,262	1,79	0,65 – 4,99
- *Neutrofílico*	1 (50,0)	2	0,495	2,69	0,16 – 46,26
- *Misto*	2 (33,3)	6	0,748	1,35	0,22 – 8,25
- *Normal*	13 (27,1)	48		1,00	

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; OR: Odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança à 95%;

Para analisar as variáveis preditoras para o não controle da asma, foram realizados dois modelos de Regressão Logística Multivariada. O modelo A incluiu todas as variáveis preditoras com valores de p inferiores a 0,200 (Tabela 42). O Modelo B incluiu todas as variáveis preditoras com valores de p inferiores a 0,200, exceto a classificação de ACT na primeira avaliação (Tabela 43).

No modelo A, a chance do paciente pertencer ao grupo com asma não controlada foi 9,34 vezes maior se este foi classificado como asma não controlada na primeira avaliação (OR: 9,34; IC95%: 2,76-31,60; p<0,001), 14,67 vezes maior se apresentasse rinite como comorbidade associada (OR: 14,67; IC95%: 1,20-179,04; p=0,035), 6,09 vezes maior se apresentasse resposta positiva ao broncodilatador no VEF1 (OR: 6,09; IC95%: 1,96-18,88; p=0,002) e 3,16 vezes maior se foi classificado como sedentário no IPAQ (OR: 3,16; IC95%: 1,07-9,33; p=0,037) (Tabela 42).

Tabela 42: Resultados da regressão logística multivariada para a análise dos fatores preditivos relacionados ao não controle da asma, com a inclusão de todas as variáveis as variáveis preditoras.

	p	OR ajustado	IC95%
ACT – 1ª avaliação			
Não controlada	<0,001	9,34	2,76 – 31,60
Controlada		1,00	
Rinite			
Sim	0,035	14,67	1,20 – 179,04
Não		1,00	
VEF1 BD			
Resposta positive	0,002	6,09	1,96 – 18,88
Resposta negativa		1,00	
IPAQ			
Sedentário	0,037	3,16	1,07 – 9,33
Ativo		1,00	

OR ajustado: Odds ratio ajustado; IC95%: Intervalo de confiança; 95%; ACT: Asthma Control Test na primeira avaliação VEF1 BD: Resposta ao broncodilatador no Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire.

No modelo B, a chance do paciente pertencer ao grupo com asma não controlada foi 5,26 vezes maior se este apresentou resposta positiva ao broncodilatador no VEF1 (OR: 5,26; IC95%: 1,87-14,76; p=0,002), 5,23 vezes maior se apresentasse comprometimento moderado ou grave no domínio sintomas avaliado pelo PAQLQ (OR: 5,23; IC95%: 1,82-15,06; p=0,002) e 8,54 vezes maior se o mesmo não foi capaz de completar o TC6 (OR: 8,54; IC95 %: 1,76-41,30; p=0,008) (Tabela 43).

Tabela 43: Resultados da regressão logística multivariada para a análise dos fatores preditivos relacionados ao não controle da asma, com a inclusão de todas as variáveis as variáveis preditoras; exceto a classificação do ACT na primeira avaliação

	p	OR ajustado	IC95%
VEF1 BD			
Resposta positiva	0.002	5.26	1.87 – 14.76
Resposta negativa		1.00	
PAQLQ sintomas			
Escore < 6.0	0.002	5.23	1.82 – 15.06
Escore ≥ 6.0		1.00	
TC6			
Teste incompleto	0.008	8.54	1.76 – 41.30
Teste completo		1.00	

OR ajustado: Odds ratio ajustado; IC95%: Intervalo de confiança; 95%; VEF1 BD: Resposta ao broncodilatador no Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; PAQLQ: Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire; TC6: Teste de caminhada de 6 minutos.

5.5 Concordância entre as ferramentas de avaliação do nível de controle da asma

Para avaliação da concordância entre as ferramentas de avaliação do nível de controle da asma, utilizou-se o GINAq, ACT, espirometria (VEF1/CVF, VEF1, FEF25-75%, resposta ao broncodilatador para VEF1 e FEF25-75%, e índice espirométrico), TC6 (se paciente completou o teste ou não e classificação pelo ponto de corte estabelecido pela curva-ROC).

No TC6, o melhor ponto de corte para distinguir os pacientes em asma controlada e não controlada foi 82,03% da distância prevista, com sensibilidade de 52% e especificidade de 72,1% (Figura 7).

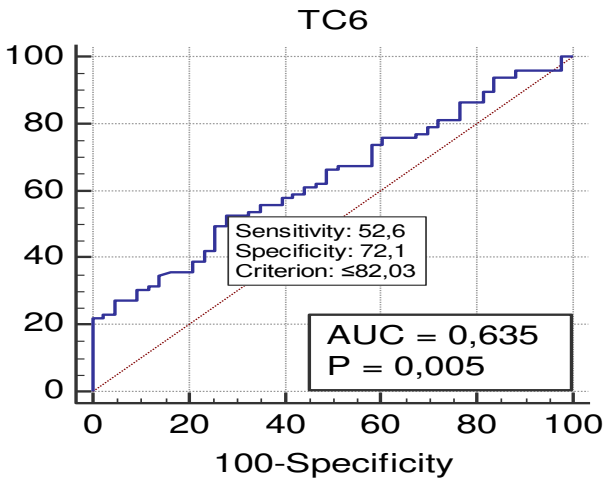

Figura 7: Curva Roc referente ao ponto de corte para classificação em asma controlada e não controlada utilizando a distância prevista no TC6.

De acordo com o questionário da GINA, 43 (31,2%) crianças e adolescentes foram classificados com asma controlada e 95 (68,8%) como não controlada. Em contraste, o TC6 analisado quando os pacientes completaram e finalizaram o teste foi a medida que detectou o menor número de pacientes com asma não controlada, 13% dos casos.

A frequência absoluta e relativa dos casos classificados como asma controlada e não controlada realizadas de acordo com os métodos estão demonstrados na tabela 44.

Tabela 44: Número de casos de crianças e adolescentes com asma controlada e não controlada de acordo com a avaliação das diferentes ferramentas de controle da asma.

	ANC	**AC**
	N (%)	**N (%)**
GINA	95 (68,8)	43 (31,2)
ACT	64 (46,4)	74 (53,6)
VEF1/CVF	84 (60,9)	54 (39,1)
VEF1%	53 (38,4)	85 (61,6)
VEF1 - ganho BD	53 (38,4)	85 (61,6)
FEF 25-75%	65 (47,1)	73 (52,9)
FEF 25-75% - ganho BD	70 (50,7)	68 (49,3)
Índice espirométrico	94 (68,1)	44 (31,9)
TC6 teste completo	18 (13,0)	120 (86,9)
TC6 curva ROC	61 (44,2)	77 (55,8)

N: Frequência absoluta; %: Frequência relativa; ANC: Asma não controlada; AC: Asma controlada; GINA: Global Initiative for Asthma; ACT: Asthma Control Test; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; Índice espirométrico: composto por VEF1, VEF1/CVF e FEF25-75%; TC6 teste completo: Teste de caminhada de seis minutos concluído, independentemente da distância percorrida; TC6 Curva ROC: classificação baseada no ponto de corte estabelecido pela curva ROC.

Todos os testes foram comparados entre si e a proporção de concordância expressa pela estatística k é apresentada na Figura 1. Não foi observada concordância entre a classificação do controle da asma segundo a GINA e a espirometria (Figura 8). Uma concordância moderada foi observada entre GINA e ACT ($p < 0,001$; $k = 0,56$), sendo ambas medidas baseadas na história dos sintomas; e uma concordância fraca entre o GINAq e as duas medidas do TC6. O índice espirométrico não demonstrou concordância com as outras medidas de controle da asma. No estudo, a concordância entre as variáveis da espirometria foi moderada (Figura 8).

	ACT	Índice espirométrico	TC6 teste completo	TC6 curva ROC
GINA	k= 0,563 p<0,001	k= 0,144 p= 0,091	k= 0,127 p= 0,002	k= 0,67 p= 0,026
	ACT	k= 0,096 p= 0,212	k= 0,234 p<0,001	k= 0,196 p= 0,021
		Índice espirométrico	k= 0,017 p= 0,689	k= 0,015 p= 0,839
			TC6 teste completo	k= 0,318 p<0,001

Figura 8: Proporção da concordância, expressa pela estatística k nas diferentes ferramentas de avaliação do controle da asma em crianças e adolescentes. GINA: Global Initiative for Asthma; ACT: Asthma Control Test; Índice espirométrico: composto por VEF1, VEF1/CVF e FEF25-75%; TC6 teste completo: Teste de caminhada de seis minutos concluído, independentemente da distância percorrida; TC6 Curva ROC: classificação baseada no ponto de corte estabelecido pela curva ROC.

Nesta etapa do trabalho, consideramos o questionário GINA como teste padrão-ouro, sendo assim foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia em relação ao ACT e parâmetros espirométricos (Tabela 45).

Ao analisar os resultados do GINA e ACT, que apresentaram concordância moderada na estatística kappa, observamos a presença de 100% de especificidade e valor preditivo positivo (Tabela 45). Verificou-se que todos os pacientes classificados como asma não controlada no ACT, também foram classificados como asma não controlada na GINA.

O índice espirométrico apresentou maior sensibilidade (72,6%) com o GINAq. De todos os pacientes que apresentaram índice espirométrico alterado, 73,4% foram classificados com asma não controlada pelo GINAq (Tabela 45).

A variável referente ao TC6 completo apresentou 100% de especificidade com o GINAq. No TC6, 18 pacientes não terminaram o teste e todos esses casos foram classificados como asma não controlada pelo GINAq (Tabela 45).

Tabela 45: Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia entre o questionário GINA e outras ferramentas de avaliação do controle da asma.

	Sensibilidade	**Especificidade**	**VP positivo**	**VP negativo**	**Acurácia**
ACT	67,4%	100%	100%	58,1%	77,5%
VEF1/CVF	66,3%	51,2%	75,0%	40,7%	61,6%
VEF1%	36,8%	58,1%	66,0%	29,4%	43,5%
VEF1 BD	38,9%	62,8%	69,8%	31,8%	46,4%
FEF25-75%	49,5%	58,1%	72,3%	34,2%	52,2%
FEF2575BD	51,6%	51,2%	70,0%	32,3%	51,4%
Índice	72,6%	41,9%	73,4%	40,9%	63,0%
TC6completo	18,9%	100%	100%	35,8%	44,2%
TC6 curva	50,5%	69,8%	78,7%	39,0%	56,5%

GINA: Global Initiative for Asthma; ACT: Asthma Control Test; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; VEF1/CVF: Índice de Tiffennau; VEF1 – ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do VEF1 pós broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da CVF; FEF25-75% - ganho BD: porcentagem de ganho ou perda do FEF25-75% pós broncodilatador; VP: Valor preditivo; Índice espirométrico: composto por VEF1, VEF1/CVF e FEF25-75%; TC6 teste completo: Teste de caminhada de seis minutos concluído, independentemente da distância percorrida; TC6 Curva ROC: classificação baseada no ponto de corte estabelecido pela curva ROC.

6- DISCUSSÃO

6.1 Avaliação do nível de controle e gravidade da asma: características sociodemográficas, clínicas e funcionais

A avaliação do nível de controle e gravidade da asma, associada às características sociodemográficas, clínicas e funcionais em crianças e adolescentes, além de ressaltar a importância do manejo adequado da doença, é capaz de fornecer informações quanto aos fatores relacionados ao pior prognóstico, às consequências e aos desfechos desfavoráveis existentes nessa população.

Características sociodemográficas como menor renda per capita familiar, escolaridade do cuidador, desemprego e piores condições de moradia estão associados ao maior risco de exacerbações e presença de asma não controlada[147,148]. No presente estudo, pacientes com asma não controlada apresentaram menor renda per capita familiar quando comparados ao grupo com asma controlada. Kopel et al. ressaltam que a relação entre o status socioeconômico desfavorável e o pior prognóstico da doença, pode ser justificada pela dificuldade de acesso aos medicamentos e serviço especializado de manejo da asma e à capacidade da família em compreender às necessidades de cuidados de saúde da criança[147].

Em adultos, Schatz et al. realizaram uma revisão com o objetivo de prever fatores de risco para o controle da asma, e consideraram a renda per capita, juntamente com a escolaridade, fatores não modificáveis para a asma não controlada e maior gravidade da doença[149]. Além disso, os autores também enfatizam a importância da avaliação de fatores de risco modificáveis como o tabagismo, obesidade, controle ambiental, baixa adesão ao tratamento e técnica inalatória incorreta, com o objetivo de melhorar o controle da asma e reduzir o ônus da doença[149].

Em relação às características clínicas do presente trabalho, observou-se associação entre a idade de início dos sintomas com o nível de controle da asma. No estudo de Pongracic et al. os autores observaram menor idade ao diagnóstico, maior

idade do início dos sintomas e maior IMC nas crianças e adolescentes com asma grave de difícil controle[150].

Mendes et al. avaliaram crianças brasileiras com asma persistente e com asma intermitente, e observaram uma chance 4,36 vezes maior de asma persistente naqueles que apresentaram baixa renda familiar e 2,56 vezes maior nos que apresentaram a idade de início dos sintomas abaixo dos dois anos de idade[151].

O não controle e maior gravidade da asma acarretam na presença de sintomas, utilização de grandes quantidades de medicações, exacerbações graves, idas ao pronto socorro, hospitalizações e até morte, sendo que no presente estudo, observou-se que crianças e adolescentes com asma não controlada ou grave apresentaram maior número de idas ao pronto-socorro no último ano[1,67-69].

Alguns autores ressaltam que a busca pelos atendimentos de emergência e hospitalizações podem ser minimizados com a eliminação da exposição à alérgenos domiciliares, melhora da adesão ao tratamento e manejo adequado da doença[152-154]. Além disso, Luo et al. enfatizam que uma crise de asma é frequentemente precedida por um período de diminuição do controle da doença, sendo este não identificado pelos pacientes, familiares ou médicos na maioria dos casos[152]. Portanto, destaca-se que além de objetivar a melhora do nível de controle da asma, deve-se potencializar a educação em saúde, sobre o controle do ambiente, a técnica inalatória, a adesão ao tratamento e a realização da abordagem dos fatores de risco, com atenção aos domínios social e psicológico, com o intuito de diminuir os desfechos desfavoráveis da asma[107].

Andrade et al. acompanharam crianças e adolescentes brasileiras com asma grave não controlada, com aplicação do protocolo da OMS e avaliação das características clínicas, funcionais e inflamatórias[155]. Ao final do estudo, os autores observaram aumento na proporção de pacientes com técnica inalatória correta e que atingiram o controle da asma, com diminuição do número de exacerbações, da variação da resposta ao broncodilatador no VEF1 e no FEF25-75% e da inflamação mensurada pelo FeNO após a intervenção[155].

Na avaliação das características funcionais do presente trabalho, menores valores de função pulmonar e capacidade funcional foram observadas nos pacientes com asma grave. Queiroz et al. também avaliaram a função pulmonar de crianças e adolescentes brasileiras com asma grave durante três anos e observaram que 50,8% destes apresentavam valores de VEF1 e VEF1/CVF abaixo da normalidade no início do estudo, com aumento significativo dos valores ao longo do estudo com o tratamento adequado[156].

Além disso, Calogero et al. enfatizam que a presença de alterações na função pulmonar é um preditor para o pior desfecho da asma, sendo que menores valores de VEF1 estão associados à um maior risco de exacerbações no ano seguinte da avaliação[157]. A avaliação da função pulmonar pode distinguir os fenótipos da asma grave, indicando maior limitação ao fluxo aéreo e presença de estreitamento e remodelamento das vias aéreas secundários a deposição de colágeno e consequente diminuição da elasticidade brônquica[157].

6.2 Avaliação do nível de controle e gravidade da asma: Biomarcadores inflamatórios

Atualmente, além da avaliação clínica, ressalta-se a importância da observação e estudo de biomarcadores inflamatórios na quantificação da inflamação das vias aéreas, para auxiliar no monitoramento, identificar fenótipos da asma, e assim fornecer um tratamento personalizado e adequado para crianças e adolescentes com asma[30,31,158,159].

A avaliação de eosinófilos no sangue é considerada um importante biomarcador de prognóstico e de respostas terapêuticas na asma caracterizada por inflamação tipo Th2[34,35]. No presente estudo, maiores concentrações de eosinófilos sanguíneos foram observadas na asma não controlada, sendo que outros autores verificaram presença de eosinofilia associada ao menor controle e maior gravidade da asma, maior número de idas ao pronto-socorro, exacerbações mais graves, presença de obstrução e resposta ao broncodilatador na espirometria, hiperresponsividade das vias aéreas, maiores valores de IgE e maior sensibilidade a corticosteroides em pacientes com asma[30,33,34,160].

No Brasil, Lima-Matos et al. avaliaram adultos com asma e concluíram que a eosinofilia sanguínea é um biomarcador associado à gravidade da asma e ao pobre controle dos sintomas, no entanto, não apresenta relação com a redução da função pulmonar[161].

Na faixa etária pediátrica, Konradsen et al. observaram que maiores valores séricos de eosinófilos estão presentes em crianças com asma grave, atópicas, com maior quantidade de exacerbações, menores valores de VEF1/CVF e hiperresponsividade brônquica, sendo que ao final do estudo concluem que a utilização de biomarcadores como o eosinófilo sanguíneo possui um alto valor preditivo na identificação de crianças com maior morbidade da asma[162].

Em contrapartida, alguns autores relatam que a contagem sérica de eosinófilos pode estar normal em muitas crianças com asma grave, principalmente naquelas que realizam o uso contínuo de corticosteroides orais[163,164]. Sendo assim, enfatiza-se que a avaliação da contagem de eosinófilos no sangue deve ser realizada em crianças e adolescentes com asma, assim como no presente estudo, no entanto ressaltamos a importância da cautela na interpretação dos resultados, com a devida associação de características clínicas e funcionais da doença.

Outra forma de avaliar a presença de eosinófilos na asma, é pela análise do escarro induzido[30]. Na avaliação da taxa de sucesso do escarro induzido, obtivermos 74,67% de sucesso na primeira e 77,87% na segunda avaliação, sendo que os valores obtidos são semelhantes ao da literatura[155,166,167].

Rodrigues et al. avaliaram o escarro induzido de crianças e adolescentes brasileiros com asma resistente à terapia e obtiveram uma taxa de sucesso de 73%, sendo que os demais pacientes apresentaram amostras insuficientes ou provenientes de vias aéreas superiores[167]. Andrade et al. também realizaram a coleta do escarro induzido na faixa etária pediátrica brasileira em dois momentos, e obtiveram 63,89% de sucesso na primeira coleta e 88,9% na segunda[155]. Sendo assim, a taxa de sucesso encontrada neste trabalho está dentro dos limites encontrados em outros estudos brasileiros realizados com crianças e adolescentes com asma.

Apesar de outros autores demonstrarem que a contagem de eosinófilos no escarro apresenta boa correlação com os parâmetros clínicos, gravidade da asma, número de exacerbações e capacidade de resposta aos corticosteróides inalados, não foi observada essa associação no presente trabalho[160,168,169]. No entanto, nossos achados indicam que a dosagem de eosinófilos no escarro apresentou correlação positiva com a maior pontuação da dispneia no TC6.

Esse achado pode ser justificado por uma revisão sistemática que objetivou verificar a relação entre a presença de inflamação das vias aéreas avaliadas pelo escarro induzido e o remodelamento das vias aéreas, sendo que os autores observaram presença de inflamação, remodelamento e eosinofilia em crianças pré-escolares e escolares, com aumento da espessura da membrana basal reticular e da área de músculo liso das vias aéreas[170]. Além disso, os autores verificaram que a inflamação eosinofílica no escarro não foi observada em pacientes sem remodelamento brônquico, e que o remodelamento das vias aéreas foi correlacionado com a função pulmonar e com o FeNO em diversos estudos[170]. Portanto, a correlação entre eosinofilia no escarro e dispneia ocorre devido à presença do remodelamento brônquico nos pacientes com asma.

Na avaliação do padrão citológico do escarro, foi observada diminuição de pacientes com asma eosinofílica e aumento de crianças com padrão paucicelular no intervalo de 6 meses, no entanto essas alterações não apresentaram diferença significativa no presente estudo, assim como no trabalho de Andrade et al[155]. Em um estudo longitudinal com crianças e adolescentes com asma resistente ao tratamento, os autores observaram que 67% dos pacientes que repetiram o exame após 3-6 meses do início do tratamento, apresentaram mudança no perfil inflamatório, sendo justificado pelo componente neutrofílico, secundário às frequentes infecções respiratórias virais comumente presentes nessa faixa etária[167]. Entretanto, no presente estudo, os pacientes com história de infecções respiratórias prévias foram devidamente tratados e remarcados para uma data futura, a fim de minimizar as possíveis alterações inflamatórias decorrentes desse episódio viral.

Na busca pelo biomarcador inflamatório ideal, ressalta-se a importância da comparação entre os resultados da dosagem de eosinófilos no escarro e no sangue

concomitantemente, tentando-se associar com características clínicas e funcionais. No entanto, em nosso estudo, não foi observada concordância entre a presença de eosinófilos no escarro e no sangue nas crianças e adolescentes com asma.

Para diferenciar os fenótipos inflamatórios em crianças com asma grave, Ullman et al. avaliaram eosinófilos e IgE sanguíneos, FeNO, escarro induzido, lavado broncoalveolar (LBA) e biópsia endobrônquica, sendo observado ausência de eosinófilos sanguíneos em 86% do pacientes, no entanto, em 84% desses casos foi verificada presença de eosinófilos no LBA ou na biópsia, demonstrando a não concordância entre a presença de eosinófilos em ambos os locais e corroborando nossos resultados[163]. Ao final, os autores concluem que a contagem de eosinófilos sanguíneos não é uma ferramenta confiável na caracterização da inflamação das vias aéreas em crianças asmáticas graves como ferramenta única, e portanto, outras medidas devem ser consideradas e associadas na avaliação da população em questão[163].

Em uma revisão sobre os biomarcadores inflamatórios na asma grave pediátrica, James et al. também ressaltaram que os níveis séricos de eosinófilos não estão correlacionados com a concentração de eosinófilos no escarro em crianças[30]. Sendo assim, destacamos a importância da utilização e avaliação de mais de um biomarcador inflamatório na asma, independentemente da faixa etária estudada para a obtenção de informações referentes às concentrações de eosinófilos e citocinas no escarro e no sangue de crianças e adolescentes, com a respectiva associação de características clínicas e funcionais.

Em contrapartida, em adultos com asma persistente grave, Kumar et al. observaram associação entre a contagem de eosinófilos periféricos, contagem de eosinófilos no escarro e níveis séricos de IgE elevados[171]. Em outro estudo com adultos, Schleich et al. verificaram que a presença de eosinófilos obtido no escarro induzido e no sangue simultaneamente, estão diretamente relacionadas com o menor calibre das vias aéreas, controle da asma, qualidade de vida, maior frequência de exacerbações, hiperresponsividade brônquica e inflamação mensurada pelo FeNO[172]. No entanto, a presença de eosinófilos somente no escarro, foi associada com menores valores de VEF1 e VEF1/CVF e maior hiperresponsividade brônquica[172].

Além da avaliação do perfil de eosinófilos no escarro e no sangue como biomarcadores inflamatórios, pode-se realizar a avaliação de citocinas inflamatórias com técnicas como ELISA, citometria de fluxo e Luminex em pacientes com asma. No presente estudo, foi observado diferença nos níveis de IL-13 no soro entre a primeira e a segunda avaliação das crianças e adolescentes com asma grave não controlada, contudo essa diferença não foi observada ao comparar os pacientes que atingiram o controle com aqueles que permaneceram com a asma não controlada.

Na literatura, foram encontrados outros estudos que avaliaram os níveis séricos de IL-13 em crianças e adultos com asma e indivíduos saudáveis, sendo observado maiores concentrações na população asmática[173-175]. Entretanto a comparação e análise laboratorial das amostras foi realizada pelo método ELISA, sendo assim não foi encontrado outro artigo como o nosso, que comparou citocinas no soro e escarro entre os níveis de controle da asma com o método CBA, para discussão dos achados referentes à essa citocina.

Estudos demonstraram que a IL-13 está associada à inflamação e remodelamento das vias aéreas, síntese de IgE, ativação de eosinófilos e secreção de muco em pacientes com asma[19,21,176,177]. Além disso, a sua expressão na submucosa brônquica está positivamente correlacionada com eosinófilos no escarro em pacientes com asma, quando comparados ao grupo saudável[176]. Assim sendo, a presença de IL-13 pode ser considerada uma característica da asma.

Terapias com anti-IL-13 têm sido propostas, e os níveis séricos de eosinófilos, IgE total, FeNO e periostina tem sido sugeridos como marcadores preditivos de resposta ao tratamento[19,178]. Apesar da IL-13 ser decisiva na inflamação mediada por Th2 na asma, ainda não está claro se este é o único endótipo específico que responde a esses tratamentos e sobre os mecanismos da indução de eosinofilia nas vias aéreas pela IL-13[21,179-181].

No presente trabalho, maiores concentrações de IL-12/IL-23p40, IL-2 e IFN foram observadas no soro, quando comparadas com as concentrações encontradas no escarro de crianças e adolescentes com asma grave. Outros autores relataram a presença

de maiores concentrações de IL-2, IL-4, IL-5, IL-12 e IFN-γ no soro e de IL-8, IL-10, IL-12, IL-13 no plasma sanguíneo de crianças atópicas[182-183].

Eller et al. realizaram um estudo com uma população semelhante à nossa, na qual avaliaram marcadores inflamatórios no escarro induzido de crianças e adolescentes de 6 a 18 anos com asma grave resistente à terapia e comparam os resultados com aqueles que atingiram o controle, e observaram que o padrão inflamatório eosinofílico predominou em ambos grupos; no entanto, o grupo de asma grave resistente à terapia mostrou uma porcentagem proporcionalmente maior de neutrófilos no escarro, e maiores valores de IL-10, GMCSF, IFN-γ e TNF-α[166]. Em adultos com asma, Seys et al. analisaram citocinas do escarro induzido e encontraram maiores concentrações de IL-5, IL-17A e IL-25 em pacientes com piores valores espirométricos e asma não controlada[184].

Assim como em nosso estudo, Paro-Heitor et al. observaram concentrações séricas de determinadas interleucinas como indetectáveis na maioria das crianças e adolescentes com asma acompanhadas por um período de 3 meses[185]. Portanto, concluíram que a análise das interleucinas séricas com níveis muito baixos ou indetectáveis na maioria dos pacientes, não se demonstraram úteis para o monitoramento terapêutico[185].

Apesar da disponibilidade de inúmeros marcadores inflamatórios na literatura, ainda não há concordância sobre qual o melhor biomarcador a ser utilizado na avaliação e monitoramento da inflamação, assim como na identificação de fenótipos na asma pediátrica[30,186]. Sendo assim, enfatizamos que além da avaliação clínica, a utilização de qualquer biomarcador disponível no serviço, desde que interpretado corretamente, pode auxiliar no manejo adequado da doença, com o objetivo de melhorar o nível de controle da asma, diminuir da gravidade e presença de exacerbações, além da possibilitar a realização de uma terapia medicamentosa individualizada.

6.3 Fatores preditivos para a asma não controlada: avaliação longitudinal

Estudos que avaliam fatores preditivos para desfechos desfavoráveis, como o não controle da asma, são de extrema importância uma vez que podem auxiliar a equipe envolvida no manejo da doença na realização de ações que envolvam a alteração dos fatores modificáveis e na observação e controle dos fatores não modificáveis, com consequente redução do ônus e melhora da qualidade de vida dessa população[149].

No presente trabalho, foram considerados fatores preditivos para a asma não controlada em crianças e adolescentes, a classificação como asma não controlada na primeira avaliação, presença de rinite, resposta positiva ao broncodilatador determinada por variações do VEF1, comprometimento moderado ou grave no domínio sintomas da qualidade de vida, nível de atividade física classificado como sedentário e falha ao completar o TC6, indicando comprometimento cardiorrespiratório.

Entre os fatores de risco estudados, a presença de rinite apresentou maior chance dos pacientes pertencerem ao grupo com asma não controlada. Estudos mostram que a rinite é uma comorbidade comumente encontrada em crianças e adolescentes com asma e está associada a um pior controle da doença[187-189]. Sasaki et al. realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os fatores de risco associados ao controle da asma em 3066 crianças asmáticas, e assim como em nosso trabalho, os autores verificaram que a presença de outras doenças alérgicas associadas, como a rinite, foi um fator de risco para o pior controle da asma[190]. Xiang et al. também estudaram os fatores de risco associados à asma não controlada em crianças e adolescentes e concluíram que a não adesão ao tratamento e a presença de rinite foram os fatores mais significativos para asma não controlada[191]. Portanto, medidas personalizadas visando a melhoria do controle ambiental, diagnóstico e tratamento adequado da rinite, devem ser aplicadas para obter o controle da asma[191,192].

Atualmente, segundo diretrizes da asma, a presença de reversibilidade ao broncodilatador e baixos valores de VEF1 são considerados fatores de risco para exacerbações em adultos e crianças, uma vez que podem indicar limitação variável do fluxo expiratório, relacionado com pior controle da asma e maior gravidade da doença[1,2].

Além da reversibilidade, deve-se avaliar a resposta ao broncodilatador, sendo que no presente estudo, este parâmetro foi considerado um fator de risco para a asma não controlada. Autores relatam que a presença de resposta ao broncodilatador em crianças com valores espirométricos basais normais, indicam uma obstrução não detectada na avaliação inicial dessa população[193,194].

Heffler et al. avaliaram a relação entre função pulmonar e controle da asma em 246 pacientes com asma por um período de 12 meses, na qual observou-se uma correlação significativa entre os valores de ACT e resposta ao broncodilatador e os autores concluíram que a persistência de um grau significativo de resposta ao broncodilatador, apesar do tratamento regular, foi um marcador de pior controle em pacientes com asma[195]. Portanto, enfatizamos a necessidade da interpretação cautelosa da espirometria, uma vez que muitos pacientes podem apresentar valores espirométricos basais dentro dos parâmetros de normalidade, seguida de resposta broncodilatadora, sendo esta relacionada à asma não controlada.

Outro fator preditivo para o desfecho de asma não controlada no presente estudo, foi a presença de comprometimento moderado ou grave no domínio dos sintomas avaliado pelo PAQLQ. Alguns estudos avaliaram a qualidade de vida em crianças com asma, e assim como neste trabalho encontraram o domínio de sintomas como o mais afetado[196-197].

Matsunaga et al. avaliaram a qualidade de vida em crianças e adolescentes com asma e concluíram que a melhor qualidade de vida está diretamente relacionada à asma controlada e à menor gravidade da doença[106]. Outros trabalhos demonstraram que a pior qualidade de vida está associada à maior frequência e gravidade das crises de asma, presença de dispneia e sensação de aperto torácico, além de sintomas de distúrbio do sono e dispneia induzida pelo exercício[107,108].

Karadeniz et al. verificaram uma associação entre o PAQLQ e ACT em crianças e adolescentes com controle inadequado da asma, sendo que após um período de intervenção, o ACT, o PAQLQ e todos os parâmetros da espirometria, exceto VEF1/CVF, foram significativamente maiores, com presença de correlação significativa entre os escores do ACT e PAQLQ[198]. Em adultos com asma, Hsiao et al. na tentativa

de identificar a correlação entre qualidade de vida, controle da asma e fatores ambientais, observaram que a frequência de sibilos, a reação alérgica positiva à determinados alérgenos e o controle da asma estão diretamente associados à qualidade de vida[199].

A avaliação da qualidade de vida também pode ser utilizada como uma ferramenta de monitorização da asma, como demonstrado por Stelmach et al. em um estudo de coorte realizado com 101 crianças asmáticas e seus pais, na qual autores verificaram correlação significativa entre a pontuação do diário de sintomas e da obtenção do controle da asma das crianças e da qualidade de vida relatada pelos pais[99]. Além disso, os pacientes que obtiveram o controle da asma apresentaram aumento na pontuação do questionário de qualidade de vida, quando comparados com aqueles que perderam o controle durante o estudo[99]. Sendo assim, o questionário de qualidade de vida foi uma ferramenta útil no acompanhamento do controle da doença desses pacientes e de seus cuidadores.

Uma revisão sistemática com meta-análise e meta-regressão realizada por Costa et al. enfatiza a associação entre qualidade de vida dos pais e cuidadores com o nível de controle da asma de crianças e adolescentes com asma[112]. Portanto, ressaltamos a importância da busca pelo controle da asma, uma vez que ela está diretamente relacionada com a qualidade de vida das crianças e adolescentes com asma, assim como de todos ao seu redor como pais, cuidadores e familiares.

A avaliação da qualidade de vida em crianças e adolescentes com asma apresenta correlação com o desfecho da doença, sendo que a compreensão desse comprometimento pode auxiliar a estabelecer estratégias terapêuticas, ambientais, sociais e comportamentais, resultando em maior conscientização e mudanças no sistema de saúde[108,200].

Menores pontuações da qualidade de vida também podem ser ocasionadas pela presença de sintomas como dispneia e fadiga durante a realização de atividades de vida diária causadas pelo maior comprometimento da asma, sendo que a melhor qualidade de vida, associada ao melhor controle da asma e menor gravidade, acarretam,

consequentemente, em menor comprometimento na interação social e presença de alteração física e emocional em crianças e adolescentes com asma[109,110].

A realização de baixos níveis de atividade física foi considerada fator de risco para asma não controlada em nosso estudo. Em adultos, uma revisão sistemática avaliou a associação entre atividade física, sedentarismo e características clínicas da asma e concluiu que níveis mais baixos de atividade física eram comuns em pacientes com asma em comparação com controles, e seus níveis estavam associados a resultados adversos na asma[201]. Além disso, Cordova-Rivera et al. demonstraram que maiores níveis de atividade física foram associados a melhor nível de controle e gravidade da asma, capacidade de exercício, medidas da função pulmonar, estado de saúde e concentração de mediadores de inflamação sistêmica[202].

Na faixa etária pediátrica, Lochte et al. realizaram uma revisão sistemática sobre a associação entre atividade física e prevalência de asma e concluíram que crianças e adolescentes com baixo nível de atividade física apresentaram risco aumentado de asma de início precoce ou asma atual[203]. No entanto, existem poucos estudos que avaliaram o nível de atividade física pelo IPAQ e o correlacionaram com o nível de controle da asma em crianças e adolescentes. Matsunaga et al. avaliaram o nível de atividade física, controle da asma, espirometria e qualidade de vida em crianças e adolescentes, e não encontraram associação significativa entre atividade física e o nível de controle da asma, assim como diferenças entre a espirometria e escores da qualidade de vida de pacientes com asma ativos e sedentários[88].

Independentemente da associação existente entre atividade física, nível de controle e gravidade da asma, enfatizamos a importância da realização de atividades físicas na população pediátrica, com acompanhamento e avaliação de sinais de alerta que possam indicar a presença de sintomas ou crises asmáticas. Além disso, ressalta-se a importância de promover o melhor controle da asma, uma vez que este pode propiciar condições favoráveis à realização de atividades físicas, um estilo de vida saudável, e assim irá proporcionar melhora na aptidão aeróbia, qualidade de vida e morbidade dessa população[88,204].

Na avaliação da capacidade funcional ao exercício, o TC6 é o teste mais indicado, uma vez que trata-se de um teste submáximo, utilizado para avaliar o desempenho físico, as respostas cardiorrespiratórias, a presença de dispnéia e dessaturação durante a atividade física, além de auxiliar no prognóstico e na identificação do comprometimento pulmonar em pacientes com doenças pulmonares e cardiovasculares[129,205].

Neste estudo, a incapacidade de completar o TC6 foi considerado um fator de risco para a asma não controlada. Além disso, apesar da baixa sensibilidade e especificidade, o mesmo teste foi utilizado para estabelecer um ponto de corte capaz de classificar os pacientes em asma controlada e não controlada de acordo com a distância prevista, uma vez que não foram encontrados estudos com essa informação em crianças e adolescentes com asma.

Embora seja um teste simples e de alta aplicabilidade, ressalta-se também que existem poucos estudos que utilizam o TC6 em crianças e adolescentes com asma e nenhum deles associou o teste com o nível de controle da asma[206-208].

Na faixa etária pediátrica, Andrade et al. avaliaram o desempenho físico e as respostas cardiorrespiratórias em crianças com asma utilizando o TC6 e concluíram que a distância percorrida é significativamente menor do que os valores preditos para crianças saudáveis, sendo diretamente influenciada pelo estilo de vida sedentário[207]. Gonzalez-Dias et al. compararam crianças com e sem asma e não encontraram diferença significativa na distância percorrida entre os dois grupos[208]. Basso et al. compararam o desempenho físico no TC6 entre adolescentes com asma e um grupo controle, e não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos, no entanto, verificaram que o grupo asma apresentou correlações positivas entre distância percorrida e a duração da realização de atividades intensas avaliada pelo IPAQ[206].

Em adultos, Pereira et al. avaliaram o TC6, força muscular respiratória e espirometria em pacientes com asma grave não controlada, e encontraram valores das pressões inspiratórias e expiratórias máximas normais e ausência de diferença entre as medianas da distância percorrida no TC6 dos pacientes do estudo e aquela prevista para brasileiros saudáveis[209]. Sendo assim, nota-se uma discrepância entre os resultados no

TC6 em pacientes com asma na literatura, o que indica a necessidade da realização de mais estudos sobre o referido tema.

Em pacientes com doenças pulmonares e cardiovasculares, o TC6 mostrou-se uma ferramenta adequada para avaliar o comprometimento pulmonar e cardiorrespiratório, além de ser considerado capaz de identificar progresso durante a reabilitação pulmonar, sendo assim a utilização deste teste é recomendado como exame complementar na avaliação dessa população[205,210,211]. Portanto, enfatizamos a importância deste estudo, uma vez que foi capaz de estabelecer um ponto de corte no TC6 para distinguir asma controlada e não controlada em crianças e adolescentes, assim como demonstrar uma correlação entre o nível de controle da asma e a aplicação do teste na prática clínica.

6.4 Concordância entre as ferramentas de avaliação do controle da asma

Diretrizes nacionais e internacionais ressaltam a importância da avaliação do nível de controle e gravidade da asma sempre que possível, para verificar a evolução da doença e assim proporcionar o seu manejo adequado[1,2,113]. No entanto, existem diversas ferramentas disponíveis para avaliar o controle da asma, como questionário padronizados, avaliação clínica realizada pelo pediatra, função pulmonar e biomarcadores inflamatórios[30,48,114,212-215].

Nessa perspectiva, a GINA enfatiza a importância do desenvolvimento e aplicação de outras medidas de avaliação do controle da asma, além dos questionários, para assim, auxiliar na prática clínica, facilitar a identificação dos diferentes níveis de controle de sintomas e fornecer informações adicionais sobre o progresso da doença[1,50]. Sendo assim, ressalta-se a importância desse estudo, pela avaliação do nível de controle da asma e a identificação da concordância entre o GINAq, ACT, espirometria e TC6.

Assim como Leung et al, nesta etapa do trabalho, utilizamos o GINAq como ferramenta padrão ouro, uma vez que se trata de um questionário elaborado por especialistas de renome internacional no manejo da asma, baseado na história dos sintomas[1,216].

Dentre as ferramentas utilizadas, o GINAq foi capaz de identificar mais pacientes com asma não controlada e apresentou concordância moderada e boa especificidade com o ACT. Embora o GINAq utilize uma escala categórica para classificação do nível de controle da asma e o ACT questões de múltipla escolha, ambos os questionários são baseados na história dos sintomas[217,218].

Assim como em nosso estudo, Koolen et al. demonstraram que c-ACT ou ACT apresentaram boa concordância com o GINAq na avaliação do nível de controle de crianças e adolescentes, e o uso do ponto de corte 19 para o ACT resulta em 66% de sensibilidade e 100% de especificidade[219]. Waibel et al. também verificaram concordância moderada entre GINAq e c-ACT e concluíram que o c-ACT é uma ferramenta útil para monitorar crianças com asma[212].

Em adultos com asma, Vermeulen et al. estudaram cinco medidas de avaliação do controle da asma, e também encontraram moderada concordância entre GINAq e ACT, com maior percentual de pacientes com asma não controlada classificada pela GINAq[220].

Em contraste, outros autores encontraram ausência de concordância significativa entre c-ACT e GINAq, e entre o c-ACT e a avaliação do pediatra, e ressaltaram que a utilização de apenas uma ferramenta para determinar o nível de controle da asma não parece ser consistente e preciso, sendo que a avaliação do controle da asma deve incluir ambas as análises dos sintomas e da função pulmonar[221,222].

O ACT também é uma ferramenta utilizada mundialmente, validada em diversos países, simples e de fácil aplicabilidade elaborada para avaliar o nível de controle da asma[114,223]. Um estudo que verificou a confiabilidade e validade do ACT na avaliação longitudinal de pacientes com asma ao longo do tratamento, concluiu que a ferramenta é confiável e capaz de demonstrar as alterações do nível de controle da asma ao longo do tempo em pacientes, sendo útil no acompanhamento do progresso da doença[223].

Melosini et al. avaliaram a correlação entre o ACT, características clínicas, função pulmonar e biomarcadores inflamatórios das vias aéreas em pacientes com asma e concluíram que o ACT é uma ferramenta válida para avaliar o nível de controle da

asma relacionada à história dos sintomas, utilização da medicação de resgate e variabilidade do PFE[224]. Além disso, outros parâmetros como VEF1, reversibilidade do VEF1 e valores de óxido nítrico exalado podem fornecer informações importantes no manejo da asma, porém sem correlação com o controle da doença[224].

A espirometria deve ser incluída no manejo de crianças e adolescentes com asma pelo menos uma vez por ano, para melhor a avaliação da função pulmonar, assim como o controle e progressão da doença[2,50,52]. Salviano et al. avaliaram crianças e adolescentes brasileiros e encontraram associação entre os valores do VEF1 e o nível de controle da asma, reforçando a importância da utilização da espirometria no acompanhamento clínico desses pacientes[52].

Outros trabalhos corroboram nossos resultados e relataram discordância entre o controle da asma avaliado pelos sintomas e parâmetros espirométricos interpretados individualmente[50,213,225]. No entanto, encontramos que o índice espirométrico apresentou maior sensibilidade com o GINAq, portanto, a presença de pelo menos uma alteração no índice espirométrico está associada à classificação como asma não controlada pelo GINAq.

Alguns autores destacaram que o VEF1 deve ser utilizado como fator de risco para o não controle da asma, sendo assim a não inclusão da espirometria como medida de avaliação do controle da asma pode subestimar o risco futuro de exacerbações[2,214,226]. Schuler et al. avaliaram a concordância entre espirometria, ACT e ACQ em pacientes com asma no início e no final do tratamento, e concluíram que o VEF1 deve ser utilizado como fator de risco para o pior desfecho da asma[214].

Em muitos casos, as crianças são classificadas com asma controlada pelo GINAq ou pelo c-ACT, mas apresentam função pulmonar alterada, com presença de obstrução ou reversibilidade das vias aéreas[50,213,225]. Ao avaliar os parâmetros da espirometria, observamos concordância moderada entre VEF1 e FEF25-75%, sendo que Green et al. também avaliaram a concordância entre variáveis espirométricas de crianças e adolescentes com asma, e encontraram uma concordância fraca entre esses dois parâmetros[213].

O FEF25-75% está relacionado com o comprometimento das pequenas vias aéreas, sendo que alguns autores relatam que a presença de valores alterados está associada ao pior controle da asma, aumento da gravidade da doença, presença de exacerbações, maior morbidade e uso de corticóide sistêmico[126,227-229]. Em contraste, outro estudo relatou que o FEF25-75% não é um bom parâmetro para ser utilizado na avaliação da espirometria em crianças e adultos[230].

Embora não haja recomendações nas diretrizes atuais sobre a utilização do FEF 25-75% para o diagnóstico e tratamento da asma, alguns autores sugerem a utilização deste parâmetro em associação com o VEF1 e o VEF1/CVF na avaliação de crianças e adolescentes com asma, uma vez que pode fornecer informações importantes sobre possíveis alterações e presença de hiperresponsividade em pequenas vias aéreas [231,232].

O manejo ideal da asma deveria incluir a avaliação da história dos sintomas, função pulmonar e cardiorrespiratória, capacidade aeróbica e biomarcadores inflamatórios, mas infelizmente nem todas essas ferramentas estão disponíveis nos centros de referência para seguimento de pacientes com asma[31]. Neste caso, a aplicação de questionários como o GINAq e o ACT são consideradas boas medidas, uma vez que são ferramentas simples, padronizadas, de fácil aplicabilidade e que não necessitam de equipamentos específicos[217].

No entanto, ressalta-se que independentemente da ferramenta utilizada, deve-se realizar uma avaliação adequada e com cautela por profissionais qualificados, com o objetivo de evitar a utilização indiscriminada de medicamentos e de subestimar ou superestimar a gravidade da asma[71].

6.5 Considerações finais

Este estudo refere-se à uma coorte de crianças e adolescentes com asma, na qual foram avaliadas características clínicas, funcionais, inflamatórias e qualidade de vida e relacionadas com o nível de controle e gravidade da doença.

Ao final do estudo, a proporção de pacientes com asma não controlada diminuiu, e também foi possível a identificação de fatores preditivos para o desfecho de asma não

controlada, assim como a observação da concordância entre ferramentas clínicas e funcionais.

Como limitação deste estudo, podemos citar a perda de seguimento dos pacientes desde a primeira avaliação, no entanto, observamos que 73,3% dos pacientes que abandonaram o tratamento foram classificados com asma controlada na última avaliação.

Apesar dos baixos valores de citocinas medidos no escarro e soro pelo método CBA, o estudo foi capaz de detectar diferenças na IL-13, uma citocina associada à resposta TH2. Ressaltamos que todo o procedimento laboratorial de preparação, processamento e análise das amostras foi realizado por pessoal capacitado com total experiência na técnica utilizada. Portanto, mais estudos devem ser realizados para melhorar a compreensão do papel da IL-13 na asma e outras doenças respiratórias e sobre sua relação com outras citocinas.

7- CONCLUSÃO

No presente trabalho, concluímos que após a avaliação de uma coorte prospectiva de crianças e adolescentes com asma, foi possível identificar fatores preditivos relacionados à asma não controlada, assim como características clínicas, funcionais e inflamatórias associadas à asma não controlada e grave, informação esta que poderá auxiliar no manejo adequado da doença.

Na comparação do início do estudo e após seis meses de seguimento, as crianças apresentaram melhora do nível de controle da asma e da qualidade de vida. Ao final dos 18 meses, foi observado melhora do nível do controle da asma, do intervalo desde a última crise e da capacidade funcional ao exercício avaliada pelo TC6.

Crianças e adolescentes com asma controlada apresentaram melhor qualidade de vida, menor comprometimento cardiorrespiratório, número de idas no pronto-socorro no último ano e dosagem de eosinófilos no sangue, e maior renda per capita quando comparados ao grupo com asma não controlada.

Pacientes com asma grave apresentaram maior número de idas ao pronto-socorro, menores valores de VEF1/CVF e FEF25-75% e pior qualidade de vida no domínio sintomas quando comparado ao grupo com asma leve e moderada.

Na coleta do escarro induzido, foi observada taxa de sucesso de 74,64%, ausência de alterações significativas na classificação do perfil citológico em um período de 6 meses e presença de correlação positiva dos eosinófilos no escarro com variação da dispneia no TC6.

Na análise dos eosinófilos no sangue, foi observada correlação positiva com o número de crises no último ano, dosagem de IgE total, resposta ao broncodilatador no VEF1 e FEF25-75% e correlação negativa com VEF1, VEF1/CVF e FEF25-75%.

A dosagem da maioria das citocinas apresentou valores baixos ou indetectáveis nas amostras de soro e escarro de crianças e adolescentes com asma grave não controlada, no entanto, observou-se diferença significativa na dosagem sérica de IL13 entre a primeira e segunda avaliação, porém sem correlação com a clínica.

Não foi observada concordância entre o perfil eosinofílico do escarro e do soro das crianças e adolescentes do estudo.

Foram considerados fatores preditivos para o desfecho de “asma não controlada”, rinite como comorbidade associada, resposta ao broncodilatador no VEF1, comprometimento no domínio sintomas da qualidade de vida, sedentarismo, falha ao completar o TC6 e classificação como asma não controlada na primeira avaliação.

Dentre as ferramentas de avaliação do nível de controle da asma, o GINAq foi a medida que identificou mais pacientes com asma não controlada e apresentou concordância moderada com o ACT. Na avaliação espirométrica, o índice espirométrico não apresentou concordância com o GINAq e o ACT, no entanto, apresentou sensibilidade de 72,6% com o GINAq.

8- REFERÊNCIAS

1- Global Initiative for Asthma – GINA [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018.

2- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2012;38(1):1-46.

3- Chang C. The pediatric asthmatic. From: Bronchial Asthma: A Guide for Practical Understanding and Treatment, 2011.

4- Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). Lancet. 2017;390(10098):935-45.

5- Ministério da saúde do Brasil [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS. Asma atinge 6,4 milhões de brasileiros – Brasil, 2015.

6- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC – Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Braziliam children and adolescents identified by the Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. J Pediatr. 2006;82(5):341-6.

7- Wehrmeister FC, Menezes AM, Cascaes AM, Martínez-Mesa J, Barros AJ. Time trend of asthma in children and adolescents in Brazil, 1998-2008. Rev Saude Publica. 2012;46(2):242-9.

8- Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS. Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil, 2011.

9- Cardoso TA, Roncada C, Silva ER, 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.

10- Prietsch SO, Zhang L, Catharino AR, Vauchinski L, Rodrigues FE. Asthma mortality among Brazilian children up to 19 years old between 1980 and 2007. J Pediatr (Rio J). 2012;88(5):384-8.

11- Graudenz GS, Carneiro DP, Vieira RP. Tendências da mortalidade da asma nas faixas etárias de 0 a 4 anos e 5 a 34 anos no Brasil. J Bras Pneumol. 2017;43(1):24-31.

12- Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;(1)2-6.

13- National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). 2007. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm.

14- Maslan J, Mims JW. Pathophysiology, demographics, and health care costs. Otolaryngol Clin North Am. 2014;47(1):13-22.

15- Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Calabrese C, Terracciano C, et al. Cellular Mechanisms Underlying Eosinophilic and Neutrophilic Airway Inflammation in Asthma. Mediat Inflamm. 2015;1-8.

16- Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. Clin Sci (Lond). 2017;131(13):1541-58.

17- Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(5):425-37.

18- Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. Nature Review Immunol. 2015;15:271-82.

19- Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Passalacqua G, Canonica GW. A critical evaluation of anti-il-13 and anti-il-4 strategies in severe asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2016;170(2):122-31.

20- Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:1-127.

21- Parulekar AD, Kao CC, Diamant Z, Hanania NA. Targeting the interleukin-4 and interleukin-13 pathways in severe asthma: current knowledge and future needs. Curr Opin Pulm Med. 2018;24(1):50-5.

22- Morsch ALBC, Amorim MM, Barbieri A, Santoro IL, Fernandes ALG. Influência da técnica de pressão expiratória positiva oscilante e da técnica de expiração forçada na contagem de células e quantidade de escarro induzido em portadores de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica. J Bras Pneumol. 2008;34(12):1026-32.

23- Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. Chest. 2010;138(2):18-24.

24- Wood L, Scott H, Garg M, Gibson P. Innate immune mechanisms linking non-esterified fatty acids and respiratory disease. Prog Lipid Res. 2009;48:27-43.

25- Zhang YL, Luan B, Wang XF, Qiao JY, Song L, Lei RR, et al. Peripheral blood MDSCs, IL-10 and IL-12 in children with asthma and their importance in asthma development. PLoS One 2013;8(5):63775.

26- Cui AH, Zhao J, Liu SX, Hao YS. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. Medicine (Baltimore). 2017;96(12):6265.

27- Chesné J, Braza F, Mahay G, Brouard S, Aronica M, Magnan A. IL-17 in severe asthma. Where do we stand? Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(10):1094-101.

28- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69(3):89-95.

29- Wan XC, Woodruff PG. Biomarkers in severe asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36(3):547-57.

30- James A, Hedlin G. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children. Curr Treat Options Allergy. 2016;3:439-52.

31- Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Eze JN. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease. J Asthma Allergy. 2018;15(11):11-8.

32- Kim H, Ellis AK, Fischer D, Noseworthy M, Olivenstein R, Chapman KR, et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. Allergy Asthma Clin Immunol. 2017;13:48.

33- Sánchez-García S, Menab AH, Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. Eur Clin Respir J. 2017;4.

34- Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. Asthma Res Pract. 2018;4:10.

35- Eguiluz-Gracia I, Tay TR, Hew M, Escribese MM, Barber D, O'Hehir RE, et al. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. Allergy. 2018;73(12):2290-305.

36- Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016;4:549-56.

37- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016;388:2115-27.

38- Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. Chest. 2016;150:789-98.

39- Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2018;378:2486-96.

40- Akiki Z, Rava M, Diaz Gil O, Pin I, le Moual N, Siroux V, et al. Serum cytokine profiles as predictors of asthma control in adults from the EGEA study. Respir Med. 2017;125:57-64.

41- Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanović R, Maestrelli P, et al. Sputum induction. Eur Resp J. 2002;20(37):3-8.

42- Forton J. Induced sputum in young healthy children with cystic fibrosis. Paediatr Respir Reviews. 2015;16:6-8.

43- Jochmann A, Artusio L, Robson K, Nagakumar P, Collins N, Fleming L, et al. Infection and inflammation in induced sputum from preschool children with chronic airway diseases. Pediatr Pulmol. 2016:51(8):778-86.

44- Pin I, Gibson PG, Kolendowicz, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. Thorax. 1992;47:25-9.

45- Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiads A, Evans S, Morris MM, Squillace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:308-17.

46- Russell RJ, Brightling C. Pathogenesis of asthma: implications for precision medicine. Clin Sci (Lond). 2017;131(14):1723-35.

47- Ayuk AC, Uwaezuoke SN, Ndukwu CI, Ndu IK, Iloh KK, Okoli CV. Spirometry in asthma care: a review of the trends and challenges in pediatric practice. Clin Med Insights Pediatr. 2017;11:1-6.

48- Gallucci M, Carbonara P, Pacilli AMG, di Palmo E, Ricci G, Nava S. Use of symptoms scores, spirometry, and other pulmonary function testing for asthma monitoring. Front Pediatr. 2019;7:54-66.

49- National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: Diagnosis, Monitoring and Chronic Asthma Management. (2017). Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng80

50- Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PLP, Carlsen KH, Eber E, Frischer T, et al. Monitoring asthma in children. Task Force Report. ERS Statement. ERJ Express. 2015. Eur Respir J. 2015;45:906-25.

51- Mulholland A, Ainsworth A, Pillarisetti N. Tools in asthma evaluation and management: when and how to use them? Indian J Pediatr. 2018;85(8):651-7.

52- Salviano LDDS, Taglia-Ferre KD, Lisboa S, Costa ACCD, Campos HDS, March MFP. Association between fraction of exhaled nitric oxide and spirometry data and clinical control of asthma in children and adolescents. Rev Paul Pediatr. 2018;36(1):8.

53- Lee MS, Kao JK, Lee CH, Tsao LY, Chiu HY, Tseng YC, et al. Correlations between pulmonary function and childhood asthma control test results in 5-11-year-old children with asthma. Pediatr Neonatol. 2014;55(3):218-24.

54- Eke-Gungor H, Sahiner UM, Torun AY. Spirometry in children with asthma and/or allergic rhinitis: comparison of FEF25-75% with the standard measures. Minerva Pediatr. 2019;71(2):103-9.

55- Moeller A, Carlsen KH, Sly PD, Baraldi E, Piacentini G, Pavord I, et al. ERS Task Force Monitoring Asthma in Children. Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. Eur Respir Rev. 2015;24(136):204-15.

56- Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, et al. German Society for Allergology and Clinical Immunology. Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology. Pneumologie. 2011;65(8):484-95

57- Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. Clin Transl Allergy. 2013;3:3-13.

58- Arroyave WD, Rabito FA, Carlson JC, Sever ML, Lefante J. Asthma severity, not asthma control, is worse in atopic compared with nonatopic adolescents with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;116(1):18-25.

59- Aydogan M, Ozen A, Akkoc T, Eifan AO, Aktas E, Deniz G, et al. Risk factors for persistence of asthma in children: 10-year follow-up. J Asthma. 2013;50(9):938-44.

60- Schou Nielsen J, Meteran H, Ulrik CS, Porsbjerg C, Backer V. Natural history of skin prick test reactivity: A 20-year prospective study of a random population sample of children and adolescents. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(2):184-8.

61- Wang Y, Zhang X, Wang C, Li MR, Li CC, Li YC. Results of skin prick test in 908 children with asthma. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2009;11(7):559-61.

62- Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. Eur Respir J 2015;1-18.

63- Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, Júnior ADO, Cruz AA. Validação do teste de controle da asma em português para uso no Brasil. J Bras Pneumol. 2010;36(2):159-66.

64- Leite M, Ponte EV, Petroni J, D`Oliveira-Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the Asthma Control Questionnaire validated for use in Brazil. J Bras Pneumol. 2008;34(10):756-63.

65- Tavares MGS, Pizzichini MMM, Steidle LJM, Nazário NO, Rocha CC, Perraro MC, et al. The Asthma Control Scoring System: Translation and cross-cultural adaptation for use in Brazil. J Bras Pneumol. 2010;36(6):683-92.

66- Carlsen KCL, Pijnenburg MW, ERS Task Force Monitoring Asthma in Children. Monitoring asthma in childhood. Eur Respir Rev. 2015;24:178-86.

67- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:926-38.

68- Lang DM. Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. Allergy Asthma Proc. 2015;36(6):418-24.

69- Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children-a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. Pediatr Pulmonol. 2019;54(6):778-87.

70- Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:115-21.

71- Bush A, Fleming L, Saglani S. Severe asthma in children. Respirology. 2017;22(5):886-97.

72- Bozzetto S, Carraro S, Zanconato S, Baraldi E. Severe asthma in childhood: diagnostic and management challenges. Curr Opin Pulm Med. 2015;21(1):16-21.

73- Pike KC, Levy ML, Moreiras J, Fleming L. Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines. Arch Dis Child. 2018;103(4):392-7.

74- Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. It's the adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children)!. Eur Respir J. 2014;43:783-91.

75- Basharat S, 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 Assoc. 2018;68(5):725-8.

76- Sabate E. Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003:3.

77- Morton RW, Everard ML, Elphick HE. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room. Arch Dis Child. 2014;99(10):949-53.

78- Santer M, Ring N, Yardley L, Geraghty AWA, Wyke S. Treatment non-adherence in pediatric long-term medical conditions: systematic review and synthesis of qualitative studies of caregivers' views. BMC Pediatrics. 2014;14:63.

79- Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, Ligon CB, Herma EJ, Ferdinands JM, et al. Task Force on Community Preventive Services. Effectiveness of Home-Based, Multi-Trigger, Multicomponent Interventions with an Environmental Focus for Reducing Asthma Morbidity: A Community Guide Systematic Review. Am J Prev Med. 2011;41(2):5-32.

80- Livingstone MBE, Robson PJ, Wallace JMW, McKinley MC. How active are we? Levels of routine physical activity in children and adults. Proc Nutr Soc. 2003;62:681-701.

81- Shepard RJ. Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. Br J Sports Med. 2003;37:197-206.

82- Katzmarzyk PT, Baur LA, Blair SN, Lambert EV, Oppert JM, Riddoch C. Internacional Conference on physical activity and obesity in children: summary statement and recommendations. Int J Ped Obes. 2008;3:3-21.

83- Caspersen CJ, Powell KE, Chrisrenson GM. Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Report 1985;100(2):172-9.

84- Lucas SR, Platts-Mills TAE. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(5):928-34.

85- Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. Eur Respir J. 2008;32:1570-5.

86- Pakhale S, Luks V, Burkett A, Turner L. Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: a systematic review. BMC Pulm Med. 2013;13:13-38.

87- Rowland TW, Freedson PS. Physical activity, fitness, and health in children: a close look. Pediatr 1994;93:669-72.

88- Matsunaga NY, Oliveira MS, Morcillo AM, Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Toro AADC. Physical activity and asthma control level in children and adolescents. Respirology. 2017;22(8):1643-8.

89- Westergren T, Berntsen S, Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Håland G, Fegran L, et al. Perceived exercise limitation in asthma: The role of disease severity, overweight, and physical activity in children. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28(1):86-92.

90- Chiang LC. Physical activity and physical self-concept: comparison between children with and without asthma, J Adv Nursing. 2006;54(6):653-662.

91- Ritz T, Rosenfield D, Steptoe A. Physical Activity, Lung Function, and Shortness of Breath in the Daily Life of Individuals With Asthma. Chest. 2010;138(4):913-8.

92- Nahas MV. Revisão de métodos para a determinação do nível de atividade física habitual em diversos grupos populacionais. Rev Bras Ativ Fis Saude. 1996;1(4):27-37.

93- Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. Ativ Fís Saúde 2001;6(2):5-18.

94- Amorim PRS, Faria RC, Byrne NM, Hills AP. Análise do questionário internacional de atividade física em adolescentes. Fit Perf J 2006;5(5):300-5.

95- The Whoqol Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995;41(10):1403-9.

96- Ricci G, Dondi A, Baldi E, Bendandi B, Giannetti A, Mais M. Use of the Italian version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in the daily practice: results of a prospective study. BMC Pediatr. 2009;9:30.

97- Souza PG, Sant'Anna CC, March MFBP. Qualidade de vida na asma pediátrica: revisão da literatura. Rev Paul Pediatr. 2011;29(4):640-4.

98- Sullivan PW, Ghushchyan V, Navaratnam P, Friedman HS, Kavati A, Ortiz B, et al. Indicators of poorly controlled asthma and health-related quality of life among school-age children in the United States. Allergy Asthma Proc. 2017;38(6):431-9.

99- Stelmach I, Podlecka D, Smejda K, Majak P, Jerzyn´ska J, Stelmach R, et al. Pediatric asthma caregiver's quality of life questionnaire is a useful tool for monitoring asthma in children. Qual Life Res. 2011.

100- Silva Cm, Barros L, Simões F. Health-related quality of life in paediatric asthma: children's and parent's perspectives. Phychol Health Med. 2014;14:1-15.

101- Roncada C, Dias CP, Goecks S, Cidade SE, Pitrez PM. Usefulness of the WHOQOL-BREF questionnaire in assessing the quality of life of parents of children with asthma. Rev Paul Pediatr. 2015;1-7.

102- Silva N, Carona C, Crespo C, Canavarro MC. Quality of life in pediatric asthma patients and their parents: a meta-analysis on 20 years of research. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2015;15(3):499-519.

103- Cano-Garcinuño A, Bercedo-Sanz A, Mora-Gandarillas I, Callén-Blecua MT, Castillo-Laita JA, Forns-Serrallonga D, et al. Association between quality of life in parents and components of asthma control in children. J Asthma. 2014;51(10):1089-95.

104- Roncada C, Mattiello R, Pitrez P, Sarria EE. Specific instruments to assess quality of life in children and adolescents with asthma. J Pediatr. 2013;89(3).

105- Sarria EE, Rosa RC, Fischer GB, Hirakata VN, Rocha NS, Mattiello R. Field-test validation of the Brazilian version of the Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. J Bras Pneumol. 2010;36:417-24.

106- Matsunaga NY, Ribeiro MA, Saad IA, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AA. Evaluation of quality of life according to asthma control and asthma severity in children and adolescents. J Bras Pneumol. 2015;41(6):502-8.

107- Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. World Allergy Organ J. 2017;10(1):28.

108- Furtado PR, Maciel ÁCC, Barbosa RRT, Silva AAMD, Freitas DA, Mendonça KMPP. Association between quality of life, severity of asthma, sleep disorders and exercise capacity in children with asthma: a cross-sectional study. Braz J Phys Ther. 2019;23(1):12-8.

109- Basso RP, Jamami M, Labadessa IG, Regueiro EMG, Pessoa BV, Oliveira-Jr AD, et al. Relationship between exercise capacity and quality of life in adolescents with asthma. J Bras Pneumol. 2013;39(2):121-7.

110- Sundbom F, Malinovschi A, Lindberg E, Alving K, Janson C. Effects of poor asthma control, insomnia, anxiety and depression on quality of life in young asthmatics. J Asthma. 2016;53(4):398-403.

111- Banjari M, Kano Y, Almadani S, Basakran A, Al-Hindi M, Alahmadi T. The relation between asthma control and quality of life in children. Int J Pediatr. 2018:1-6.

112- Costa DD, Pitrez PM, Barroso NF, Roncada C. Asthma control in the quality of life levels of asthmatic patients' caregivers: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. J Pediatr (Rio J). 2019.

113- Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17(2):99-103.

114- Alzahrani YA, Becker EA. Asthma control assessment tools. Respir Care. 2016;61(1):106-16.

115- Hamelmann E, Szefler SJ, Lau S. Severe asthma in children and adolescents. Allergy. 2019.

116- Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Hirakata VN, Maldonado M, et al. Prevalência e gravidade da asma em adolescentes e sua relação com índice de massa corporal. J Pediatr (Rio J). 2005;81:305-9.

117- Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de orientação sobre avaliaçãi nutricional da criança e do adolescente [homepage on internet]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/MANUAL-AVAL-NUTR2009.pdf

118- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):59-65.

119- Thomas M, Kayb S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JRC, Hillyer EV, et al. The Asthma Control TestTM (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. Prim Care Respir J. 2009;18(1):1-49.

120- Dreborg S. Skin tests used in type I allergy testing – Position paper. Sub-Committee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 1989;44(10):1-59.

121- Motta AA, Kalil J, Barros MT. Cutaneous tests. Rev. Bras. Alerg. Imunopatol. 2005;28: 73-83.

122- Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. Childhood asthma-predictive phenotype. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(6):664-70.

123- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, el al. Series "ATS/ERS Task Force: standardisation of lung function testing" Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319-338.

124- Coates AL, Grahan BL, McFadden RG, McParland C, Moosa D, Provencher S, et al. Spirometry in primary care. Can Resp J 2013;20(1):13-22.

125- Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and Standards. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1971.

126- Pereira, CAC. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar - Espirometria. J Bras Pneumol 2002;28(3):1-82.

127- Craig CL. International physical activity questionnaire: 12 country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc 2003;35:1381-95.

128- IPAQ. Internacional Physical Activity Questionnaire. Comitê executivo. In: http://www.ipaq.ki.se

129- American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:111-7.

130- Clark CJ, Cochrane LM. Assessment of work performance in asthma for determination of cardiorespiratory fitness and training capacity. Thorax. 1988;43(10):745-9.

131- Priesnitz CV, Rodrigues CH, StumpfCda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference values for the 6 minute walk test in healthy children age 6-12. Pediatr Pulmonol. 2009;44(12):1174-9.

132- Iwama AM, Andrade GN, Shima P, Tanni Se, Godoy I, Dourado VZ. The six minute walk test and body weight walk distance product in healthy brazilian subjects. Bras J Med Biol Res. 2009;42(11):1080-5.

133- Juniper EF. How important is quality of life in pediatric asthma? Pediatr Pulm. 1997;15:17-21.

134- Scala CSKL, Naspitz CK, Solé D. Adaptation and validationof the pediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ) in Brazilian asthmatic children and adolescents. J Pediatr. 2005;81(1):54-60.

135- Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJH, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. Eur Respir J. 2007;29:56-63.

136- Pizzichini E, Pizzichini M, Efthimiadis A, Hargreave F, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. Eur Respir J. 1996;9:1174-80.

137- Gibson PG1, Grootendor DC, Henry RL, Pin I, Rytila PH, Wark P, Wilson N, Djukanović R. Sputum induction in children. Eur Respir J Suppl. 2002;37:44-6.

138- Paggiaro PL1, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanović R, Maestrelli P, Sterk PJ. Sputum induction. Eur Respir J Suppl. 2002;37:3-8.

139- Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. Eur Respir J Suppl. 2002;37:9-18.

140- Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, Pizzichini MM, Pizzichini E, Ronchi C, Van Overvel F, Djukanović R. Eur Respir J Suppl. 2002;37:19-23.

141- Pavord ID, Sterk PJ, Hargreave FE, Kips JC, Inman MD, Louis R, Pizzichini MM, Bel EH, Pin I, Grootendorst DC, Parameswaran K, Djukanović R. Clinical applications of assessment of airway inflammation using induced sputum. Eur Respir J Suppl. 2002;37:40-3.

142- Vignola AM, Rennar SI, Hargreave FE, Fah JV, Bonsignore MR, Djukanović R, Sterk PJ. Standardised methodology of sputum induction and processing. Future directions. Eur Respir J Suppl. 2002;37:51-5.

143- De Boeck K, Vermeulen F, Vreys M, Moens M, Proesmans M. Airway clearance techniques to treat acute respiratory disorders in previously healthy children: where is the evidence? Eur J Pediatr. 2008;167:607-12.

144- Gosselink R. Physiotherapy in respiratory disease. Breathe. 2006;3(1):31-9.

145- Falcai A, Neto AC. Fatores genéticos, exposição ambiental, mecanismos imunológicos e o desenvolvimento da sibilância e da asma na infância [Tese de Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo,2010.

146- Grotta MB, Ribeiro JD, Antunes E. Efeito da obesidade na atividade eosinofílica em crianças e adolescentes asmáticos atópicos [Tese de Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2011.

147- Kopel LS, Phipatanakul W, Gaffin JM. Social disadvantage and asthma control in children. Paediatr Respir Rev. 2014;15(3):256-62.

148- Rodríguez EM, Kumar H, Alba-Suarez J, Sánchez-Johnsen L. Parental coping, depressive symptoms, and children's asthma control and school attendance in low-income, racially, and ethnically diverse urban families. J Asthma. 2017;54(8):833-41.

149- Schatz M. Predictors of asthma control: what can we modify? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12(3):263-8.

150- Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(4):1030-41.

151- Mendes AP, Zhang L, Prietsch SO, Franco OS, Gonzáles KP, Fabris AG, et al. Factors associated with asthma severity in children: a case-control study. J Asthma. 2011;48(3):235-40.

152- Luo G, Stone BL, Fassl B, Maloney CG, Gesteland PH, Yerram SR, et al. Predicting asthma control deterioration in children. BMC Med Inform Decis Mak. 2015;15:84.

153- Nath JB, Hsia RY. Children's emergency department use for asthma, 2001-2010. Acad Pediatr. 2015;15(2):225-30.

154- Franklin JM, Grunwell JR, Bruce AC, Smith RC, Fitzpatrick AM. Predictors of emergency department use in children with persistent asthma in

metropolitan Atlanta, Georgia. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(2):129-36.

155- de Andrade WC, Lasmar LM, Ricci de A, Camargos PA, Cruz ÁA. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. BMC Pulm Med. 2015;15:36.

156- Queiroz MVNP, Alvim CG, Cruz ÁA, Lasmar LMLBF. Lung function in severe pediatric asthma: a longitudinal study in children and adolescents in Brazil. Clin Transl Allergy. 2017;7:48.

157- Calogero C, Fenu G, Lombardi E. Measuring airway obstruction in severe asthma in children. Front Pediatr. 2018;6:189.

158- Chipps BE, Corren J, Israel E, Katial R, Lang DM, Panettieri-Jr. RA, et al. Practical recommendations for a sustained step-up in asthma therapy for poorly controlled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;118:133-42.

159- Chipps BE, Parikh NG, Maharaj SK. Severe asthma in children. Curr Allergy Asthma Rep. 2017:17(4)-21.

160- Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respir Med. 2015;3(11):849-58.

161- Lima-Matos A, Ponte EV, de Jesus JPV, Almeida PCA, Lima VB, Kwon N, et al. Eosinophilic asthma, according to a blood eosinophil criterion, is associated with disease severity and lack of control among underprivileged urban Brazilians. Respir Med. 2018;145:95-100.

162- Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, Lidegran M, James A, Ono J, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. Pediatr Allergy Immunol. 2015;26:772-9.

163- Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. Allergy. 2013;68(3):402-6.

164- Fainardi V, Saglani S. The need to differentiate between adults and children when treating severe asthma. Expert Rev Respir Med. 2015;9(4):419-28.

165- Araújo L, Moreira A, Palmares C, Beltrão M, Fonseca J, Delgado L. Induced sputum in children: success determinants, safety, and cell profiles. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21(3):216-21.

166- Eller MCN, Vergani KP, Saraiva-Romanholo BM, Antonangelo L, Leone C, Rodrigues JC. Can inflammatory markers in induced sputum be used to detect phenotypes and endotypes of pediatric severe therapy-resistant asthma? Pediatr Pulmonol. 2018;53(9):1208-17.

167- Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, Souza RG, Vargas MHM, et al. Características clínicas de crianças e adolescentes brasileiros com asma grave resistente a terapia. J Bras Pneumol. 2015;41(4):343-50.

168- Kansal P, Nandan D, Agarwal S, Patharia N, Arya N. Correlation of induced sputum eosinophil levels with clinical parameters in mild and moderate persistent asthma in children aged 7-18 years. J Asthma. 2018;55(4):385-90.

169- Vizmanos-Lamotte G, Moreno-Galdó A, Muñoz X, Gómez-Ollés S, Gartner S, Cruz MJ. Induced sputum cell count and cytokine profile in atopic and non-atopic children with asthma. Peditr Pulmonol. 2013;48(11):1062-9.

170- Castro-Rodriguez JA, Saglani S, Rodriguez-Martinez CE, Oyarzun MA, Fleming L, Bush A. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: A systematic review. Pediatr Pulmonol. 2018;53(6):824-35.

171- Kumar RM, Pajanivel R, Koteeswaran G, Menon SK, Charles PM. Correlation of total serum immunoglobulin E level, sputum, and peripheral eosinophil count in assessing the clinical severity in bronchial asthma. Lung India. 2017;34(3):256-61.

172- Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. Eur Respir J. 2014;44(1):97-108.

173- Lee YC, Lee KH, Lee HB, Rhee WK. Serum levels of interleukins (IL)-4, IL-5, IL-13, and Interferon-c in acute asthma. J Asthma. 2001;38(8):665-71.

174- Davoodi P, Mahesh PA, Holla AD, Vijayakumar GS, Jayaraj BS, Chandrashekara S, Ramachandra NB. Serum levels of interleukin-13 and interferon-gamma from adult patients with asthma in Mysore. Cytokine. 2012;60(2):431-7.

175- Al-Quraishi GMS. Serum levels of total IgE, IL-12, IL-13 and IL-18 in children patients with asthma. Iraqi J Pharm Sci. 2013;22(1):110-4.

176- Saha SK, Berry MA, Parker D, Siddiqui S, Morgan A, May R, et al. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(3):685-91.

177- Brightling CE1, Saha S, Hollins F. Interleukin-13: prospects for new treatments. Clin Exp Allergy. 2010;40(1):42-9.

178- Lipworth B, Jabbal S, Kuo CR. Anti-interleukin 13 for asthma: stick or twist? Lancet Respir Med. 2018;6(9):46-7.

179- Pope SM, Brandt EB, Mishra A, Hogan SP, Zimmermann N, Matthaei KI, Foster PS, Rothenberg ME. IL-13 induces eosinophil recruitment into the lung by an IL-5- and eotaxin-dependent mechanism. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(4):594-601.

180- Nakamura Y, Sugano A, Ohta M, Takaoka Y. Docking analysis and the possibility of prediction efficacy for an anti-IL-13 biopharmaceutical treatment with tralokinumab and lebrikizumab for bronchial asthma. PLoS One. 2017;12(11): e0188407.

181- Proboszcz M, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Górska K, Krenke R. A comparative study of sTREM-1, IL-6 and IL-13 concentration in

bronchoalveolar lavage fluid in asthma and COPD: A preliminary study. Adv Clin Exp Med. 2017;26(2):231-6.

182- Wong CK, Ho CY, Ko FWS, Chan CH, Ho AS, Hui DS, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-8 and IL-12) and Th cytokines (IFN-γ, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. Clin Exp Immunol. 2001;125:177-83.

183- Tran TN, Khatry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113(1):19-24.

184- Seys SF, Grabowski M, Adriaensen W, Decraene A, Dilissen E, Vanoirbeek JA, et al. Sputum cytokine mapping reveals an 'IL-5, IL-17A, IL-25-high' pattern associated with poorly controlled asthma. Clin Experiment Allergy. 2013;(43):1009-17.

185- Paro-Heitor ML, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Okay TS, Rodrigues JC. Exhaled nitric oxide for monitoring childhood asthma inflammation compared to sputum analysis, serum interleukins and pulmonary function. Pediatr Pulmonol. 2008;43(2):134-41.

186- Saglani S, Lloyd CM. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. Eur Respir J. 2015;46(6):1796-804.

187- Chiron R, Vachier I, Khanbabaee G, Molinari N, Varrin M, Godard P, et al. Impact of rhinitis on asthma control in children: association with FeNO. J Asthma. 2010;47(6):604-8.

188- Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PLP. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. Thorax. 2012;67:582-7.

189- Di Cara G, Carelli A, Latini A, Panfili E, Bizzarri I, Ciprandi G, et al. Severity of allergic rhinitis and asthma development in children. World Allergy Org J. 2015;8(13):1-3.

190- Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, Furukawa M, Itazawa T, Odajima H, et al. Factors associated with asthma control in children: findings from a national Web-based survey. Pediatr Allergy Immunol. 2014;25(8):804-9.

191- Xiang L, Zhao J, Zheng Y, Liu H, Hong J, Bao Y, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in Chinese children: A cross-sectional observational study. J Asthma. 2016;53(7):699-706.

192- Lin J, Gao J, Lai K, Zhou X, He B, Zhou J, et al. The characteristic of asthma control among nasal diseases population: Results from a cross-sectional study. PLoS One. 2018;13(2):1-13.

193- Galant SP, Morphew T, Newcomb RL, Hioe K, Guijon O, Liao O. The relationship of the bronchodilator response phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. J Pediatr. 2011;158:953-9.

194- Hsu DP, Ocampo TF, DiGiovanni HA, Gil ER. Evaluation of interpretation strategies and substantial bronchodilator response in pediatric patients with normal baseline spirometry. Respir Care. 2013;58(5):785-9.

195- Heffler E, Crimi C, Campisi R, Sichili S, Nicolosi G, Porto M, et al. Bronchodilator response as a marker of poor asthma control. Respir Med. 2016;112:45-50.

196- Al-Gewely MS, El-Hosseiny M, Elezz NFA, El-Ghoneimy DH, Hassan AM. Health- quality of life in related childhood bronchial asthma. Egypt J Pediatr Allergy Immunol. 2013;11(2)83-93.

197- Abdel-Hai R, Taher E, Fattah MA. Assessing validity of the adapted Arabic Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire among Egyptian children with asthma. East Mediterr Health J. 2010;16(3):274-80.

198- Karadeniz P, Özdoğan Ş, Ayyıldız-Emecen D, Öncül Ü. Asthma control test and pediatric asthma quality of life questionnaire association in children with poor asthma control. Turk J Pediatr. 2016;58(5):464-72.

199- Hsiao HW, Wu CC, Lin MC, Wang CC, Chen VC, Hsiao HP, et al. Comprehensive risk factors, asthma control, and life quality pathways in adults with asthma: A structural equation modeling analysis. Allergy Asthma Proc. 2016;37(3):31-40.

200- Luskin AT, Chipps BE, Rasouliyan L, Miller DP, Haselkorn T, Dorenbaum A. Impact of asthma exacerbations and asthma triggers on asthma-related quality of life in patients with severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(5):544-52.

201- Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A systematic review of associations of physical activity and sedentary time with asthma outcomes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(6):1968-81.

202- Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, Powell H, McDonald VM. Physical activity and exercise capacity in severe asthma: key clinical associations. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(3):814-22.

203- Lochte L, Nielsen KG, Petersen PE, Platts-Mills TA. Childhood asthma and physical activity: a systematic review with meta-analysis and graphic appraisal tool for epidemiology assessment. BMC Pediatr. 2016;16:50.

204- Berntsen S. Physical Activity in Childhood Asthma: Friend or Foe? Am J Lifestyle Med. 2010;5(1):33-9.

205- Morales-Blanhir JE, Vidal CDP, Romero MJR, Castro MMG, Villegas AL, Zamboni M. Six-minute walk test: a valuable tool for assessing pulmonary impairment. J Bras Pneumol. 2011;37(1):110-7.

206- Basso RP, Jamami M, Pessoa BV, Labadessa IG, Regueiro EM, Di Lorenzo VA. Assessment of exercise capacity among asthmatic and healthy adolescents. Rev Bras Fisioter. 2010;14(3):252-8.

207- Andrade LB, Silva DA, Salgado TL, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Britto MC. Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe

asthma with reference values for healthy children. J Pediatr (Rio J). 2014;90(3):250-7.

208- González-Díaz SN, Partida-Ortega AB, Macías-Weinmann A, Arias-Cruz A, Galindo-Rodríguez G, Hernández-Robles M, et al. Evaluación de la capacidad funcional mediante prueba de marcha de 6 minutos en niños con asma. Rev Alerg Mex. 2017;64(4):415-29.

209- Pereira LF, Mancuzo EV, Rezende CF, Côrrea Rde A. Six-minute walk test and respiratory muscle strength in patients with uncontrolled severe asthma: a pilot study. J Bras Pneumol. 2015;41(3):211-8.

210- Jenkins S, Cecins NM. Six-minute walk test in pulmonary rehabilitation: do all patients need a practice test? Respirology. 2010;15(8):1192-6.

211- Kirkby S, Rossetti A, Hayes D Jr, Allen E, Sheikh S, Kopp B, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in pediatric asthma. Pediatr Pulmonol. 2018;53(8):1014-7.

212- Waibel V, Ulmer H, Horak E. Assessing asthma control: symptom scores, GINA levels of asthma control, lung function, and exhaled nitric oxide. Pediatr Pulmonol. 2012;47(2):113-8.

213- Green RJ, Klein M, Becker P, Halkas A, Lewis H, Kitchin O, et al. Disagreement Among Common Measures of Asthma Control in Children. Chest. 2013;143(1):117-22.

214- Schuler M, Faller H, Wittmann M, Schultz K. Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire: factorial validity, reliability and correspondence in assessing status and change in asthma control. J Asthma. 2016;53(4):438-45.

215- Lee CC, Holder-Niles FF, Haynes L, Chan Yuen J, Rea CJ, Conroy K, et al. Associations between patient-reported outcome measures of asthma control and psychosocial symptoms. Clin Pediatr (Phila). 2018:1-6.

216- Leung TF, Ko FW, Sy HY, Wong E, Li CY, Yung E, et al. Identifying uncontrolled asthma in young children: clinical scores or objective variables? J Asthma. 2009;46(2):130-5.

217- O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, Ostlund O, Peterson S, Sears MR, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. Eur Respir J. 2010;36(2):269-76.

218- Przybyszowski M, Bochenek G. The role of questionnaires in the assessment of asthma control. Pneumonol Alergol Pol. 2015;83(3):220-8.

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

220- Vermeulen F, de Meulder I, Paesmans M, Muylle I, Bruyneel M, Ninane V. Asthma control measurement using five different questionnaires: a prospective study. Respir Med. 2013;107(9):1314-21.

221- Erkoçoğlu M, Akan A, Civelek E, Kan R, Azkur D, Kocabaş CN. Consistency of GINA criteria and childhood asthma control test on the determination of asthma control. Pediatr Allergy Immunol. 2012;23(1):34-9.

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

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

224- Melosini L, Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Costa F, et al. Asthma Control Test (ACT): comparison with clinical, functional, and biological markers of asthma control. J Asthma. 2012;49:3:317-23.

225- Uppala R, Kaenpugdee P, Srisutthikamol S, Teeratakulpisarn J. Assessment of small airway function and reversibility in symptom-controlled asthma in pediatric patients. Asian Pac J Allergy Immunol. 2018;37(1):25-9.

226- Dostaler SM, Olajos-Clow JG, Sands TW, Licskai CJ, Minard JP, Lougheed MD. Comparison of asthma control criteria: importance of spirometry. J Asthma. 2011;48(10):1069-75.

227- Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. J Asthma. 2012;49(6):586-92.

228- Siroux V, Boudier A, Dolgopoloff M, Chanoine S, Bousquet J, Gormand F, et al. Forced midexpiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2016; 37(6):1709-16.

229- Ciprandi G, Gallo F, Cirillo I. FEF25-75 and asthma in clinical practice. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2018;17(3):295-7.

230- Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF25–75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. Eur Respir J. 2014;43(4):1051-8

231- Piccioni P, Tassinari R, Carosso A, Carena C, Bugiani M, Bono R. Lung function changes from childhood to adolescence: a seven-year follow-up study. BMC Pulm Med. 2015;15:31.

232- Kong JK, Lee SH, Jung JY, Eom SY, Hahn YS. Clinical implications of the FEF25-75 variability in childhood asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(4):496-7.

9- APÊNDICES

9.1 Ficha de avaliação

Data da coleta:_____ HC:_____

Dados Gerais:

Nome:_____

Data de Nascimento:_____ Idade:_____

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Nome da mãe:_____

Nome do pai:_____

Endereço:_____

Bairro:_____ Cidade:_____

Telefone:_____ Celular:_____

Local: ( ) Zona Urbana ( ) Zona Rural

Outras informações:

Idade gestacional:_____ Peso ao nascimento:_____

Escolaridade Materna: _____ Etnia:_____

Renda familiar: _____ Pessoas na casa:_____

Aleitamento Materno ( ) Sim ( ) Não Exclusivo_____ Misto_____

Antecedentes pessoais:

Pneumonia ( ) Sim ( ) Não Quantidade_____

Rinite ( ) Sim ( ) Não

Sinusite ( ) Sim ( ) Não

Dermatite atópica ( ) Sim ( ) Não

Conjuntivite alérgica ( ) Sim ( ) Não

Alergia alimentar ( ) Sim ( ) Não

Bronquiolite ( ) Sim ( ) Não

Outros_____

Cirurgias ( ) Sim ( ) Não Quais:_____

Internações ( ) Sim ( ) Não Último ano:_____ Quantas total:_____

Idas ao PS ( ) Sim ( ) Não Último ano:_____ Quantas total:_____

Antecedentes familiares:

Asma ( ) Sim ( ) Não Quem_____

Rinite ( ) Sim ( ) Não Quem_____

Sinusite ( ) Sim ( ) Não Quem_____

Bronquiolite ( ) Sim ( ) Não Quem_____

Dermatite atópica ( ) Sim ( ) Não Quem_____

Alergia alimentar ( ) Sim ( ) Não Quem_____

Atopia familiar ( ) Sim ( ) Não

Tabagismo Cuidador ( ) Sim ( ) Não

Quem_____ Local_____ Quanto tempo_____

Maços/dia_____ Contato com a criança_____

Tabagismo Gestação ( ) Sim ( ) Não

Quem_____ Local_____ Quanto tempo_____

Maços/dia_____

História da Asma:

Controle ( ) Controlada ( ) Parcialmente Controlada ( ) Não Controlada

Gravidade ( ) Leve ( ) Moderada ( ) Grave

Diag Médico ( ) Controlada ( ) Parcialmente Controlada ( ) Não Controlada

Idade da primeira crise:_____

Data da última crise:_____

Média de quantas crises: Três meses_____ Ano_____

Fatores desencadeantes:_____

Sintomas durante a crise:_____

Medicação de Rotina e quantidade:_____

Medicação de Alívio e quantidade:_____

Observações_____

Adesão:

Quantas vezes você esqueceu de usar a medicação na última semana?_____

Quantas vezes você esqueceu de usar a medicação no último mês?_____

Você interrompe o uso da medicação na ausência dos sintomas?_____

Você interrompe o uso da medicação na presença de efeitos indesejáveis? _____

Controle Ambiental:

Poeira ( ) Sim ( )Não

Tapetes ( ) Sim ( )Não

Cortinas ( ) Sim ( )Não

Colchão encapado ( ) Sim ( )Não

Bichos de pelúcia ( ) Sim ( )Não

Animais de estimação ( ) Sim ( )Não

Tabagismo na família ( ) Sim ( )Não

Teste de Caminhada de 6 Minutos

TC6 - Durante	2 Minutos	4 Minutos	6 Minutos
FC (bpm)			
SpO2 (%)			
Borg dispnéia			
Borg fadiga			

TC6 - Repouso	Antes	Após 1 Minuto	Após 3 Minutos	Após 6 Minutos
FR (ipm)				
FC (bpm)				
SpO2 (%)				
PA (mmHg)				
Borg dispnéia				
Borg fadiga				

Distância percorrida:_____

Distância predita:_____

Prick Test

Alérgenos	Hiperemia	Pápula
Controle positivo		
Controle negativo		
Poeira Domiciliar		
Dermato Farinae		
Dermato Pteronyssinus		
Ácaros		
Fungos		
Pêlo Cachorro		
Pêlo Gato		
Barata (Blatella e Periplaneta)		

Índice de Massa Corporal

Peso (kg):_____

Altura (m):_____

IMC:_____

Percentil:_____

( ) Desnutrido

( ) Eutrófico

( ) Sobrepeso

( ) Obesidade

9.2 Termo de consentimento livre e esclarecido

Consentimento formal de participação no estudo intitulado **"CONTROLE DA ASMA E SUA CORRELAÇÃO COM ATIVIDADES FÍSICAS HABITUAIS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES"**

Eu,_____, (nome do responsável) portador do RG _____, e responsável pelo(a) menor _____ (nome da criança) com _____ anos de idade, residente na rua _____, bairro_____, localizado na cidade de _____, e telefone _____, autorizo a participação do(a) menor na pesquisa intitulada **"CONTROLE DA ASMA E SUA CORRELAÇÃO COM ATIVIDADES FÍSICAS HABITUAIS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES"** conduzida pela Ft. Natasha Yumi Matsunaga e sob orientação da Dra Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro, sendo este projeto para Tese de Doutorado da Faculdade de Ciências Médicas – FCM da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

A asma é uma doença caracterizada por chiado, falta de ar, sensação de aperto no peito e tosse. É muito comum na infância e é considerado um problema mundial. Atualmente é classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada.

Crianças e adolescentes realizam atividades físicas induzidas (exercícios físicos) e habituais (relacionadas ao movimento durante o dia-a-dia). Dependendo do nível de realização dessas atividades, pode-se classificar em ativo ou sedentário.

Objetivo do estudo:

Este trabalho tem como objetivo correlacionar e verificar se a realização de atividades físicas habituais pode influenciar no controle da asma de crianças e adolescentes.

Explicação dos procedimentos:

Estou ciente de que será realizada uma avaliação das atividades físicas habituais através da aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), com média de 10 questões, que deverão ser respondidos em aproximadamente 5 minutos.

A avaliação do controle da doença será através de dois questionários: Teste de Controle da Asma (ACT) e Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma (ACSS), com média de 5 questões cada, que deverão ser respondidos em aproximadamente 2 minutos cada.

E a qualidade de vida por um questionário: Questionário sobre Qualidade de Vida na Asma Pediátrica (PAQLQ), com 23 questões, que deverão ser respondidos em aproximadamente 10 minutos.

Para avaliar a função pulmonar, serão realizados os testes denominados espirometria, manovacuometria, capnografia volumétrica e oscilometria de impulso. Nos testes a criança ou adolescente deve respirar em um bocal acoplado a um aparelho, para a coleta de todos os valores necessários. Em alguns testes será necessário a respiração normal, e em outros será solicitados alguns comandos como puxar o ar normal e soltar com toda a força ou soltar o ar normal e puxar com a maior força possível.

No teste de caminhada de 6 minutos, a criança ou adolescente deve caminhar em uma pista, o mais rápido possível, sem correr durante 6 minutos, sendo monitorizado antes, durante a após a realização do exercício.

Também será medido a altura e o peso, e os valores serão colocados em uma fórmula para verificar se a criança ou adolescente está com o peso e altura dentro dos valores normais.

E por último serão coletadas amostras de sangue e de secreção através da associação de técnicas de fisioterapia, inalação e tosse. Além da utilização de um aparelho que irá avaliar as gases da respiração. Nas amostras serão analisadas substâncias que indicam presença ou não de inflamação, e a sua gravidade.

Os dados serão coletados em diversos momentos, sendo estes marcados de acordo com o retorno pré-agendado para a realização dos exames e consultas médicas de rotina no Laboratório de Fisiologia Pulmonar – LAFIP do Centro de Investigação em Pediatria - CIPED.

Potenciais riscos/incômodos e benefícios:

Fui informado (a) de que a realização dos testes apresenta risco mínimo para as crianças e adolescentes do estudo.

Porém, caso o seu filho se sentir cansado durante o teste de caminhada de 6 minutos, o mesmo será interrompido. E durante a coleta do sangue, há possibilidade de dor no local.

Durante todo o estudo as crianças e adolescentes serão acompanhados na realização de todos os testes de uma fisioterapeuta e uma médica pneumologista pediátrica.

Como benefício, a criança ou adolescente irá obter mais informações sobre a doença, que podem complementar e auxiliar no tratamento e controle da asma.

Coleta de materiais:

Estou ciente de que os materiais coletado do(a) menor, como o escarro e o sangue, serão utilizados somente para esta pesquisa. E que após o término da mesma, serão completamente descartados.

Liberdade de participação e sigilo de identidade:

Fui informada de que o estudo não trará nenhum risco previsto para a saúde do(a) menor, que a identidade dele(a) não será revelada. A minha participação neste estudo é voluntária e tenho o direito de interromper a participação do(a) menor a qualquer momento sem que isto incorra em qualquer penalidade ou prejuízo, mesmo após a assinatura do Termo de Consentimento e que isso não vai interferir em seu tratamento/atendimento habitual. E caso eu aceite ou não participar do estudo, não sofrerei qualquer alteração no tratamento.

Despesas:

Estou ciente de que não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Por fim, eu discuti sobre todas as dúvidas em relação ao estudo com a pesquisadora, e caso apareçam questões durante qualquer momento da pesquisa, as mesmas serão respondidas. Estou de acordo com a minha participação no estudo de livre e espontânea vontade e entendo a relevância dele. Também alego que estou recebendo uma cópia deste termo de consentimento com a explicação da pesquisa e dados dos pesquisadores e comitê de ética em pesquisa.

Para questões relacionadas a este estudo, contate:
Pesquisadora: Ft. Natasha Yumi Matsunaga – (19) 98284-4759
Orientadora: Profª Dra. Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro - (19) 3521-7646

_____ _____

Assinatura do responsável legal Nome por extenso

_____ _____

Assinatura do pesquisador Nome por extenso

Campinas,..... de .....de.....

Em caso de dúvida em relação a esse documento, reclamações ou denúncias sobre a condução ética do estudo, você pode entrar em contato com o Comitê Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 – CEP 13083-887 Campinas – SP. Fone (019) 3521-8936 ou 3521-7187 e-mail: cep@fcm.unicamp.br

10- ANEXOS

10.1 Asthma Control Test (ACT)

1) Durante o último mês, com que frequência sua asma impediu você de fazer coisas no trabalho, na escola ou em casa?

a) O tempo todo
b) Quase o tempo todo
c) Algumas vezes
d) De vez em quando
e) Nunca

2) Durante o último mês, com que frequência você teve falta de ar?

a) Mais de uma vez por dia
b) Uma vez por dia
c) 3 a 6 vezes por semana
d) Uma ou duas vezes por semana
e) Nunca

3) Durante o último mês, com que frequência seus sintomas de asma (tosse, falta de ar, chiado, aperto ou dor no peito) acordaram você durante a noite ou de manhã mais cedo do que de costume?

a) 4 ou mais noites por semana
b) 2 ou 3 noites por semana
c) Uma vez por semana
d) Uma ou duas vezes
e) Nunca

4) Durante o último mês, com que frequência você usou sua medicação de alívio como o inalador ou seu nebulizador (exemplo: Salbutamol ou Fenoterol)?

a) 3 ou mais vezes por dia
b) 1 ou 2 vezes por dia
c) 2 ou 3 vezes por semana
d) Uma vez por semana ou menos
e) Nunca

5) Como você avaliaria o controle da sua asma durante o último mês?

a) Não controlada
b) Mal controlada
c) Um pouco controlada
d) Bem controlada
e) Totalmente controlada

10.2 International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)

Nome:_____ Data: ___/ ___ / ___

Idade : ____ Sexo: F ( ) M ( )

De forma geral sua saúde está: ( ) Excelente ( ) Muito boa ( ) Boa ( ) Regular ( )Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **ultima semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

( ) Sim ( ) Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **ultima semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda,** durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, **como parte do seu trabalho**?Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.
_____dias por **SEMANA** ( ) nenhum - **Vá para a questão 1d**.

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?
____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas,** por **pelo menos 10 minutos contínuos,** como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?
_____dias por **SEMANA** ( ) nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?
_____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas,** por **pelo menos 10 minutos contínuos,** como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho:**
_____dias por **SEMANA** ( ) nenhum - **Vá para a questão 2a.**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?
_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. O quanto você andou na ultima semana de carro, ônibus, metrô ou trem?
_____dias por **SEMANA** ( ) nenhum - **Vá para questão 2c**

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA andando de carro, ônibus, metrô ou trem**?
_____horas _____minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na ultima semana.

2c. Em quantos dias da ultima semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para a questão 2e**.

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias da ultima semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para a Seção 3**.

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na ultima semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense ***somente*** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal.**

_____dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para questão 3c**.

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para questão 3e.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para a seção 4.**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. **Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente**, em quantos dias da última semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre**?

_____ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para questão 4c**

4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei , basquete, tênis :

_____ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para questão 4e.**

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido:

_____ dias por **SEMANA** ( ) Nenhum - **Vá para seção 5.**

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____horas ____minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____horas ____minutos

10.3 Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)

1- O quanto a sua asma te incomodou (Atividade 1:_____) durante a última semana. [cartão azul]_____

2- O quanto a sua asma te incomodou (Atividade 2:_____) durante a última semana. [cartão azul]_____

3- O quanto a sua asma te incomodou (Atividade 3:_____) durante a última semana. [cartão azul]_____

4- O quanto sua TOSSE te incomodou durante a última semana? [cartão azul]_____

5- Com que frequência sua asma fez você se sentir CHATEADO(A) durante a última semana? [cartão verde]_____

6- Com que frequência sua asma fez você se sentir CANSADO(A) durante a última semana? [cartão verde]_____

7- Com que frequência você se sentiu PREOCUPADO(A) OU ABORRECIDO(A) por causa de sua asma, durante a última semana? [cartão verde]_____

8- O quanto as suas CRISES / ATAQUE DE ASMA te incomodaram durante a última semana? [cartão azul]_____

9- Com que frequência sua asma fez você sentir RAIVA durante a última semana? [cartão verde]_____

10- O quanto o CHIADO / CHIO NO PEITO te incomodou durante a última semana? [cartão azul]_____

11- Com que frequência sua asma fez você se sentir MAL-HUMORADO(A) / IRRITADO(A) durante a última semana? [cartão verde]_____

12- O quanto o APERTO NO SEU PEITO / PEITO TRANCADO te incomodou durante a última semana? [cartão azul]_____

13- Com que frequência você se sentiu DIFERENTE DOS OUTROS OU EXCLUÍDO(A), por causa de sua asma, durante a última semana? [cartão verde]_____

14- O quanto a RESPIRAÇÃO CURTA te incomodou durante a última semana? [cartão azul]_____

15- Com que frequência você se sentiu CHATEADO(A) POR NÃO CONSEGUIR ACOMPANHAR O RITMO DOS OUTROS durante a última semana? [cartão verde]_____

16- Com que frequência sua asma fez você ACORDAR DURANTE A NOITE, durante a última semana? [cartão verde]_____

17- Com que frequência você NÃO SE SENTIU À VONTADE por causa de sua asma durante a última semana? [cartão verde]_____

18- Com que frequência você sentiu FALTA DE AR durante a última semana? [cartão verde]_____

19- Com que frequência você achou que NÃO CONSEGUIRIA ACOMPANHAR O RITMO DOS OUTROS, por causa de sua asma, durante a última semana? [cartão verde]_____

20- Com que frequência você DORMIU MAL DURANTE A NOITE por causa de sua asma, durante a última semana? [cartão verde]_____

21- Com que frequência você sentiu MEDO POR CAUSA DE UMA CRISE DE ASMA durante a última semana? [cartão verde]_____

22- Pense em todas as atividades que você fez durante a última semana. O quanto sua asma te incomodou enquanto fazia essas atividades? [cartão azul]_____

23- Com que frequência você teve dificuldade para RESPIRAR FUNDO durante a última semana? [cartão verde]_____

CARTÃO VERDE - Frequência:

1- O tempo todo

2- A maior parte do tempo

3- Frequentemente

4- Algumas vezes

5- De vez em quando

6- Quase nunca

7- Nunca

CARTÃO AZUL - Incomodo:

1- Extremamente incomodado(a)

2- Muito incomodado(a)

3- Bastante incomodado(a)

4- Mais ou menos incomodado(a)

5- Um pouco incomodado(a)

6- Quase nada incomodado(a)

7- Nem um pouco incomodado(a)

10.4 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Controle da Asma e Sua Correlação Com Atividades Físicas Habituais em Crianças e Adolescentes

Pesquisador: Natasha Yumi Matsunaga

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 18044113.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.404.073

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora responsável apresentou a emenda ao projeto original solicitando a inclusão da análise dos níveis séricos de vitamina D das crianças e adolescentes asmáticos do trabalho em questão, já aprovado anteriormente pelo CEP (CAAE: 18044113.3.0000.5404).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Correlacionar o controle da asma com a realização de atividades físicas habituais em crianças e adolescentes.

Objetivos secundários:

- Classificar as atividades físicas habituais de crianças e adolescentes asmáticos em ativas e sedentárias segundo o Questionário de Atividade Física para Crianças (PAQ-C), o Questionário de Atividade Física para Adolescentes (PAQ-A), e o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ).
- Comparar a classificação obtida no Questionário de Atividade Física para Crianças (PAQ-C) e Questionário de Atividade Física para Adolescentes (PAQ-A) com o Questionário Internacional de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Atividade Física (IPAQ).

- Correlacionar os valores obtidos nas provas de função pulmonar (espirometria, manovacuometria, capnografia volumétrica e oscilometria de impulso) de crianças e adolescentes com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada com a classificação de atividade física.
- Correlacionar os valores obtidos no teste cardiorrespiratório (teste de caminhada de 6 minutos) de crianças e adolescentes com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada com a classificação de atividade física.
- Correlacionar os valores obtidos na análise nutricional (peso, altura e índice de massa corporal) de crianças e adolescentes com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada com a classificação de atividade física.
- Correlacionar os valores obtidos na análise dos mediadores inflamatórios (fração exalada de óxido nítrico, escarro induzido e mediadores sanguíneos) de crianças e adolescentes com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada com a classificação de atividade física.
- Analisar o impacto da doença na qualidade de vida de crianças e adolescentes com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada.
- Analisar diferenças e semelhanças na avaliação das provas de função pulmonar (espirometria, manovacuometria, capnografia volumétrica e oscilometria de impulso) de crianças e adolescentes com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada.
- Analisar diferenças e semelhanças na análise dos mediadores inflamatórios (fração exalada de óxido nítrico, escarro induzido e mediadores sanguíneos) de crianças e adolescentes com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios se mantiveram os mesmo do projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma emenda ao projeto original solicitando a inclusão da análise dos níveis séricos de vitamina D nas crianças e adolescentes asmáticos do trabalho em questão, já aprovado anteriormente pelo CEP. Como a coleta de sangue já está sendo realizada para a análise de outros exames, não será necessária nova coleta. A análise dos níveis sérios de vitamina D serão analisadas na mesma amostra de sangue já coletada, e, portanto, não será necessário a realização de novos procedimentos nesses pacientes. Segue o trecho que cita sobre a coleta de sangue no

TCLE já aprovado: "E por último serão coletadas amostras de sangue e de secreção através da associação de técnicas de fisioterapia, inalação e tosse. Nas amostras serão analisadas substâncias que indicam presença ou não de inflamação, e a sua gravidade". Como a vitamina D é uma substância pró-inflamatória, não será necessário a alteração do trecho no TCLE. Além disso, o cronograma será estendido para julho/2019 com o intuito de aumentar o número de pacientes analisados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Na presente emenda foram apresentados os seguintes documentos: a) informações básicas do projeto; b) adendo; c) projeto de pesquisa completo; d) carta resposta ao CEP; e) TCLE; g) folha de rosto; h) instrumentos.

Recomendações:
Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:
- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

-Lembramos que segundo a Resolução 466/2012 , item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_643433_E1.pdf	10/12/2015 21:31:51		Aceito
Outros	Adendo_CEP.pdf	10/12/2015 21:30:35	Natasha Yumi Matsunaga	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Asma_com_adendo.pdf	10/12/2015 21:30:07	Natasha Yumi Matsunaga	Aceito
Outros	CARTA RESPOSTA.pdf	16/10/2013 10:33:12		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AP 1 - Termo de consentimento alterado.pdf	17/09/2013 16:14:38		Aceito
Outros	CARTA RESPOSTA.pdf	17/09/2013		Aceito

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS

Outros	CARTA RESPOSTA.pdf	16:14:20		Aceito
Outros	CARTA RESPOSTA.pdf	29/07/2013 11:41:11		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	AP 1 - Termo de consentimento.pdf	18/07/2013 14:05:42		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	10/06/2013 19:15:21		Aceito
Outros	Anexo F - PAQLQ2.pdf	09/06/2013 21:01:45		Aceito
Outros	Anexo F - PAQLQ.pdf	09/06/2013 21:01:27		Aceito
Outros	Anexo E - IPAQ longo.pdf	09/06/2013 21:01:08		Aceito
Outros	Anexo D - PAQ-A.pdf	09/06/2013 21:00:49		Aceito
Outros	Anexo C - PAQ-C.pdf	09/06/2013 21:00:28		Aceito
Outros	Anexo B - ACSS.pdf	09/06/2013 20:59:52		Aceito
Outros	Anexo A - ACT.pdf	09/06/2013 20:59:31		Aceito
Outros	AP 3 - Avaliações.pdf	09/06/2013 20:59:13		Aceito
Outros	AP 2 - Ficha de pré avaliação.pdf	09/06/2013 20:58:41		Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

CAMPINAS, 05 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br