












# Avaliação do controle da asma entre diferentes medidas e avaliação da capacidade de exercício funcional em crianças e adolescentes com asma

Natasha Yumi Matsunaga<sup>1,2</sup> , Caio de Oliveira<sup>2</sup> , Livea Gianfrancesco<sup>1,2</sup> ,  
Marina Simões Oliveira<sup>1,2</sup> , Maria Cristina Ribeiro dos Santos Simões<sup>2</sup> ,  
André Moreno Morcillo<sup>3</sup> , José Dirceu Ribeiro<sup>2,3</sup> ,  
Maria Angela Gonçalves de Oliveira Ribeiro<sup>2,3</sup> ,  
Ayléia Aparecida Dalbo Contrera Toro<sup>2,3</sup> 

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.
2. Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.
3. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

**Recebido:** 10 abril 2019.

**Aprovado:** 13 junho 2019.

Trabalho realizado no Ambulatório de Pediatria, Setor de Pneumologia Pediátrica Hospital das Clínicas, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas e no Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a concordância entre as medidas de controle da asma e a capacidade de exercício funcional em crianças e adolescentes com asma não controlada e controlada. **Métodos:** Selecionamos crianças e adolescentes com asma de 7 a 17 anos, que foram atendidos no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Universidade Estadual de Campinas. Todos os pacientes tiveram nível de controle da asma avaliado pelo questionário da *Global Initiative for Asthma* (GINAq), Teste de Controle da Asma (TCA), espirometria e teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Os pacientes foram classificados como asma não controlada ou controlada em cada teste e a concordância entre as medidas foi avaliada pelas estatísticas do Kappa. A curva ROC foi calculada para o TC6M. O índice espirométrico da espirometria foi composto por FEV1, FEV1/FVC e FEF25-75%. Os resultados da espirometria e do TC6M foram comparados entre o grupo de asma não controlada e controlada pela GINAq. **Resultados:** Dos 138 sujeitos incluídos, 78 (56,5%) eram do sexo masculino com idade média de 11,00 (7-17) anos. O GINAq detectou 68,8% dos pacientes com asma não controlada. Foi observada concordância moderada ( $p < 0,001$ ;  $k = 0,56$ ) e alta especificidade (100%) entre o GINAq e o TCA. No TC6M, o ponto de corte de 82,03% da distância prevista possibilitou a distinção de pacientes com asma controlada e não controlada. O índice espirométrico apresentou 73,4% de sensibilidade com o GINAq. Foram observados resultados piores no TC6M em pacientes com asma não controlada. **Conclusões:** Este estudo destaca a importância de avaliar mais de uma medida para diferenciar o nível de controle da asma. O GINAq identificou mais pacientes com asma não controlada e apresentou concordância moderada com o TCA. O índice espirométrico foi associado à asma não controlada de acordo com o GINAq. O TC6M foi uma boa medida para distinguir pacientes com asma controlada e não controlada.

**Descritores:** Asma; Controle de asma; Espirometria; Teste de caminhada; Crianças.

## INTRODUÇÃO

O controle da asma é definido pela medida em que as manifestações da asma são reduzidas, diminuídas ou eliminadas com tratamento.<sup>(1)</sup> Este é determinado pela associação entre fatores genéticos individuais, expressão fenotípica, tratamento adequado, adesão, técnica de inalação, resposta à terapia, controle ambiental, exposição a elementos desencadeantes, fatores psicossociais e socioeconômicos.<sup>(1-3)</sup>

A avaliação do controle da asma é importante para orientar o tratamento e para fornecer informações sobre a progressão da doença. Subestimá-la representa um

risco para o aumento da morbidade e mortalidade de pacientes asmáticos.<sup>(1,4,5)</sup> O nível de controle da asma pode ser avaliado pelo histórico de controle dos sintomas, analisando os riscos futuros de resultado adverso, exame físico e medição da função pulmonar.<sup>(1,5)</sup>

Estudos têm analisado o controle da asma por meio de avaliação clínica convencional por pediatra, questionários padronizados, função pulmonar e marcadores inflamatórios para estabelecer a medida mais adequada para a avaliação da asma, mas existem divergências entre esses resultados.<sup>(5-8)</sup> Além disso, não há estudos sobre a avaliação do controle da asma utilizando testes

## Endereço para correspondência:

Ayléia Aparecida Dalbo Contrera Toro. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, Cidade Universitária Zeferino Vaz, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

Tel.: 55 19 3521-8983/55 19 3521-8958. E-mail: dalbotoro@terra.com.br

Apoio financeiro: Processo nº 2016/22102-8, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

cardiorrespiratórios, como o teste de caminhada de seis minutos (TC6M) na faixa etária pediátrica, e que avaliem diferenças no TC6M entre grupos de controle de asma.

O objetivo deste estudo foi avaliar a concordância entre as medidas de controle da asma, como o GINAq, o TCA, a espirometria e o TC6M. Além disso, visamos comparar a função pulmonar e a capacidade de exercício funcional entre pacientes controlados e não controlados classificados pelo GINAq.

## MÉTODOS

### Participantes e protocolo de estudo

Trata-se de um estudo clínico prospectivo, observacional, transversal e analítico realizado no Laboratório de Fisiologia Pulmonar do Centro de Pesquisa Pediátrica da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Selecionamos crianças e adolescentes de 7 a 17 anos com diagnóstico de asma, que foram atendidos no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica da Unicamp. Os critérios de exclusão foram: pacientes que apresentavam comorbidades cardíacas, outras doenças respiratórias, limitações cognitivas ou motoras que poderiam comprometer seu desempenho em qualquer um dos exames, assim como aqueles cuja asma tinha piorado no dia do teste ou os que não puderam realizar todos os testes no mesmo dia.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Ciências Médicas da Unicamp (Parecer nº 438.481/2013). Os pais ou responsáveis legais de todas as crianças e adolescentes deram consentimento por escrito.

### Medidas de controle da asma

Neste estudo, o controle da asma foi avaliado por meio do questionário *Global Initiative for Asthma* (GINAq), o Teste de Controle de Asma (TCA), a espirometria e o teste de caminhada de seis minutos (TC6M).

**Etapa 1:** O GINAq é feito por especialistas de renome internacional para avaliar o controle da asma com base no histórico do controle de sintomas.<sup>(4)</sup> Neste questionário, os asmáticos devem responder quatro perguntas sobre as últimas quatro semanas: a) presença de sintoma de asma diurna mais de duas vezes por semana; b) presença de alguma noite acordado devido à asma; c) necessidade de uso de medicação para alívio de sintomas de asma mais de duas vezes por semana; d) presença de qualquer limitação de atividade devido à asma.<sup>(4)</sup> Neste estudo, os pacientes foram classificados com asma controlada se responderam "não" a todas as perguntas e asma não controlada quando responderam "sim" a pelo menos uma pergunta.<sup>(9)</sup>

**Etapa 2:** O TCA consiste em cinco questões relativas aos sintomas diurnos e noturnos, à presença de limitação de atividade, à necessidade de uso de medicação de alívio e autoavaliação do controle da asma nas últimas quatro semanas.<sup>(10,11)</sup> A pontuação

final varia de 5 a 25 pontos. Pacientes com 20 pontos ou mais foram classificados com asma controlada e escores de até 19 pontos foram considerados como asma não controlada.<sup>(10)</sup>

**Etapa 3:** A espirometria foi realizada com o modelo espirômetro CPFS/D (Medical Graphics Corporation, St. Paul, MN, USA) de acordo com as recomendações da *European Respiratory Society* (ERS) e da *American Thoracic Society* (ATS).<sup>(11)</sup> Os parâmetros foram expressos como uma porcentagem dos valores de referência previstos e foram avaliados antes e depois de usar quatro jatos de 100 mcg cada um de salbutamol.<sup>(12)</sup>

Para a espirometria, os pacientes eram considerados como asma controlada se apresentassem: a) índice Tiffeneau (FEV1/FVC) >0,8 em adolescentes com 12 anos ou mais e >0,9 em crianças de 7 a 11 anos; b) volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) pré-broncodilatador ≥80% do previsto; c) aumento do FEV1 pós-broncodilatador <12% e 200 mL da linha de base em adolescentes com 12 anos ou mais e <12% em crianças de 7 a 11 anos; d) fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da Capacidade Vital Forçada (FEF25-75%) pré-broncodilatador >70% do previsto; e) um aumento sobre FEF25-75% pós-broncodilatador <30%;<sup>(1,13,14)</sup> f) índice espirométrico normal, que é criado a partir dos parâmetros FEV1, FEV1/FVC e FEF25-75% com relação à interpretação de acordo com critérios mencionados anteriormente. No índice espirométrico, o paciente foi classificado com asma não controlada se apresentasse um parâmetro alterado na espirometria.

Se o paciente não atingia nenhum dos parâmetros de "a" a "f", ele era classificado com asma não controlada. A classificação em asma controlada e não controlada foi feita em cada um dos parâmetros de espirometria. Os parâmetros espirométricos também foram comparados entre os grupos de asma não controlada e controlada classificadas pelo GINAq.

### Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6M)

O TC6M é um teste submáximo realizado de acordo com recomendações da *American Thoracic Society* (ATS).<sup>(15)</sup> O paciente foi convidado a andar o mais longe possível em um piso plano, sem correr, durante 6 minutos.

Foram medidos parâmetros cardiorrespiratórios como frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistêmica, saturação de oxigênio e escala Borg para dispneia e fadiga geral na linha de base e imediatamente após o teste.<sup>(15)</sup> Durante o teste, foram utilizadas frases padrão de encorajamento e foram avaliadas a frequência cardíaca, a saturação de oxigênio e a escala Borg para dispneia, assim como a fadiga geral aos 2, 4 e 6 minutos.<sup>(15)</sup> O TC6M era imediatamente interrompido se o paciente apresentasse dor no peito, dispneia intolerável, câibras nas pernas, vertigem, sudorese ou aparência pálida ou cinzenta.<sup>(15)</sup>

Para analisar os parâmetros cardiorrespiratórios em TC6M, calculamos a variação entre os valores

pós-teste e pré-teste. A distância total caminhada e o percentual da distância prevista foram calculados em metros, utilizando fórmulas de referência para a população brasileira.<sup>(16,17)</sup>

Os pacientes foram considerados com asma controlada quando: a) completaram e concluíram o teste independentemente da distância caminhada; b) apresentaram valores percentuais de distância prevista acima do ponto de corte estabelecido pela curva ROC. Caso contrário, o paciente foi classificado com asma não controlada. A classificação da asma controlada e não controlada foi feita em ambos os itens do TC6M.

As variáveis do TC6M também foram comparadas entre os grupos de asma não controlada e controlada classificadas pelo GINAq.

### Análise estatística

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

As variáveis categóricas foram apresentadas de forma descritiva e as diferenças foram analisadas por meio do teste Qui-quadrado.

Para calcular o ponto de corte no TC6M e classificar a asma em não controlada e controlada, usamos a classificação pelo GINAq e criamos a curva ROC no programa MedCalc, e o melhor valor foi definido pelo índice Youden.

O resultado de cada teste foi codificado como asma não controlada (1) ou controlada (2). A concordância entre as medidas foi avaliada pelas estatísticas de *cross-tabulation* e kappa (baixa concordância  $\leq 0,4$ ; concordância moderada entre 0,4 e 0,75; concordância excelente  $\geq 0,75$ ).<sup>(18)</sup>

O GINAq foi considerado o teste padrão-ouro e doença quando o paciente foi classificado como asma não controlada. Foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e precisão com as outras medidas com o programa Openepi versão 3 - Teste diagnóstico.

Para comparar as distribuições das variáveis quantitativas não paramétricas entre os dois grupos,

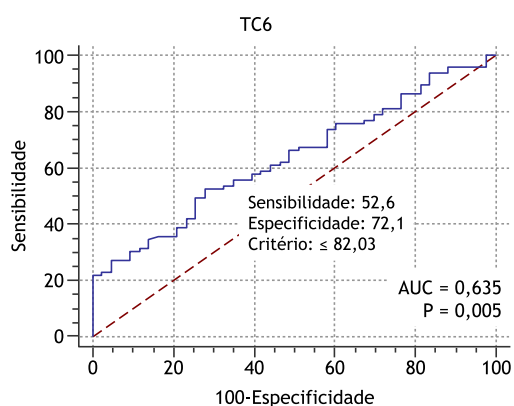
utilizou-se o teste Mann-Whitney. Em todos os casos, o nível de significância foi fixado em 5%.

## RESULTADOS

Avaliamos todos os pacientes com asma que foram acompanhados em nosso Ambulatório durante o período de estudo. Dos 261 pacientes selecionados com base nos critérios de inclusão, 21 foram excluídos por presença de comorbidades cardíacas, 63 foram excluídos por apresentarem outras doenças respiratórias, 14 foram excluídos por limitações cognitivas, 3 foram excluídos por limitações motoras, 9 foram excluídos por imunodeficiência, 3 foram excluídos pela presença de histórico de anafilaxia e 10 não quiseram participar deste estudo.

Das 138 crianças e adolescentes incluídos, 78 (56,5%) eram do sexo masculino com idade média de 11 (7 a 17) anos. Por meio do GINAq, 43 (31,2%) crianças e adolescentes foram classificados com asma controlada e 95 (68,8%) com asma não controlada. A Tabela 1 apresenta a comparação das características gerais de pacientes asmáticos não controlados e controlados.

No TC6M, o melhor ponto de corte para a distinção de pacientes com asma controlada e não controlada, utilizando a distância prevista, foi de 82,03%, com 52% de sensibilidade e 72,1% de especificidade (Figura 1).



**Figura 1.** Curva Roc e ponto de corte de asma controlada e não controlada utilizando o percentual da distância prevista no TC6M.

**Tabela 1.** Características gerais de crianças e adolescentes asmáticos deste estudo.

Variável	Asma não controlada pelo GINAq	Asma controlada pelo GINAq	P
<b>Características demográficas</b>			
Gênero masculino	55 (70,5)	23 (29,5)	0,629*
Raça caucasiana	48 (75,0)	16 (25,0)	0,223*
<b>Características antropométricas</b>			
Idade (anos)	10 (7-17)	11 (7-17)	0,256**
Peso (kg)	38,3 (20,9-91,6)	40,65 (22,3-79,3)	0,168**
Altura (m)	1,42 (1,19-1,72)	1,44 (1,20-1,71)	0,346**
IMC	19,39 (13,6-35,96)	18,87 (15,04-33,64)	0,279**

GINAq: Global Initiative for Asthma questionnaire; kg: quilogramas; m: metros; IMC: índice de massa corporal;  $p \leq 0,005$ . Teste estatístico: \*Teste Qui-quadrado; \*\*Teste de Mann-Whitney.

O GINAq identificou mais pacientes com asma não controlada (68,8%). Em contrapartida, o TC6M, analisado quando os pacientes terminaram o teste, foi a medida que detectou o menor número de pacientes com asma não controlada, com 13% dos casos.

A Tabela 2 apresenta o número e percentual de casos com asma não controlada e controlada com base nos pontos de corte descritos na seção "Métodos", como o GINAq, o TCA, a espirometria e o TC6M.

Todos os testes foram comparados entre si e a Tabela 3 apresenta a proporção de concordância expressa pela estatística k. Observou-se uma concordância moderada entre o GINAq e o TCA ( $p < 0,001$ ;  $k = 0,56$ ),

**Tabela 2.** Número de casos com asma não controlada e controlada entre as diferentes medidas em crianças e adolescentes.

	Asma não controlada N (%)	Asma controlada N (%)
GINAq	95 (68,8)	43 (31,2)
TCA	64 (46,4)	74 (53,6)
FEV1/FVC	84 (60,9)	54 (39,1)
FEV1%	53 (38,4)	85 (61,6)
FEV1 BD	53 (38,4)	85 (61,6)
FEF25-75%	65 (47,1)	73 (52,9)
FEF25-75% BD	70 (50,7)	68 (49,3)
Índice espirométrico	94 (68,1)	44 (31,9)
TC6M concluído	18 (13,0)	120 (86,9)
Curva ROC %TC6M	61 (44,2)	77 (55,8)

N: Número de casos; %: percentual de casos; GINAq: *Global Initiative for Asthma questionnaire*; TCA: Teste de Controle de Asma; FEV1/FVC: Índice Tiffenau; FEV1%: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador; FEV1 BD: Aumento em FEV1 pós-broncodilatador; FEF25-75%: fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada pré-broncodilatador; FEF25-75% BD: Aumento no FEF25-75% pósbroncodilatador; Índice espirométrico: composto por VEF1, VEF1/FVC e FEF25-75%; TC6M concluído: Teste de caminhada de seis minutos completo independentemente da distância caminhada; Curva ROC %TC6M: classificação com base nos valores da curva ROC do percentual da distância prevista percorrida no TC6M.

ambas medidas baseadas no histórico de sintomas, e houve baixa concordância entre o GINAq e as duas medidas do TC6M. O índice espirométrico não mostrou nenhuma concordância com outras medidas de controle da asma. A maioria dos parâmetros espirométricos apresentaram concordância moderada entre seus próprios parâmetros.

Considerando o GINAq como teste padrão-ouro, a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivos e negativos e a precisão foram calculados com TCA, parâmetros espirométricos e TC6M (Tabela 4).

Ao analisar GINAq e TCA, que apresentaram concordância moderada na estatística kappa, observamos 100% de especificidade e valor preditivo positivo. Todos os pacientes classificados como asma não controlada no TCA foram classificados como asma não controlada no GINAq.

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. O TC6M completo apresentou 100% de especificidade com a GINAq. No TC6M, 18 pacientes não completaram o teste e todos esses casos foram classificados como asma não controlada pelo GINAq (Tabela 4).

Em relação ao controle da asma avaliado pelo GINAq e o TC6M, observamos um aumento estatisticamente significativo da dispneia avaliada pela escala Borg em pacientes com asma não controlada após o teste ( $p = 0,001$ ). Além disso, pacientes com asma não controlada apresentaram menor distância caminhada ( $p = 0,001$ ) e percentual da distância prevista ( $p = 0,014$ ) quando comparado com crianças e adolescentes com asma controlada. Não foram observadas diferenças entre parâmetros espirométricos e grupos de controle da asma.

As medidas do TC6M e a variação de parâmetros cardiorrespiratórios entre parâmetros de linha de base e pós-teste e os parâmetros espirométricos são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 3.** Proporção de concordância, expressa por estatística k, para as diferentes medidas de controle da asma em crianças e adolescentes.

	TCA	Índice espirométrico	TC6M completo	Curva ROC % TC6M
GINA	$k = 0,563$	$k = 0,144$	$k = 0,127$	$k = 0,67$
	$p < 0,001$	$p = 0,091$	$p = 0,002$	$p = 0,026$
TCA		$k = 0,096$	$k = 0,234$	$k = 0,196$
		$p = 0,212$	$p < 0,001$	$p = 0,021$
Índice espirométrico			$k = 0,017$	$k = 0,015$
			$p = 0,689$	$p = 0,839$
TC6M completo				$k = 0,318$
				$p < 0,001$

GINA: *Global Initiative for Asthma questionnaire*; TCA: Teste de Controle de Asma; Índice espirométrico: composto por VEF1, VEF1/FVC e FEF25-75%; TC6M completo: Teste de caminhada de seis minutos, completo independentemente da distância caminhada; Curva ROC % TC6M: classificação com base nos valores da curva ROC do percentual da distância prevista percorrida no TC6M.

**Tabela 4.** Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e precisão entre questionário GINA (GINAq) e outras medidas de controle da asma.

	Sensibilidade	Especificidade	VP Positivos	VP Negativos	Precisão
TCA	67,4%	100%	100%	58,1%	77,5%
FEV1/FVC	66,3%	51,2%	75,0%	40,7%	61,6%
FEV1%	36,8%	58,1%	66,0%	29,4%	43,5%
FEV1 BD	38,9%	62,8%	69,8%	31,8%	46,4%
FEF25-75%	49,5%	58,1%	72,3%	34,2%	52,2%
FEF25-75% BD	51,6%	51,2%	70,0%	32,3%	51,4%
Índice espirométrico	72,6%	41,9%	73,4%	40,9%	63,0%
TC6M concluído	18,9%	100%	100%	35,8%	44,2%
Curva ROC% TC6M	50,5%	69,8%	78,7%	39,0%	56,5%

VP: Valores previstos; GINAq: *Global Initiative for Asthma questionnaire*; TCA: Teste de Controle de Asma; FEV1/FVC: Índice de Tiffenau; FEV1%: Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador; Aumento do FEV1 BD: Aumento em FEV1 pós-broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada pré-broncodilatador; Aumento FEF25-75% BD: Aumento no FEF25-75% pós broncodilatador; Índice espirométrico: composto por VEF1, VEF1/FVC e FEF25-75%; TC6M concluído: Teste de caminhada de seis minutos completo, independentemente da distância caminhada; Curva ROC %TC6M: classificação com base nos valores da curva ROC do percentual da distância prevista percorrida no TC6M.

**Tabela 5.** Comparação dos resultados do TC6M e dos parâmetros espirométricos entre grupos de asma não controlada e controlada pelo questionário GINA.

Variável	Asma não controlada pelo GINAq	Asma controlada pelo GINAq	p
<b>TC6M</b>			
Distância total percorrida (m)	481,0 (40,0 - 625,8)	520,0 (362,7 - 700,0)	0,001
Distância prevista (%)	81,6 (7,0 - 106,1)	85,5 (65,5 - 107,2)	0,014
Δ Frequência cardíaca	45 (9 - 92)	36 (4 - 121)	0,517
Δ Frequência respiratória	5 (-8 - +19)	3 (-7 - +17)	0,099
Δ Saturação de oxigênio	-2 (-15 - +2)	-1 (-6 - +1)	0,216
Δ Pressão arterial sistólica	5 (-10 - +26)	5 (-5 - +30)	0,732
Δ Pressão arterial diastólica	5 (-10 - +30)	5 (-10 - +30)	0,857
Δ Borg para dispneia	1 (-0,5 - +10)	0 (0 - 6)	0,001
Δ Borg para cansaço geral	0,5 (-0,5 - +8)	0 (0 - 8)	0,070
<b>Parâmetros de espirometria</b>			
FEV1/FVC	81 (49 - 100)	82 (59 - 96)	0,256
FEV1%	84 (45 - 116)	83 (60 - 112)	0,966
FEV1 BD	7 (-11 - +51)	7 (-19 - +51)	0,439
FEF25-75%	70 (20 - 131)	71 (27 - 124)	0,490
FEF25-75% BD	30 (-39 - +109)	29 (-46 - +72)	0,290

GINAq: *Global Initiative for Asthma questionnaire*; TC6M: Teste de caminhada de seis minutos; m: metros; Δ: Variação (valor final - valor de linha de base); FEV1/FVC: Índice de Tiffenau; FEV1%: Volume expiratório forçado no primeiro segundo pré-broncodilatador; Aumento do FEV1 BD: Aumento em FEV1 pós-broncodilatador; FEF25-75%: Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada pré-broncodilatador; Aumento FEF25-75% BD: Aumento no FEF25-75% pós-broncodilatador.

## DISCUSSÃO

Todas as diretrizes de asma sugerem que o controle da asma deve ser avaliado sempre que possível, para verificar e orientar o manejo da doença e o tratamento adequado.<sup>(1,19)</sup> No entanto, existem muitas medidas disponíveis para avaliar o controle da asma e cada uma delas analisa diferentes aspectos em relação ao paciente asmático. No presente estudo, avaliamos o histórico de sintomas pelo GINAq e o TCA, a função pulmonar por espirometria e a capacidade de exercício funcional pelo TC6M.

Assim como em outros estudos, usamos o GINAq como teste padrão-ouro.<sup>(20)</sup> Neste estudo, o GINAq

conseguiu identificar mais pacientes com asma não controlada e apresentou concordância moderada e 100% de especificidade com o TCA. Embora o GINAq use uma escala categórica para classificação e o TCA utilize a múltipla escolha, ambos os questionários são baseados no histórico de sintomas.<sup>(1,21)</sup>

Assim como em nosso estudo, Koolen et al.<sup>(22)</sup> mostraram que o c-TCA ou TCA apresentou uma boa concordância com o GINAq em crianças e adolescentes e o uso de 19 como ponto de corte para o TCA resulta em 66% de sensibilidade e 100% de especificidade. Waibel et al.<sup>(7)</sup> também verificaram uma concordância moderada entre o GINAq e c-TCA e concluíram que

o c-TCA era útil para monitorar crianças com asma. Em adultos com asma, Vermeulen et al.,<sup>(8)</sup> estudaram cinco medidas de avaliação do controle da asma e encontraram concordância moderada entre o GINAq e o TCA, com maior percentual de pacientes com asma não controlada classificada pelo GINAq.

Em contrapartida, outros autores encontraram uma discordância significativa entre c-TCA e o GINAq e entre o c-TCA e a avaliação do pediatra.<sup>(23,24)</sup> Eles concluíram que o uso de apenas uma medida para determinar o nível de controle da asma não parece ser consistente e preciso e que a avaliação do controle da asma deve incluir a análise dos sintomas e da função pulmonar.<sup>(23,24)</sup>

A diretriz GINA enfatiza a importância do desenvolvimento de outras medidas de controle da asma para ajudar na prática clínica, na distinção dos níveis de controle de sintomas e no fornecimento de mais informações sobre o progresso da doença.<sup>(1,25)</sup>

A avaliação por espirometria deve ser incluída na avaliação de crianças com asma pelo menos uma vez por ano para obter uma melhor medida sobre a função pulmonar e o controle e progressão da asma.<sup>(1,11,13,25)</sup> Muitos autores corroboraram nossos resultados e relacionaram uma discordância entre o nível de controle da asma avaliado pelos sintomas e parâmetros espirométricos analisados individualmente.<sup>(5,25,26)</sup> No entanto, verificou-se que o índice espirométrico apresentou maior sensibilidade com o GINAq, portanto, a presença de pelo menos uma alteração na espirometria está associada à classificação como asma não controlada pelo GINAq.

Salviano et al., avaliaram crianças e adolescentes asmáticos brasileiros e encontraram associação entre FEV1 e o nível de controle da asma segundo o GINAq, reforçando a importância da espirometria no acompanhamento clínico desses pacientes.<sup>(27)</sup> Alguns autores destacaram que o FEV1 deve ser usado como fator de risco para o pior resultado da asma, e a não inclusão da espirometria como uma medida do índice de controle da asma pode subestimar o risco futuro de agravamento.<sup>(28,29)</sup>

Então, alguns estudos demonstraram que apesar das crianças asmáticas serem classificadas como controladas pelo GINAq ou pelo c-TCA, sua função pulmonar pode não ser normal e correm o risco de ter a função pulmonar anormal persistente ou reversibilidade das vias aéreas.<sup>(25,26)</sup>

Encontramos uma concordância moderada entre parâmetros espirométricos como FEV1 e FEF25-75%. Green et al. também encontraram concordância ao comparar parâmetros espirométricos. No entanto, encontraram uma baixa concordância entre FEV1 e FEF25-75%5. Alguns autores mostraram que os valores alterados FEF25-75% estão associados a pior controle de asma, aumento da gravidade, exacerbações, morbidade e uso de corticosteroides sistêmicos.<sup>(15,30,31)</sup> Em contrapartida, outro estudo relatou que FEF25-75% não é um bom parâmetro a ser utilizado na avaliação da espirometria em crianças e adultos.<sup>(32)</sup>

Embora não existam recomendações nas diretrizes atuais sobre a utilidade da FEF 25- 75% para diagnóstico e manejo da asma, sugerimos o uso desse parâmetro em associação com FEV1 e FEV1/FVC na avaliação de crianças e adolescentes com asma, uma vez que pode fornecer informações importantes sobre mudanças e a presença de hiperresponsividade nas pequenas vias aéreas.<sup>(14,33,34)</sup>

Para classificar pacientes com asma controlada e não controlada de acordo com a distância prevista no TC6M, precisamos calcular o ponto de corte, já que não há estudos com essas informações sobre crianças e adolescentes asmáticos. O ponto de corte de 82,03% foi capaz de diferenciar pacientes com asma controlada e não controlada.

Apesar de ser um teste simples e altamente aplicável, há poucos estudos que utilizam o TC6M em crianças e adolescentes com asma e nenhum deles associa esse teste e o nível de controle da asma.<sup>(15,35-37)</sup> Em nosso estudo, indivíduos com asma não controlada apresentaram maior presença de dispneia, menor distância total percorrida e percentual da distância prevista no TC6M. Andrade et al., avaliaram o desempenho físico e as respostas cardiorrespiratórias em crianças asmáticas utilizando o TC6M e concluíram que a distância percorrida é significativamente menor do que os valores previstos para crianças saudáveis, o que é diretamente influenciado pelo estilo de vida sedentário.<sup>(35)</sup> Basso et al. compararam o desempenho físico no TC6M entre adolescentes asmáticos e saudáveis e verificaram que os adolescentes asmáticos apresentaram correlações positivas entre a distância caminhada e a duração da atividade intensa.<sup>(36)</sup> O estudo de Gonzalez-Dias et al., comparou crianças com e sem asma e não encontraram diferença significativa na distância percorrida entre os dois grupos.<sup>(37)</sup>

O TC6M é um teste submáximo utilizado para avaliar a presença de dispneia e dessaturação durante a atividade física, avaliar a capacidade aeróbica para a prática de exercícios, verificar a resposta aos programas terapêuticos ou de reabilitação e analisar a avaliação da doença.<sup>(15)</sup> Além disso, uma revisão que estudou o TC6M como ferramenta de avaliação do comprometimento pulmonar concluiu que a aplicação deste teste foi recomendada como exame complementar na avaliação de pacientes com doenças pulmonares e cardiovasculares.<sup>(38)</sup> Por isso enfatizamos a importância deste estudo, uma vez que foi capaz de estabelecer um ponto de corte para distinguir asma controlada e não controlada em crianças e adolescentes, utilizando distância prevista no TC6M e demonstrar uma correlação entre o nível de controle da asma e a aplicação deste teste na prática clínica. Além disso, a maioria das atividades realizadas por crianças e adolescentes com asma na vida diária, são realizadas em níveis submáximos e o TC6M pode refletir o nível de exercício funcional necessário para essas atividades.<sup>(15)</sup>

O ideal para avaliar o controle da asma seria realizar uma avaliação completa do histórico dos sintomas, da função cardiopulmonar, da capacidade aeróbica e análise

de biomarcadores inflamatórios, mas infelizmente isso não acontece hoje em dia em todos os centros de saúde de gestão da asma.<sup>(39,40)</sup> Em muitos casos, medidas como a espirometria ou o TC6M não estão disponíveis ou o centro de saúde não possui profissionais treinados para realizá-los. Nessa situação, o GINAQ pode ser uma boa medida para usar, uma vez que é um questionário simples e padronizado, que não requer equipamentos especiais para ser aplicado.<sup>(1,21)</sup> Além disso, nosso estudo demonstra que o GINAQ foi capaz de distinguir mais pacientes com asma não controlada quando comparado a outras medidas.

Consideramos que uma medida que avalia os fenótipos da asma por marcadores inflamatórios contribuiria ainda mais para nossos achados, portanto sua ausência é uma limitação do nosso estudo.

Em conclusão, o GINAQ foi a medida que identificou mais pacientes com asma descontrolada e apresentou concordância moderada com o TCA. Foi encontrada discordância entre o GINAQ, a espirometria e o TC6M. Na avaliação da espirometria, o índice espirométrico não se mostrou de acordo com o GINAQ e o TCA. No entanto, houve uma sensibilidade de 72,6% entre o

índice espirométrico e o GINAQ. Em relação ao controle do TC6M e a asma, estabelecemos um ponto de corte para distinguir asma controlada e não controlada em crianças e adolescentes com base na distância prevista. Além disso, destacam-se a importância do TC6M na avaliação das atividades de vida diária, parâmetros cardiorrespiratórios e capacidade aeróbica nessa população.

Portanto, para evitar o uso indiscriminado de medicamentos e subestimar a gravidade da asma, enfatizamos que a avaliação do controle da asma deve ser feita com cautela, independentemente da medida utilizada, da avaliação médica, dos questionários, das medidas de função pulmonar, dos parâmetros cardiorrespiratórios ou dos biomarcadores.<sup>(4,5)</sup> É importante afirmar que o uso de mais de uma medida para avaliar o controle da asma fornecerá à equipe de saúde uma melhor informação sobre o controle e a progressão da doença e, portanto, possibilitará um melhor manejo do tratamento.<sup>(23)</sup> É importante notar que antes de mudar a medicação, o médico deve avaliar o diagnóstico, a adesão ao tratamento e técnica adequada de inalação.<sup>(1)</sup>

## REFERÊNCIAS

- GINAQ: Global Initiative for Asthma. 2019 GINA report: global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2018.
- Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545-54. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.001155307>. PMID:18757695.
- Yawn BP, Bertram S, Kurland M, Wollan P, Graham D, Littlefield D, et al. Protocol for the asthma tools study: a pragmatic practice-based research network trial. *Pragmat Obs Res*. 2013;31(4):7-18. <http://dx.doi.org/10.2147/POR.S43161>. PMID:27774020.
- Bush A, Fleming L, Saglani S. Severe asthma in children. *Respirology*. 2017;22(5):886-97. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13085>. PMID:28543931.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1070>. PMID:22878380.
- 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*. 2018. No prelo. PMID:30461298.
- Waibel V, Ulmer H, Horak E. Assessing asthma control: symptom scores, GINAQ levels of asthma control, lung function, and exhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(2):113-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21529>. PMID:22241569.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.07.003>. PMID:23890766.
- Andrade WCC, Lasmar LMLBF, Ricci CAT, Camargos PAM, Cruz AA. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):36. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0029-8>. PMID:25912047.
- Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, D'Oliveira A Jr, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2010;36(2):159-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200002>. PMID:20485935.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force: standardisation of lung function testing: standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>. PMID:16055882.
- Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders Company; 1971.
- Pereira CAC. Guidelines for Pulmonary Function Test - Spirometry. *J Bras Pneumol*. 2002;28(3):1-82.
- 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. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2012.690481>. PMID:22742446.
- American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>. PMID:12091180.
- Priesnitz CV, Rodrigues CH, Stumpf CS, 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. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21062>. PMID:19911357.
- 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. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(11):1080-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2009005000032>. PMID:19802464.
- Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1981. p. 212-18.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0000000000000346>. PMID:28118238.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1080/02770900802468533>. PMID:19253117.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00124009>. PMID:20110397.
- Koolen BB, Pijnenburg MWH, Brackel HJL, Landstra AM, Van den Berg NJ, Merkus PJFM, et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINAQ) criteria with the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test (ACT). *Eur Respir J*. 2011;38(3):561-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00173710>. PMID:21406508.
- Erkoçoğlu M, Akan A, Civelek E, Kan R, Azkur D, Kocabaş CN. Consistency of GINAQ criteria and childhood asthma control test

- on the determination of asthma control. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(1):34-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01232.x>. PMID:22136557.
24. 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 GINAQ/NAEPP guidelines, Childhood Asthma Control Test (C-ACT), and physician's rating. *Allergy.* 2014;69(6):784-90. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12402>. PMID:24725204.
  25. 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(4):906-25. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00088814>. PMID:25745042.
  26. Uppala R, Kaenpugdee P, Srisuththikamol S, Teeratakulpisarn J. Assessment of small airway function and reversibility in symptom-controlled asthma in pediatric patients. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2018. No prelo. PMID:29549701.
  27. 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. PMID:29412429.
  28. Dostaler SM, Olajos-Clow JG, Sands TW, Liciskai CJ, Minard JP, Loughheed MD. Comparison of asthma control criteria: importance of spirometry. *J Asthma.* 2011;48(10):1069-75. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.631243>. PMID:22091743.
  29. 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. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2015.1101134>. PMID:26539757.
  30. Ciprandi G, Gallo F, Cirillo I. FEF25-75 and asthma in clinical practice. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;17(3):295-7. PMID:29908548.
  31. Siroux V, Boudier A, Dolgopoff 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;137(6):1709-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.029>. PMID:26688518.
  32. 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. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00128113>. PMID:24072211.
  33. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2018.05.034>. PMID:29894728.
  34. 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(1):31. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0028-9>. PMID:25885675.
  35. 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.* 2014;90(3):250-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.006>. PMID:24184268.
  36. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552010000300005>. PMID:20730371.
  37. 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. <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v64i4.224>. PMID:29249104.
  38. 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132011000100016>. PMID:21390439.
  39. Chipps BE, Parikh NG, Maharaj SK. Severe asthma in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(4):21. <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-017-0688-z>. PMID:28353215.
  40. 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;11:11-8. <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S149577>. PMID:29398922.