

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

IGOR NEVES SANTOS

ESPIROMETRIA COM $VEF_{0,75}$ AUMENTA A
SENSIBILIDADE PARA O DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIO
OBSTRUTIVO EM FILHOS DE MÃES ASMÁTICAS

Aracaju

2013

IGOR NEVES SANTOS

**ESPIROMETRIA COM $VEF_{0,75}$ AUMENTA A SENSIBILIDADE
PARA O DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIO OBSTRUTIVO EM
FILHOS DE MÃES ASMÁTICAS**

Monografia apresentada ao colegiado do curso de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial para obtenção do título de
bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. MSc. Marco Valadares

Aracaju

2013

IGOR NEVES SANTOS

ESPIROMETRIA COM $VEF_{0,75}$ AUMENTA A SENSIBILIDADE PARA O
DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIO OBSTRUTIVO EM FILHOS DE MÃES ASMÁTICAS

Aracaju, 30 de outubro de 2013

Autor: Igor Neves Santos

Orientador: Prof. MSc. Marco Antonio Valadares
DME/ CCBS/ Universidade Federal de Sergipe

Aracaju

2013

IGOR NEVES SANTOS

ESPIROMETRIA COM $VEF_{0,75}$ AUMENTA A SENSIBILIDADE PARA O
DIAGNÓSTICO DE DISTÚRBIO OBSTRUTIVO EM FILHOS DE MÃES ASMÁTICAS

Monografia apresentada ao colegiado do
curso de Medicina da Universidade Federal
de Sergipe, como requisito parcial para
obtenção do título de bacharel em Medicina.

Aracaju, 30 de outubro de 2013

Examinador (a)

Universidade Federal de Sergipe

A Deus, Aos meus pais, Murilo e Edna, ao
meu irmão Iuri, à minha namorada, Priscila.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter dado força nos momentos mais difíceis durante todo o curso em especial no momento de conclusão.

À minha família que foi base fundamental para que esse sonho pudesse se realizando. Dando apoio e esperança desde o início do sonho medicina.

À minha namorada, Priscila, presente ao meu lado desde antes da aprovação do vestibular e juntos até hoje mesmo com todos sacrifícios que o curso impõe.

Agradeço imensamente ao meu orientador, Dr. Marco Valadares, cuja dedicação, ensinamento e paciência foram fundamentais para que essa monografia fosse concluída.

LISTA DE ABREVIATURAS

VEF₁ (FEV₁): Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF_{0,75} (FEV_{0,75}): Volume expiratório forçado em 0,75 segundo

CVF (FVC): Capacidade vital forçada

VEF₁/CVF (FEV₁/FVC): Relação VEF₁ sobre CVF

VEF_{0,75}/CVF (FEV_{0,75}/FVC): Relação VEF_{0,75} sobre CVF

PEF: Pico de fluxo expiratório

TEF: Tempo de expiração forçada

ISAAC: Estudo internacional de asma e alergia na infância

GINA: *Global Initiative for Asthma*

ATS: Sociedade Torácica Americana

ERS: Sociedade Respiratória Europeia

SUMÁRIO

Revisão de literatura.....	9
1.Asma.....	10
1.1.Introdução.....	10
1.2.Genética.....	11
1.3.Multifatoriedade.....	12
1.4.Fisiopatogenia, Clínica e Diagnóstico.....	15
2.Classificação de Asma.....	16
3.Projeto ISAAC.....	18
4.Espirometria.....	20
5.Distúrbios Ventilatórios.....	25
6.Referência Bibliográfica.....	28
Normas de Publicação da Revista.	33
Artigo Científico.....	42
1.Resumo.....	44
2.Abstract.....	45
3.Introdução.....	46
4.Materiais e Métodos.....	47
5.Resultados.....	49
6.Discussão.....	51
7.Conflito de Interesses.....	53
8. Referência Bibliográfica.....	54
Figuras.....	56
Tabelas.....	57
Artigo Original.....	60
Figuras and Tables.....	70

1. ASMA

1.1 Introdução

A prevalência da asma vem aumentando nas últimas décadas, sendo considerada, atualmente, uma das principais doenças crônicas no mundo (ANANDAN et al, 2010). Na infância, a asma constitui uma importante causa de morbidade, além de ser responsável por cuidados em serviços de emergências e hospitalizações que resultam em comprometimento de atividades diárias e faltas escolares (SIMÕES et al, 2010; NEFFEN et al, 2005).

Alguns fatores podem estar relacionados com esse aumento mundial na prevalência da asma, podendo-se citar: história familiar de atopia, tabagismo materno durante a gestação, estação do ano em que nasceu, prematuridade, ordem de nascimento, escolaridade e situação econômica dos pais (ISAAC, 1988).

A *Global Initiative for Asthma* (GINA) define asma como uma doença inflamatória crônica, caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por limitação variável ao fluxo aéreo. Pode ser reversível espontaneamente ou com tratamento. Manifesta-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar. A interação entre genética, exposição ambiental a alérgenos e irritantes, e outros fatores específicos resultam no desenvolvimento e manutenção dos sintomas (IV DIRETRIZES, 2006; LEMANSKE, 2001; GINA, 2012).

É uma das doenças crônicas mais comuns que afetam tanto adultos como crianças, sendo um problema mundial de saúde. Globalmente acomete cerca de 300 milhões de indivíduos (GINA, 2012). No Brasil, estima-se que existam aproximadamente 20 milhões de asmáticos (SOLÉ, 2007). A taxa de hospitalização de pacientes asmáticos vem diminuindo, mas ainda é alta. Em 2011, o DATASUS registrou 160 mil hospitalizações por asma em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internações (DIRETRIZES, 2012).

1.2 Genética

A asma é uma doença decorrente da interação genética e ambiente. Existe evidência importante do comportamento hereditário não só da asma, mas da sua associação com manifestações de outras atopias, como eczema e rinite alérgica. Há evidências que sugerem a existência de fatores genéticos isolados controlando seu desenvolvimento. A herança transmitida pela mãe apresenta maior expressão que a herança paterna, por isso a herança materna pode ser mais significativa na asma. (VON MUTIUS e NICOLAI, 1996; WARNER et al, 2000).

Como já sabido a asma é uma doença hereditária, mas a hereditariedade da doença não segue os padrões mendelianos clássicos. Diversos estudos de famílias evidenciam um forte padrão de agregação familiar no caso da asma, mas a genética da doença é especialmente complicada por sua natureza poligênica e pela interação entre fatores genéticos e ambientais (PINTO, STEIN e KABESCH, 2008; BIERBAUM e HEINZMAN, 2007).

A asma apresenta uma genética complexa. Com a introdução de técnicas avançadas de biologia molecular, começaram a realizar estudos com o propósito de avaliar se a asma é determinada geneticamente ou se aberrações genéticas são necessárias para permitir que fatores ambientais determinem a expressão clínica da doença. Os dados atuais sugerem que ambas as hipóteses são corretas (ROMAGNANI, 2000).

A predisposição para asma é herdada, mas a evolução dessa herança não é como em outras doenças. A importância dos fatores genéticos pode ser demonstrada usando-se como exemplo a ilha de Tristão da Cunha, que poderia ser chamada a ilha da asma, devido a frequência da ocorrência da doença. A explicação está nos 15 colonizadores originais, entre os quais havia três mulheres asmáticas. Embora o fator familiar seja reconhecido na asma, o desenvolvimento da mesma depende da interação entre fatores ambientais e a predisposição genético (TEIXEIRA, 2008).

A América Latina e áreas subdesenvolvidas do mundo carecem de estudo sobre a genética da asma, mesmo que sejam locais com alta prevalência de asma. Não se pode afirmar se os resultados de estudos genéticos em populações europeias podem ser transferidos facilmente

para populações de etnias diferentes. Logo, torna-se necessário, estudos genéticos epidemiológicos na América Latina, Ásia e África para determinar o impacto dos genes e do ambiente nestas regiões, o que pode diferir dramaticamente dos achados em amostras populacionais da Europa e dos EUA (PINTO, STEIN e KABESCH, 2008).

1.3 Multifatoriedade

Somado à herança, o ambiente é fator decisivo na ocorrência de asma. Warner et al (2000) estudaram, já na 22ª semana de gestação a resposta imune do feto, quando a mãe foi exposta a pólen de bétula. Mostraram que em indivíduos predispostos, a exposição pré-natal a alérgenos e as interações imunológicas entre a mãe, placenta e feto podem determinar se uma predisposição alérgica se manifestará como doença. Esta precoce interação entre herança genética, em especial a herança materna, e exposição ambiental intra-útero tem seu estudo dificultado pela participação de outros fatores que atuam sobre o indivíduo de risco, como a estação do ano em que nasceu, família pequena, condição socioeconômica e nível de escolaridade dos pais, especialmente pela mãe (FAGANELLO, 2001).

A exposição intra-útero ao tabagismo materno esta associada a uma diminuição da função pulmonar, acometendo as pequenas vias aéreas, o que constitui um fator de risco para sibilância transitória e asma (BURKE et al, 2012). Além dessa exposição durante período gestacional, o tabagismo materno durante os primeiros anos de vida está correlacionado com aumento de asma (REMES, 2001). Vários estudos prospectivos de prevenção primária de alergia, inclusive asma, concluíram que a redução de alérgenos no ambiente desde o nascimento e nos primeiros anos da criança é de grande importância para se evitar o aparecimento de doenças alérgicas (WHAN, 1997; REIS 2004).

Vários estudos foram feitos abordando a historia familiar de atopia e como unanimidade a historia materna esta associada a maior incidência de asma na criança. Von Mutius e Nicolai (1996) observaram que a ocorrência de asma isolada, sem associação com eczema ou rinite alérgica, aumenta consideravelmente se algum parente próximo tem asma, o que reforça a ideia de um fator genético independente controlando o desenvolvimento da asma. Uma herança poligênica/multifatorial associada a mãe pode ocorrer em famílias asmáticas, sugerido por Holberg et al(1998)

A exposição precoce nos primeiros meses de vida a alérgenos presentes no interior das residências, como pó domiciliar, escamas de barato, pelos de gato e cachorro, tende a ser mais comum em famílias com condições socioeconômicas ruins. Lembrando que essa exposição pode ocorrer já na vida intra-útero (FAGANELLO, SOLOGUREN e BARAÚNA , 2001).

A Global Initiative for Asthma (GINA) relata que a prevenção de asma dá-se através de medidas de controle ambiental, uso de medicações, suporte psicológico e educação em saúde para o paciente e sua família. As medidas de controle do ambiente são a base do tratamento, mas muitas vezes os pacientes não aderem corretamente esse passo do tratamento. Fatores como condição socioeconômica, aspecto cultural e psicológico, interação médico paciente podem atrapalhar essa adesão. Em trabalhos internacionais a adesão oscila entre 17 a 46%, em trabalhos brasileiros a taxa de adesão variou entre 37 a 42% (JENTZSCH et al,2006).

A doença atópica materna tem se mostrado um fator de risco mais importante que a alergia paterna. Embora o IgE não atravesse a placenta, ela se difunde passivamente até o líquido amniótico onde pode ser deglutido pelo feto, e através da sua concentração no líquido amniótico pode-se relacionar com o nível materno da IgE. Este fato pode ter papel importante na sensibilização a alérgenos e subsequente desenvolvimento de doença alérgica, pois os alérgenos também podem se difundir da mãe para o feto pelo mesmo mecanismo. Por volta da 16ª semana de gravidez, as concentrações de alérgenos no líquido correspondem a aproximadamente 10% dos níveis circulantes da mãe. Entre 14 e 16 semanas pode-se evidenciar a presença de células apresentadoras de antígenos (APCs) neste sítio, possibilitando o reconhecimento de antígenos pelo feto. Neste período de gravidez já são detectadas nos folículos linfóides do intestino fetal as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade MHC II. Quando estas células entram em contatos com os alérgenos contidos no líquido amniótico, com a IgE materna e citocinas com resposta do tipo TH2, pode ocorrer uma facilitação da apresentação do alérgeno às células T do feto (POSTMA et al.,1995).

No Brasil, a frequência de obesidade em adultos aumentou, alcançando 15,8% da população em 2011. Destaca-se o percentual de brasileiros com sobrepeso: 48,5%. Na faixa etária pediátrica o número de crianças obesas tem aumentado também. No período entre 2008

e 2009, o número de obesos aumentou em mais de 300% em crianças de cinco a nove anos. Entre dez e 19 anos, a frequência de excesso de peso variou, em média, de 10,8% em 2008 para 20% em 2009(2). Trata-se de duas entidades prevalentes no Brasil e a associação entre ambas costuma ser alvo de estudos, contudo a natureza dessa relação ainda é incerta (ANDRADE et al, 2013).

Muitas hipóteses surgiram para relacionar asma e obesidade: a asma contribui para a obesidade pelos efeitos colaterais dos corticoides com aumento ponderal, sedentarismo secundário a dificuldade respiratória, pela redução de participação de atividades físicas. Mas a principal explicação vem da observação de alterações inflamatórias em obesos. Tecido adiposo é um órgão endócrino, produz citocinas e hormônios. E isso interfere na resposta imune e no metabolismo. Em obesos, o tecido adiposo se hipertrofia e há acúmulo de macrófagos pró-inflamatórios com isso há um desequilíbrio inflamatório: aumento de leptinas e resistinas e citocinas pró-inflamatória, como IL-6, IL-8, TNF-alfa e redução de adipopectina, um anti-inflamatório. Nos brônquios essa inflamação leva a asma. (SIDELEVA et al, 2012).

Essa mesma explicação foi sugerida por Beutner et al, sugeriram o envolvimento de quimiocinas: leptina, IL-6, TNF-alfa, TGF-beta e eotaxina. Estas quimiocinas seriam secretadas pelos macrófagos presentes no tecido visceral, por meio de monócitos. Consequentemente teríamos efeitos na resposta atópica, afetando o desenvolvimento pulmonar, o equilíbrio da resposta Th1-Th2, a resposta imune, a musculatura lisa das vias aéreas e o aumento da hiperresponsividade brônquica (CAMILO et al, 2010).

As mulheres obesas tendem a maior chance de desenvolver asma. Junto a menarca, menstruação, gravidez e a menopausa, a obesidade participa como um fator modificador na expressão clínica da asma (SOOD et al, 20012). Isso é diferente na pediatria, meninos que são obesos tem uma chance maior de não controlar inadequado da asma. (BORREL et al, 2013).

1.4 Fisiopatogenia, Clínica e Diagnóstico

Clinicamente a asma representa uma obstrução difusa das vias aéreas que é reversível espontaneamente ou com tratamento. Fisiologicamente é uma obstrução de vias aéreas associada à hiperinsuflação e farmacologicamente é uma reatividade exagerada das vias aéreas a estímulos específicos e inespecíficos (HOLGATE, HAMID e RAFFERTY, 1990).

A principal característica fisiopatogênica da asma é a inflamação brônquica, resultante de um amplo e complexo espectro de interações entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. Ela está presente em todos os pacientes asmáticos, inclusive naqueles com asma de início recente, nas formas leves da doença e mesmo entre os assintomáticos (IV DIRETRIZES, 2006; KUMAR, 2001).

A resposta inflamatória alérgica é iniciada pela interação de alérgenos ambientais com algumas células que têm como função apresentá-los ao sistema imunológico, mais especificamente os linfócitos Th2. Estes, por sua vez, produzem citocinas responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório. A IL-4 tem papel importante no aumento da produção de anticorpos IgE específicos ao alérgeno (LEMANSKE e BUSSE, 2001; VIGNOLA et al, 1998).

Vários mediadores inflamatórios são liberados pelos mastócitos (histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas), pelos macrófagos (fator de necrose tumoral – TNF-alfa, IL-6, óxido nítrico), pelos linfócitos T (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, fator de crescimento de colônia de granulócitos), pelos eosinófilos (proteína básica principal, ECP, EPO, mediadores lipídicos e citocinas), pelos neutrófilos (elastase) e pelas células epiteliais (endotelina-1, mediadores lipídicos, óxido nítrico). Através de seus mediadores as células causam lesões e alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle neural autonômico (substância P, neurocinina A) e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea (BOUSQUET et al 1990).

O diagnóstico da asma baseia-se na clínica e na limitação de fluxo aéreo. Os sintomas que sugerem a asma são dispneia, tosse crônica, sibilância, opressão ou desconforto torácico, sobretudo à noite ou nas primeiras horas da manhã. Embora o diagnóstico clínico da asma em sua forma clássica de apresentação não seja difícil, a confirmação deve ser feita por um

método objetivo, uma vez que os sinais e sintomas da asma não são exclusivos dessa condição. As medidas de função pulmonar fornecem uma avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade, além de confirmar o diagnóstico de asma. A espirometria é o método de escolha para determinar essa limitação de fluxo e confirmar o diagnóstico de asma (DIRETRIZES, 2012).

2. Classificação da Asma

Saber classificar a gravidade da asma é necessário para que o manejo possa ser efetuado da maneira mais adequada possível. A avaliação da gravidade da asma pode ser feita pela análise da frequência e intensidade dos sintomas e pela função pulmonar. Segundo a Global Initiative for Asthma(2006), podemos dividir a gravidade da seguinte maneira: (IV DIRETRIZES, 2006; GINA, 2006)

- Asma intermitente: sintomas raros (<1x semana); despertar noturno raro (< 2x mês); Necessidade de beta-2 para alívio raro; Limitação de atividades Nenhuma; Exacerbações Raras; VEF1 ou PFE $\geq$ 80% predito; Variação VEF1 ou PFE < 20%
- Asma persistente leve: sintomas semanais; despertar noturno mensal; Necessidade de beta-2 para alívio eventual; Limitação de atividades Presente nas exacerbações; Exacerbações Afeta atividades e o sono; VEF1 ou PFE $\geq$ 80% predito; Variação VEF1 ou PFE < 20-30%
- Asma persistente moderada: sintomas diários; despertar noturno semanal; Necessidade de beta-2 para alívio diário; Limitação de atividades Presente nas exacerbações; Exacerbações Afeta atividades e o sono; VEF1 ou PFE $\geq$ 60-80% predito; Variação VEF1 ou PFE > 30%
- Asma persistente grave: sintomas diários ou contínuos; despertar noturno quase diário; Necessidade de beta-2 para alívio diário; Limitação de atividades continua; Exacerbações frequentes; VEF1 ou PFE $\leq$ 60% predito; Variação VEF1 ou PFE > 30%

Esta classificação de gravidade da asma é mais indicada para o tratamento inicial da asma, mas existe uma outra classificação de asma, dividindo em asma controlada, parcialmente controlada ou não controlada. Pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma (2012) controle refere-se à extensão com a qual as manifestações da asma estão suprimidas, espontaneamente ou pelo tratamento, e compreende dois domínios distintos: o controle das limitações clínicas atuais e a redução dos riscos futuros. Pode-se então usar essa classificação para categorizar inicialmente a asma do paciente.

O controle das limitações atuais deve ser preferencialmente avaliado em relação às últimas quatro semanas e inclui sintomas, necessidade de medicação de alívio, limitação de atividades físicas e intensidade da limitação ao fluxo aéreo. A prevenção de riscos futuros inclui reduzir a instabilidade da asma, suas exacerbações, a perda acelerada da função pulmonar e os efeitos adversos do tratamento. (GINA, 2012; PEDERSEN et al, 2011)

- Asma controlada: sintomas diurnos, nenhum ou ≤ 2 x semana; Limitação de atividades nenhuma; Sintomas/despertares noturnos nenhum; Necessidade de medicação de alívio nenhuma ou ≤ 2 por semana; Função pulmonar (PFE ou VEF1) normal. Para tal classe, todos esses parâmetros devem estar presente.
- Asma parcialmente controlada: sintomas diurnos, Três ou mais por semana; Limitação de atividades qualquer; Sintomas/despertares noturnos qualquer; Necessidade de medicação de alívio três ou mais por semana; Função pulmonar (PFE ou VEF1) $< 80\%$ predito ou do melhor prévio (se conhecido). Um ou dois desses parâmetros presentes já indica uma asma parcialmente controlada.
- Asma não controlada: três ou mais parâmetros da asma parcialmente controlada.

3. Projeto ISAAC

O “*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*” (ISAAC) foi criado com o objetivo geral de otimizar o valor das pesquisas epidemiológicas da asma e outras doenças

alérgicas na infância. Para isso propôs um método único de pesquisa que possa ser usado mundialmente, baseando-se em um protocolo que consiste em questionários escritos e em vídeos. Participam desse estudo as crianças entre seis e sete anos e entre 13 e 14 anos (AMORIM e DANELUZZI, 2001).

O ISAAC nasceu a partir de dois estudos colaborativos multinacionais sobre asma na infância, um em Auckland (Nova Zelândia) e o outro na Alemanha, em 1990. O objetivo desse projeto era permitir que ele fosse realizado em âmbito internacional. Então foram padronizados questionários e estes foram validados por estudo piloto em vários países, onde foi confirmada a sua aplicabilidade e reprodutibilidade. Após essa fase, o ISAAC passou a ser realizado em várias partes do mundo (SOLÉ e NASPITZ, 1998).

Alguns objetivos específicos do ISSAC são: descrever a prevalência e a gravidade da asma, rinite e eczema em crianças que moram em diferentes centros e fazer comparação entre os países; obter medidas de base para as tendências futuras na prevalência e gravidade dessas doenças; proporcionar uma estrutura para posteriores pesquisas etiológicas de fatores genéticos, ambientais, estilos de vida e cuidados médicos ligados a essas doenças (ISAAC,1996).

No Brasil, o projeto ISSAC foi realizado inicialmente em sete cidades. Exceto em Salvador, foram avaliadas crianças dentro das faixas etárias de seis a sete anos e de treze a quatorze anos. Os resultados encontrados nas crianças e adolescentes foram respectivamente: São Paulo (6,1% e 10%), Curitiba (6,6% e 8,6%), Porto Alegre (16,8% e 21,9%), Recife (20,7% e 21%), Uberlândia (5,4% e 15,1%), Itabira (4,7% e 4,8%) e Salvador (12,6%) (SOLE, 1997).

A definição de asma em estudos epidemiológicos ainda é controversa e não há consenso sobre um método rápido, barato e prático para se investigar essa doença. Nos questionários escritos, o diagnóstico de asma pode ser identificado de diversas formas: pela pergunta direta sobre ele (diagnóstico médico), pela pergunta de seu principal sintoma, sibilos, e pela associação de diferentes perguntas (escore de sintomas). Cada um desses critérios apresenta vantagens e desvantagens. O diagnóstico médico de asma depende, por exemplo, de consulta médica prévia, do número de médicos consultados até o momento, da compreensão do

diagnóstico de asma fornecido pelo médico, assim como da lembrança e do entendimento do diagnóstico por parte do paciente e da utilização do termo pelo profissional. Em um estudo para validar o questionário padrão do ISAAC, após a sua versão para o português e cultura brasileira, verificou-se que apenas metade dos adolescentes com asma seguidos em um serviço especializado por causa da doença, se identificou como asmático (WANDALSEN et al, 2009).

O subdiagnóstico e o subtratamento da asma são os responsáveis por grande parte das hospitalizações pediátricas. O atraso no diagnóstico de asma na criança resulta em agravamento dos sintomas, preocupação na família e aumento de gastos com o tratamento. O intervalo entre a primeira visita ao médico por sintomas respiratórios até o confirma o diagnóstico de asma pode demorar um pouco, 16 consultas ou até três anos, como relatado por alguns pesquisadores (WANDALSEN et al, 2009).

Os clínicos gerais e os pediatras, diante de uma criança com sibilância de repetição, evitam muitas vezes em usar o termo asma, tendendo a enfatizar o diagnóstico de infecção. O termo “bronquite” está mais próxima desse conceito e costuma ser facilmente aceito pelos pais, por não significar, no seu entender, o estigma de doença crônica e incurável. O diagnóstico de “bronquite asmática” representaria uma doença menos grave que a asma e exigiria menor investigação e tratamento. Por outro lado, muitos médicos consideram que o diagnóstico de asma na criança pequena é difícil de ser feito devido, basicamente, à ausência de um marcador sensível e específico para o diagnóstico e à existência de diversas outras doenças que podem cursar com sintomas semelhantes (WANDALSEN et al, 2009).

Na opinião de diversos autores, a história clínica está mais de acordo com o novo conceito do diagnóstico de asma, baseado na evolução do padrão de sintomas. Dessa forma, preconizam a associação de perguntas para o diagnóstico de asma, em detrimento de perguntas isoladas. Entretanto, durante a validação construtiva do questionário ISAAC em relação a presença de hiper-reatividade brônquica inespecífica a metacolina, documentou-se que a pergunta sobre a presença de sibilos nos últimos 12 meses apresenta os maiores índices de sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo, reforçando o conceito de que esta é a pergunta chave para o diagnóstico de asma em nosso meio (CAMELO-NUNES, 2008)

A prevalência de “diagnóstico” médico de asma tem se mostrado significativamente mais baixa do que a obtida com os outros critérios em diversos estudos. Esse dado reforça o pouco conhecimento populacional sobre o diagnóstico de asma, provavelmente relacionado à não utilização desse termo pelo médico (WANDALSEN et al, 2009).

Diversos autores já haviam modificado o questionário padrão do ISAAC com o propósito de torná-lo de maior inteligência, acrescentando na pergunta sobre o diagnóstico médico de asma um dos sinônimos muito usados por pais e médicos: “teve asma ou bronquite alguma vez na vida?”. Os resultados diferiram bastante dos observados através do método padrão, apesar de muitos próximos aos obtidos pela pergunta “sibilos nos últimos 12 meses”. Essas diferenças reforçam a necessidade de se empregar instrumentos padronizados em estudos epidemiológicos, sejam internacionais ou nacionais, sem modificações na sua estrutura básica, sob o risco de perda da validade dos resultados encontrados (AMORIM e DANELUZZI, 2001).

O módulo de asma do questionário ISAAC é um instrumento válido e efetivo na identificação de pacientes com asma em estudos epidemiológicos. A pergunta sobre sibilo nos últimos 12 meses e o escore global do ISAAC são os critérios mais reconhecidos para o diagnóstico de asma (WANDALSEN et al, 2009).

4. Espirometria

A medida da função pulmonar deve ser realizada na confirmação ou elucidação de hipóteses diagnósticas, no acompanhamento de doenças pulmonares, na determinação do envolvimento pulmonar em certas patologias, na monitorização da resposta à terapêutica, na avaliação pulmonar antes de grandes cirurgias e em estudos populacionais (RODRIGUES et al, 2002).

Os testes de função pulmonar são usualmente realizados com sistemas computadorizados que analisam os dados e fornecem resultados imediatos. A espirometria é um desses testes. Ela mede volumes e fluxos aéreos, principalmente a capacidade vital (CV), capacidade vital

forçada (CVF), o volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁) e suas relações (VEF₁/CV e VEF₁/CVF). Pela variabilidade observada em diferentes países, valores de referências nacionais devem ser preferidos, especialmente se os testes são feitos para detecção precoce de doença, exposição ocupacional e avaliação da incapacidade (PEREIRA, 2001).

Capacidade vital (CV): representa o maior volume de ar mobilizado, podendo ser medido tanto na inspiração quanto na expiração. Capacidade vital forçada (CVF): representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração. Volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF₁): é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra de CVF. Outro parâmetro utilizado, esse mais usado em crianças é o VEF_{0,75} que é o volume de ar exalado em 0,75 segundos da manobra de CVF (PEREIRA, 2002).

Vários fatores podem alterar os valores da espirometria, por isso devemos ter a cautela de excluí-los ou minimizá-los para obtenção de valores mais próximos da realidade em circunstâncias basais. A seguir estão relacionados os principais cuidados que devem ser observados e orientados antes da execução do exame, para que os resultados possam ser interpretados adequadamente (RODIRGUES et al, 2002):

- Adiar o exame por 2 semanas após infecção respiratória
- Adiar o exame por 7 dias após hemoptise
- Suspensão de medicamentos:
 - broncodilatadores (teofilina e beta-2-adrenérgicos): 12 horas antes
 - anticolinérgicos: 12 horas antes
 - antihistamínicos: 48 horas antes
 - antileucotrienos: 24 horas antes
- Medicamentos que não necessitam suspensão:
- corticosteróides (inalatório e sistêmico)
- cromoglicato e nedocromil sódico
- antibióticos
- Vir alimentado mas evitar refeições volumosas
- Não tomar chá ou café no dia do exame
- Repousar por 5 a 10 minutos antes do exame
- Não fumar ou ingerir bebidas alcoólicas no dia do exame

Para a realização da espirometria a criança deve-se posicionar em pé, com a cabeça em posição neutra e fixa e com clipe nasal. As manobras realizadas produzem curvas volume-tempo e fluxo-volume que, para sua utilização na interpretação, deverão passar por critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade padronizados pela *American Thoracic Society* (ATS). Os critérios de aceitabilidade são listados a seguir (RODIRGUES et al,2002) :

- Inspiração máxima antes do início do teste
- Início satisfatório da expiração
- Expiração sem hesitação
- Evidência de esforço máximo
- Volume retroextrapolado menor que 5% da CVF ou 100ml (oque for maior)
- Duração satisfatória do teste: em geral 6 segundos (em crianças menores aceitam-se 3 segundos)
- Término adequado: existência de platô no último segundo
- Ausência de artefatos:
 - Tosse no primeiro segundo
 - Vazamento
 - Obstrução do bocal
 - Manobra de valsalva
 - Fechamento da glote

A espirometria é recomendada para o esclarecimento diagnóstico em pacientes com tosse crônica (> 3 semanas). Tosse crônica é manifestação isolada frequente de asma. Em pacientes com dispneia crônica de causa não aparente, se a espirometria é normal, a investigação deve prosseguir com teste de broncoprovocação, excluídas anemia e disfunção da tireóide (PEREIRA, 2002).

Recomenda-se a espirometria na asma nas seguintes situações: em pacientes com sibilância ou aperto no peito recorrente, para confirmar diagnóstico de asma; por ocasião da avaliação inicial; após tratamento com estabilização dos sintomas e Pico de Fluxo Expiratório (PFE) para documentar o nível de função pulmonar (normal ou não); em pacientes com asma

persistente e grave, quando mudanças no tratamento de manutenção foram feitas e os resultados alcançados (PEREIRA, 2001).

Os valores obtidos nos testes de função pulmonar são comparados com valores de referência, obtidos em indivíduos considerados saudáveis retirados da mesma população. Uma vez estabelecidos os valores basais, uma mudança pode indicar lesão pulmonar com maior precocidade do que a caracterização de valores fora da faixa de referência, que é muito ampla. (PEREIRA, 2001).

Existe uma prevalente necessidade de valores de referência de espirometria para crianças brasileiras de 3 a 6 anos de idade, uma faixa etária que não foi estudada até o momento em nosso país. A disponibilidade de equações de valores previstos para este grupo promoveria a realização de estudos funcionais em doenças respiratórias, aumentando a qualidade de vida e validade dos estudos. Também permitiria melhor descrição dos impactos da prematuridade, infecções virais e poluição, dentre muitos outros fatores, no desenvolvimento do sistema respiratório. Em crianças em idade escolar, de 6-12 anos, as equações brasileiras disponíveis foram geradas a partir de dados obtidos há mais de 15 anos (MALOZZI, 1995; TORRES, 1992).

Na avaliação respiratória de crianças acima de seis anos, assim como em adultos, a espirometria tem importante papel devido à sua simplicidade e ao seu baixo custo, aliados à boa reprodutibilidade. Demonstra importância também quando os sintomas não são bem caracterizados pelos pacientes e respectivos responsáveis, o que pode resultar em uma classificação inadequada da asma e assim seu tratamento. Utilizamos então a espirometria como recurso para se estabelecer o manejo mais adequado do paciente. A espirometria também é intensamente utilizada em pesquisa, sendo o desfecho complementar mais comum em estudos de doenças respiratórias (VIDAL e JONES, 2010; MALUCELLI et al, 2007).

Idealmente, a interpretação da espirometria deve ser feita por comparação com valores de referência. Existem dezenas de equações de referência em uso na atualidade e muitas incluídas nos equipamentos de função pulmonar. Entretanto, diferenças raciais, socioeconômicas, de gênero, de aparelhagem e da técnica de aplicação da espirometria afetam

a acurácia da interpretação, particularmente quando os resultados são comparados com os valores previstos de outro grupo étnico (VIDAL e JONES, 2010; SUBBARAO et al, 2004).

A “American Thoracic Society” sugere que em cada local onde são realizados testes de função pulmonar sejam produzidos os próprios valores de referência, a partir de uma seleção aleatória de indivíduos sem doença pulmonar (LADOSKY et al, 2001).

Em crianças, devido a necessidade da colaboração por parte do paciente, a aplicação em menores de 6 anos é restrita. Já existem alguns trabalhos realizados no Brasil de excelente qualidade com o objetivo de gerar valores de referência, entretanto limitados às crianças acima de 6 anos (VIDAL e JONES, 2010).

A espirometria, embora com reconhecido valor no diagnóstico complementar de doenças obstrutivas, apresenta classicamente limitações na faixa etária pediátrica, sobretudo em crianças menores. O padrão obstrutivo esperado que seja observado numa população com diagnóstico clínico de asma pode, por vezes, não ser evidenciado por questões técnicas de execução do exame espirométrico, que demanda colaboração do paciente. O tempo expiratório limitado, caracterizando o assim chamado “sopro curto” é a maior dessas limitações. Essa limitação estava escrita em pesquisa de Veras e Pinto (VERAS e PINTO, 2011).

Um dos fatores limitantes que podemos notar em crianças é a interrupção súbita da expiração, o que pode interferir na acurácia da espirometria. Por apresentarem normalmente essa manobra expiratória mais breve que a de um adulto a aplicação dos critérios de aceitabilidade da espirometria em adultos não está indicada em crianças (BURITY et al, 2011).

Esse sopro curto decorre do fato de que as crianças têm vias aéreas proporcionalmente maiores que seus volumes pulmonares, o que os capacita a realizar a expiração forçada em menos de 1 segundo. Piccioni et al, estudaram crianças menores de 6 anos e propuseram equações com o parâmetro VEF em 0,75 s ($VEF_{0,75}$), sendo esse talvez o parâmetro mais adequado para observar distúrbios obstrutivos nessa faixa (STANOJEVIC et al, 2009). Outro parâmetro pode auxiliar no diagnóstico de distúrbios obstrutivos em crianças com curvas

parcialmente expiradas é o $VEF_{0,5}$, que mostrou-se confiável e reprodutível (BURITY et al, 2011).

A espirometria em pré-escolares não é um exame fácil de fazer, falta colaboração das crianças para a realização das manobras forçadas, dificuldades em compreender as explicações para a realização de manobras expiratórias adequadas, distraem-se facilmente durante a abordagem inicial e muitas vezes a equipe de apoio não tem paciência. Mas a realização desse teste por profissionais adequados, treinados especificamente para o atendimento a crianças pode elevar a taxa de sucesso desse exame. Somando-se isso a utilização de parâmetros modificados, como $VEF_{0,5}$ e $VEF_{0,75}$, a espirometria torna-se um método válido e útil na avaliação da função pulmonar em pré-escolares (VERAS e PINTO, 2011).

5. Distúrbios Ventilatórios

De acordo com os dados obtidos na espirometria podemos classificar os distúrbios respiratórios em obstrutivo, restritivo, misto.

Distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO): caracterizado por redução desproporcional dos fluxos máximos com relação ao volume que pode ser eliminado. Os principais índices para a caracterização do DVO são o VEF_1 e a razão VEF_1/CVF . Pacientes sintomáticos que apresentam VEF_1 normal e VEF_1/CVF reduzida podem ser classificados como portadores de DVO. Quando o $FEF_{25-75\%}$ for o único parâmetro alterado, o distúrbio deve ser considerado leve independentemente do grau de redução (RODRIGUES et al, 2002)

Distúrbio ventilatório restritivo (DVR): caracterizado pela redução da CPT, que não pode ser medida na espirometria. Quando a CV e a CVF estão reduzidas na presença de razão VEF_1/CVF normal ou elevada, o DVR pode ser inferido. Muitos pacientes com espirometrias com padrão restritivo não possuem doença pulmonar restritiva ou seja, têm CPT normal ou elevada. O diagnóstico de certeza deve ser feito com medidas dos volumes pulmonares (diluição com hélio ou pletismografia) (RODRIGUES et al, 2002).

Distúrbio ventilatório misto: caracterizado pela presença de obstrução e restrição simultaneamente. Deve-se excluir a possibilidade de DVO com redução da CV (por obstrução e aprisionamento de ar). O diagnóstico de certeza deve ser feito com a medida dos volumes pulmonares mas, se após a administração de broncodilatador houver normalização da CV, o distúrbio restritivo está afastado (RODRIGUES et al, 2002).

A caracterização dos distúrbios ventilatórios é baseado em critérios espirométricos, descritos na tabela 1 (RODRIGUES et al, 2002).

Parâmetros	Distúrbio obstrutivo	Distúrbio restritivo
CVF	normal ou reduzida	reduzida
VEF1	reduzido	normal ou reduzida
VEF1/CVF	reduzida	Normal ou aumentada
FEF25-75%	reduzido	normal, reduzido ou aumentado

TABELA 1. Caracterização dos distúrbios ventilatórios obstrutivos e restritivos através da espirometria (RODRIGUES et al, 2002)

Ainda de acordo com a espirometria podemos avaliar a gravidade. Segundo normas estabelecidas pela *American Thoracic Society*, os distúrbios ventilatórios obstrutivos em indivíduos adultos podem ser categorizados em níveis de função percentuais, tal como esquematizado na tabela 2 (RODRIGUES et al, 2002).

Classificação*	CVF (%)	VEF1 (%)	VEF1 /CVF
Normal (em geral)**	> 80	> 80	> 70
Distúrbio leve	60-79	60-79	60-69
Distúrbio moderado	51-59	41-59	41-59
Distúrbio grave	< 50	< 40	< 40

TABELA 2. Interpretação da espirometria. Classificação dos distúrbios ventilatórios obstrutivos.
Segundo normas da ATS e esquematizado por Pereira et al.

() Se houver discordância entre os graus, o distúrbio deve ser classificado pelo grau mais acentuado.

(**) Os limites da normalidade são variáveis e devem ser estabelecidos individualmente.

REFERÊNCIAS

AMORIM, A.J., DANELUZZI, J.C. Prevalência de asma em escolares. J Pediatr, Rio de Janeiro, v.77, n.3, p. 197-202, 2001.

ANANDAN, C, et al.. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. Allergy. n.65, p. 152-167, 2010.

ANDRADE, L.S. et al. Obesidade e asma: associação ou epifenômeno? Rev Paul Pediatr, v.31, n.2, p.138-144, 2013.

BIERBAUM, S., HEINZMAN, A. the genetics of bronchial asthma in children. Respir Med, v.101, p. 1369-75, 2007.

BORREL, L.N. et al. Childhood Obesity and Asthma Control in a Diverse Sample: Examining age and Racial/Ethnic Differences. Am J Respir Crit Care Med, 2013.

BOUSQUET, J. et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med, v.323,n.15, p.1033-1039, 1990.

BURITY, E.F., et al. Early termination of exhalation: effect on spirometric parameters in healthy preschool children. J bras pneumol, v.37, n.4, p. 464-470, 2011.

BURKE, H., et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics, v.129, n.4, p.735-744, 2012.

CAMILO, D.F., et al, Obesity and asthma: association or coincidence? J pediater,v.86, n.1, p.6-14, 2010.

CAMELO-NUNES, I.C., et al. Constructive validity of ISAAC written questionnaire against bronchial hyperresponsiveness among Brazilian adolescents. World Allergy Organ J. In press, 2008.

EDENHARTER, G. Cord blood-IgE as risk factor and predictor for atopic diseases. Clin Exp Allergy, v.28, n.6, p.671-678,1998.

FAGANELLO, M.M., SOLOGUREN, M.J.J. e BARAÚNA, M.A. Avaliação de fatores de risco para o desenvolvimento de asma na infância. Rev bras alerg imunopatol. v.24, n.5, p. 183-188, 2001.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA-GINA [homepage on the Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2012. Disponível em: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf. Acessado em: 24 de setembro 2013

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA-GINA [homepage on the Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2006. Disponível em: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_072007_1.pdf. Acessado em: 25 de setembro 2013

HOLBERG, C.J., et al. Differences in familial segregation of FEV1 between asthmatic and nonasthmatic families. Role of a maternal component. Am J Respir Crit Care Med, v.158, n.1,p.162-169,1998.

HOLGATE, S.T., HAMID, M., RAFFERTY, P. The inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen on early and late-phase bronchoconstriction following allergen challenge in atopic asthma. Clin Exp Allergy, v.20, n.3, p.261-267, 1990.

INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD – ISAAC. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms. Eur Respir J, v.12, n.2, p.315-335, 1998.

INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD-ISAAC. International study of asthma and allergies in childhood: background and methods. Eur Respir J, v.9, p.410. 1996.

JENTZSCH, N.S., CAMARGOS, P.A.M., MELO, E.M. Adesão às medidas de controle ambiental em lares de crianças e adolescentes asmáticos. J Bras Pneumol, v.32, n.3, p.189-194, 2006.

KUMAR, R.K. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvement in therapy? Pharmacol Ther, v.91, n.2,p.93-104, 2001.

LADOSKY, W., et al. Comparing reference spirometric values obtained from Knudson and Pereira equations – Adults. J Pneumol, v.27, n.6, p 315-320, 2001.

LEMANSKE, R.F., BUSSE W.W. Asthma. N Engl J Med, v.344, n.5, p.350-362. 2001.

MALOZZI, M.C. Valores de referência para espirometria em crianças e adolescentes, calculados a partir de uma amostra da cidade de São Paulo. Universidade Federal de São Paulo; 1995.

MALUCELLI, M., et al. Accuracy of pulmonary function test in pediatric and adolescent asthma classification. *Rev Bras alerg imunopatol*, v.30, n.1, p. 27-31, 2007.

NEFFEN, H. et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. n.17, p.191-197. 2005.

PEDERSEN, S.E., et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*, v.46, n.1, p. 1-17, 2011.

PEREIRA, C.A.C. Projeto Diretrizes: Testes de Função Pulmonar. SOCIEDADE Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. p.1-12, 2001.

PEREIRA, C.A.C. Espirometria. *J pneumol*, v.28,n.3, p. 1-82,2002

PICCIONI, P. et al. Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res*, v.8, n.14, p. 1-10, 2007.

POSTMA, D.S., et al. Genetic Susceptibility to Asthma - Bronchial Hyperresponsiveness Coinherited with a Major Gene for Atopy. *N Engl J Med*, v. 333, p.894-900, 1995.

REIS, A.P. A intervenção precoce nas doenças alérgicas em pediatria: como e quando intervir. *Pediatria*, São Paulo, v.26, n.3, p.179-187,2004.

REMES, S.T., et al. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol*, vol. 108, p.509-515, 2001.

RODRIGUES, J.C. et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. **J Pneumol**, v. 28, Supl 3,p. 207-221.2002.

ROMAGNANI, S., The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. v.105, n.3, p.399-408. 2000.

SIDELEVA, O. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med*, v.186, n.7, p. 598-605, 2012

SIMÔES, S.M., et al. Distribution of severity of asthma in childhood. *J Pediatr*, Rio de Janeiro, v.86, n. 5, p.417-423, 2010

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*, São Paulo , v. 32, supl. 7, p. 447-474, 2006

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma-2012. *J Bras Pneumol*. São Paulo, v.38, Supl. 1, p.1-46, 2012.

SOLÉ, D., et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr*, Rio de Janeiro, v.82, n.5, p.341-346, 2006.

SOLÉ, D., et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. *J Investig Allergol Clin Immunol*, v.17, n.1, p.6-13, 2007.

SOLÉ. D., Prevalência e mortalidade por asma na cidade de São Paulo. 1997, 171 f. Tese de Livre Docência – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, 1997.

SOLÉ, D., NASPITZ C.K. Epidemiologia da asma: Estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Rev Bras Alergia Imunopatol* v.21, n.2, p.38-45, 1998.

SOOD, A., et al. Low serum adiponectin predicts future risk for asthma in women. *Am J Respir Crit Care Med*, v.186, n.1, p. 41-47, 2012.

STANOJEVIC, S. et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med*, v.180, p.547-552, 2009.

SUBBARAO, P., et al. Comparison of spirometric reference values. *Pediatr Pulmonol*, v.37, n.6, p. 515-522, 2004. VON MUTIUS E., NICOLAI T. Familial aggregation of asthma in a South Bavarian population. *Am J Respir Crit Care Med*. v. 153, n. 4, p. 1266-1272, 1996

TEIXEIRA, L. [homepage on the internet]. [update 03 fev 2013] Instituto Punin de Informação e Referência em Asma – INSPIRA. Disponível em: <http://www.cdof.com.br/asma8.htm>, acessado em: 24 de setembro 2013.

TORRES, L.A. Valores de referência de função pulmonar em crianças de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo; 1992.

VERAS, T.N., PINTO L.A. Feasibility of spirometry in preschool children. J Bras pneumol, v.37, n.1, p. 69-74, 2011.

VIGNOLA, A.M., et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med, v.157, n.2, p.403-409, 1998

VIDAL, P.C., JONES M.H. Valores de referência de espirometria para crianças brasileiras. Apresentado na V Mostra de Pesquisa da Pós-Graduação. PUCRS, 2010.

WHAN, U., et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for the sensitization during the first three years of life. J Allergy Clin Immunol, v.99, p. 763-769, 1997.

WANDALSEN, N.F. et al. Avaliação de critérios para o diagnóstico de asma através de um questionário epidemiológico. J Bras Pneumol, v.35, n.3, p.199-205, 2009.

WARNER, et al. Pre-natal origins of allergic disease. J Allergy Clin Immunol, v. 105, n.2, p. 493-498, 2000.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The ACR Group provides the rapid monthly publication of articles in all areas related to current research in Addiction, AIDS, Anesthesia, Allergy and Diabetes Metabolism. ACR Group welcomes the submission of manuscripts that meet the general criteria of significance and scientific excellence. Papers will be published approximately one month after acceptance. Submit manuscripts at <http://www.editorialmanager.com/acrgroup>

OMICS Publishing Group Policy Regarding the NIH Mandate

OMICS Publishing Group will support authors by posting the published version of articles by NIH grant-holders to PubMed Central immediately after publication.

Submission of an Article

In order to reduce delays, authors should assure that the level, length and format conform to OMICS Publishing Group's requirements, at submission and each revision stage. Submitted articles should have a summary/abstract, separate from the main text, of up to 300 words. This summary does not include references, numbers, abbreviations or measurements unless essential. The summary should provide a basic-level introduction to the field; a brief account of the background and principle of the work; a statement of the main conclusions; and 2-3 sentences that place the main findings into a general context. The text may contain a few short subheadings of no more than 40 characters each.

Formats for OMICS Publishing Group contributions:

OMICS Publishing Group accepts the following: original articles, reviews, abstracts, addendums, announcements, article-commentaries, book reviews, rapid communications, letters to the editor, annual meeting abstracts, conference proceedings, calendars, case-reports, corrections, discussions, meeting-reports, news, obituaries, orations, product reviews, hypotheses, and analyses.

CoverLetter

All submissions should be accompanied by a 500 word or less cover letter briefly stating the significance of the research, agreement of authors for publication, number of figures and tables, supporting manuscripts, and supplementary information.

Also include current postal, telephone, fax numbers and E-mail address of corresponding author to maintain communication.

Article Preparation Guidelines

Manuscript title:

Title word limit is 25 and should not contain abbreviations. The Title should be a brief phrase describing the contents of the paper.

Author Information:

Complete names and affiliation of all authors including contact details of corresponding author (Telephone, Fax and E-mail address).

Abstract:

The Abstract should be informative and completely self-explanatory, briefly present the topic, state the scope of the experiments, indicate significant data, and point out major findings and conclusions. The abstract should summarize the content in 300 words or less. Standard nomenclature should be used and abbreviations should be avoided. The preferable format should accommodate a description of the study background, methods, results and conclusion. Following the abstract, a list of keywords (3-10) and abbreviations should be included.

Title

Introduction: The introduction should set the tone of the paper by providing a clear statement of the study, the relevant literature on the study subject, and the proposed approach or solution. The introduction should be general enough to attract a reader's attention from a broad range of scientific disciplines.

Materials and Methods: This section should provide a complete overview of the design of the study. Detailed descriptions of materials or participants, comparisons, interventions and types of analysis should be mentioned. However, only new procedures should be described in detail; previously published procedures should be cited, and important modifications of published procedures should be mentioned briefly. Capitalize trade names and include the manufacturer's name and address.

Results: The Results section should provide complete details of the experiment that are required to support the conclusion of the study. The results should be written in the past tense when describing findings in the authors' experiments. Previously published findings should be written in the present tense. Results and Discussion may be combined or in a separate section. Speculation and detailed interpretation of data should not be included in the Results but should be put into the Discussion section.

Acknowledgement

This section includes acknowledgment of people, grant details, funds, etc.

Note: If an author fails to submit his/her work as per the above instructions, they are pleased to maintain clear titles namely headings, subheading.

References

Only the published or accepted manuscripts should be included in the reference list. Meetings abstracts, conference talks, or papers that have been submitted but not yet accepted should not be cited. All personal communications should be supported by a letter from the relevant authors. OMICS uses the numbered citation (citation-sequence) method. References are listed and numbered in the order that they appear in the text. In the text, citations should be indicated by the reference number in brackets. Multiple citations within a single set of

brackets should be separated by commas. Where there are three or more sequential citations, they should be given as a range. Example: "... now enable biologists to simultaneously monitor the expression of thousands of genes in a single experiment [1, 5-7, 28]." Make sure the parts of the manuscript are in the correct order for the relevant journal before ordering the citations. Figure captions and tables should be at the end of the manuscript.

Authors are requested to provide at least one online link for each reference as following (preferably PubMed).

Because all references will be linked electronically as much as possible to the papers they cite, proper formatting of the references is crucial. Please use the following style for the reference list:

Examples:

Published Papers:

1. Laemmli UK (1970) Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
2. Brusic V, Rudy G, Honeyman G, Hammer J, Harrison L (1998) Prediction of MHC class II- binding peptides using an evolutionary algorithm and artificial neural network. *Bioinformatics* 14: 121-130.
3. Doroshenko V, Airich L, Vitushkina M, Kolokolova A, Livshits V, et al. (2007) YddG from *Escherichia coli* promotes export of aromatic amino acids. *FEMS Microbiol Lett* 275:

Note: Please list the first five authors and then add "et al." if there are additional authors.

ElectronicJournalArticlesEntrezProgrammingUtilities.

http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/eutils_help.html

Books:

1. Baggot JD (1999) Principles of drug disposition in domestic animals: The basis of Veterinary Clinical Pharmacology. (1stedn), W.B. Saunders company, Philadelphia, London, Toronto.
2. Zhang Z (2006) Bioinformatics tools for differential analysis of proteomic expression profiling data from clinical samples. Taylor & Francis CRC Press.

Conference:

Hofmann T (1999) The Cluster-Abstraction Model: unsupervised learning of topic hierarchies from text data. Proceedings of the International Joint Conference on Artificial Intelligence.

Tables

These should be minimum and designed as simple as possible. We strongly encourage authors to submit tables as .doc format. Tables are to be typed double-spaced throughout, including headings and footnotes. Each table should be on a separate page, numbered consecutively in Arabic numerals and supplied with a heading and a legend. Tables should be self-explanatory without reference to the text. The details of the methods used in the experiments should preferably be described in the legend instead of in the text. The same data should not be presented in both table and graph form or repeated in the text. Cells can be copied from an Excel spreadsheet and pasted into a word document, but Excel files should not be embedded as objects.

Note: If the submission is in PDF format, the author is requested to retain the same in .doc format in order to aid in completion of process successfully.

Figures

The preferred file formats for photographic images are .doc, TIFF and JPEG. If you have created images with separate components on different layers, please send us the Photoshop files.

All images **MUST** be at or above intended display size, with the following image resolutions: Line Art 800 dpi, Combination (Line Art + Halftone) 600 dpi, Halftone 300 dpi. See the Image quality specifications chart for details. Image files also must be cropped as close to the actual image as possible.

Use Arabic numerals to designate figures and upper case letters for their parts (Figure 1). Begin each legend with a title and include sufficient description so that the figure is understandable without reading the text of the manuscript. Information given in legends should not be repeated in the text.

Figure legends should be typed in numerical order on a separate sheet

Tables and Equations as Graphics

If equations cannot be encoded in MathML, submit them in TIFF or EPS format as discrete files (i.e., a file containing only the data for one equation). Only when tables cannot be encoded as XML/SGML can they be submitted as graphics. If this method is used, it is critical that the font size in all equations and tables is consistent legible throughout all submissions.

- . Suggested Equation Extraction Method
- . Table Specifications
- . Equation Specifications

Supplementary Information

Discrete items of the Supplementary Information (for example, figures, tables) referred to at an appropriate point in the main text of the paper. Summary diagram/figure included as part of the Supplementary Information (optional). All Supplementary Information

is supplied as a single PDF file, where possible. File size within the permitted limits for Supplementary Information. Images should be a maximum size of 640 x 480 pixels (9 x 6.8 inches at 72 pixels per inch).

Proofs and Reprints

Electronic proofs will be sent as an e-mail attachment to the corresponding author as a PDF file. Page proofs are considered to be the final version of the manuscript. With the exception of typographical or minor clerical errors, no changes will be made in the manuscript at the proof stage. Authors will have free electronic access to the full text (HTML, PDF and XML) of the article. Authors can freely download the PDF file from which they can print unlimited copies of their articles.

Open Access Publication Fee:

ACR Group is organized by OMICS Publishing Group, a self supporting organization and does not receive funding from any institution/government. Hence, the operations of the Journals are solely financed by the handling fees received from authors and some academic / corporate sponsors. The handling fees are required to meet maintenance of the journals. Being an Open Access Publisher, ACR Group does not receive payment for subscription, as the articles are freely accessible over the internet. Authors of articles are required to pay a fair handling fee for processing their articles. However, there are no submission charges. Authors are required to make payment ONLY after their manuscript has been accepted for publication.

Follow the link for further details on Open Access Publication fee:

<http://www.omicsonline.org/Openaccesspublicationfee.pdf>

Copyright

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before (except in the form of an abstract or as part of a published lecture, or thesis) that it is

not under consideration for publication elsewhere; that if and when the manuscript is accepted for publication.

All works published by OMICS Publishing Group are under the terms of the Creative Commons Attribution License. This permits anyone to copy, distribute, transmit and adapt the work provided the original work and source is appropriately cited.

Espirometria com VEF_{0,75} Aumenta a Sensibilidade para o Diagnóstico de Distúrbio Obstrutivo em Filhos de Mães Asmáticas

Spirometry with FEV_{0.75} Increases the Sensitivity for the Diagnosis of Obstructive Disorder in Children of Asthmatic Mothers

Marco Antonio Valadares^{1*}, Igor Neves Santos¹, Enaldo Vieira Melo¹, Ângela Maria da Silva¹, Priscila Teles Archanjo¹, Emilly Correia Nepomusceno¹, Roseane Lima Porto¹, Ricardo Queiroz Gurgel¹, Lucas Silva Brito² and Maria Luiza Doria Almeida¹

1. Departamento de Medicina , Universidade Federal de Sergipe, Brazil
2. União Metropolitana de Educação e Cultura, Brazil

***Corresponding author:** Marco Antonio Valadares, Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Medicina, Rua Cláudio Batista, sem número, Bairro, Sanatório, Aracaju, Sergipe 49027000, Brazil, Tel: 55 79 98526203/55 79 3231 0547; E-mail: valadares-oliveira@uol.com.br

Received July 10, 2013; **Accepted** July 29, 2013; **Published** August 04, 2013

Citation: Valadares MA, Santos IN, Melo EV, da Silva ÂM, Archanjo PT, et al. (2013) Spirometry with FEV_{0.75} Increases the Sensitivity for the Diagnosis of Obstructive Disorder in Children of Asthmatic Mothers. J Aller Ther S2: 006. doi:10.4172/2155-6121.S2-006

1. RESUMO

Objetivo: Comparar a sensibilidade da espirometria em filhos de mães asmáticas pelos parâmetros VEF_1 e $VEF_{0,75}$

Métodos: Estudo observacional transversal analítico aninhado a uma coorte de 4.757 parturientes. Foi realizada avaliação clínica para o diagnóstico de asma, além da realização de espirometria em filhos de mães asmáticas, avaliando os seguintes parâmetros e relações: VEF_1 , CVF, VEF_1/CVF , $FEV_{0,75}$ e $FEV_{0,75}/FVC$.

Resultados: Um total de 86 crianças de mães asmáticas foi incluído no estudo, com uma idade média de $79,8 \pm 1,1$ meses de idade. Em relação ao padrão respiratório houve um predomínio de normalidade. Ao utilizar FEV_1 , foram observadas alterações em 26 crianças, representando 30,3% da amostra. Destes, 17 foram classificados como restritiva e nove como obstrutivas. Usando o $FEV_{0,75}$ em vez do FEV_1 (e sua consequente $FEV_{0,75}/FVC$) encontrou-se 29 provas ventilatórias alteradas, o que representa 33,7%. Destes, 27 foram classificados como obstrutiva e apenas dois foram restritiva. Das 16 crianças com diagnóstico de asma, apenas cinco apresentaram padrão obstrutivo quando FEV_1 foi usado na espirometria. Em contraste, quando foi utilizado $FEV_{0,75}$, 12 destes pacientes foram considerados obstrutivos. A sensibilidade foi maior no teste espirométrico utilizando $FEV_{0,75}$, ainda com maior valor preditivo negativo. Por outro lado, o conjunto de teste para o FEV_1 parâmetro apresentou maior especificidade e maior valor preditivo positivo.

Conclusões: Espirometria, embora com valor reconhecido no diagnóstico complementar de distúrbio obstrutivo, apresenta classicamente limitações na população pediátrica, principalmente em crianças mais jovens. Observou-se uma sensibilidade significativamente maior e maior valor preditivo negativo quando usamos $FEV_{0,75}$ em substituição ao FEV_1 . Como consequência, o parâmetro $FEV_{0,75}$ é provavelmente mais eficaz para o diagnóstico de distúrbio obstrutivo em pacientes com história clínica ou história familiar de asma.

PALAVRAS-CHAVE Asma; Criança; Espirometria

2. ABSTRACT

Objective: Compare the sensitivity of spirometry in children of asthmatic mothers by the parameters FEV1 and FEV0.75.

Methods: An observational cross-sectional analytical study nested in a cohort of 4,757 pregnant women. Clinical evaluation was performed for the diagnosis of asthma, besides the realization of spirometry in the children of asthmatic mothers, evaluating the following parameters and relationships: FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEV0.75 and FEV0.75/FVC.

Results: A total of 86 children of asthmatic mothers were included in the study, with age mean of 79.8 ± 1.1 month old. Regarding the breathing pattern there was a predominance of normality. When using FEV1, changes were observed in 26 children, representing 30.3% of the sample. Of these, 17 were classified as restrictive and nine as obstructive. Using the FEV0.75 instead of the FEV1 (and its consequent FEV0.75/FVC) 29 ventilatory tests found changed, representing 33.7%. Of these, 27 were classified as obstructive and only two were restrictive. Of the 16 children diagnosed with asthma, only five had presented obstructive pattern when FEV1 customization spirometry was used. In contrast, when we used FEV0.75, 12 of these patients were considered obstructive. The sensitivity was higher in the spirometric test that used FEV0.75, with even greater negative predictive value. On the other hand the test set for the parameter FEV1 showed greater specificity and higher positive predictive value.

Conclusions: Spirometry, though with recognized value in the complementary diagnosis of obstructive disturbance, classically presents limitations in the pediatric population, especially in younger children. We observed a significantly higher sensitivity and negative predictive value when we used FEV0.75 in substitution to the FEV1. As a consequence, the parameter FEV0.75 is probably more effective for the diagnosis of obstructive disorder in patients with clinical history or family history of asthma.

Keywords: Asthma; Child; Spirometry

3. INTRODUÇÃO

A asma é uma doença de reconhecida natureza multifatorial, decorrente da interação entre genética e ambiente. Contudo, a hereditariedade não segue os padrões mendelianos clássicos e a genética dessa doença é especialmente complicada por sua natureza poligênica. A herança transmitida pela mãe parece ser mais significativa que a aquela transmitida pelo pai. [1-3].

Nos últimos 30 anos, a população mundial presenciou um grande avanço tecnológico, que provocou profundas mudanças no padrão de estilo de vida e nos hábitos alimentares. Paralelo a isso notou-se contudo melhoria das condições higiênico-sanitárias e redução das doenças infecciosas. Não obstante, a asma continua tendo impacto na morbimortalidade nas mais variadas faixas etárias e em todos os segmentos sociais [4,5].

Os testes de função pulmonar são usualmente realizados com sistemas computadorizados que analisam os dados e fornecem resultados imediatos. A espirometria é um desses testes e é recomendada para o esclarecimento diagnóstico em pacientes com tosse crônica (> 3 semanas). Tosse crônica é manifestação isolada frequente de asma. Na asma deve ser realizada nas seguintes situações: em pacientes com sibilância ou aperto no peito recorrente, para confirmar diagnóstico de asma; por ocasião da avaliação inicial; após tratamento com estabilização dos sintomas e Pico de Fluxo Expiratório (PFE) para documentar o nível de função pulmonar (normal ou não); em pacientes com asma persistente e grave, quando mudanças no tratamento de manutenção foram feitas e os resultados alcançados [6-8].

Na avaliação respiratória de crianças acima de seis anos, assim como em adultos, a espirometria tem importante papel devido à sua simplicidade e ao seu baixo custo, aliados à boa reprodutibilidade. Demonstra importância também quando os sintomas não são bem caracterizados pelos pacientes e respectivos responsáveis, o que pode resultar em uma classificação inadequada da asma e assim seu tratamento. Utilizamos então a espirometria como recurso para se estabelecer o manejo mais adequado do paciente. A espirometria também é intensamente utilizada em pesquisa, sendo o desfecho complementar mais comum em estudos de doenças respiratórias [9,10].

Idealmente, a interpretação da espirometria deve ser feita por comparação com valores de referência. Existem dezenas de equações de referência em uso na atualidade e muitas incluídas nos equipamentos de função pulmonar. Entretanto, diferenças raciais, socioeconômicas, de gênero, de aparelhagem e da técnica de aplicação da espirometria afetam a acurácia da interpretação, particularmente quando os resultados são comparados com os valores previstos de outro grupo étnico [9,11].

A “American Thoracic Society” sugere que em cada local onde são realizados testes de função pulmonar sejam produzidos os próprios valores de referência, a partir de uma seleção aleatória de indivíduos sem doença pulmonar [9,12].

Em crianças um dos fatores limitantes que podemos notar é a interrupção súbita da expiração, o que pode interferir na acurácia da espirometria. Por apresentarem normalmente essa manobra expiratória mais breve que a de um adulto a aplicação dos critérios de aceitabilidade da espirometria em adultos não está indicada em crianças. Essa característica marcante em crianças estimulou a formação desse estudo, que busca comparar a espirometria com utilização do VEF1 e do volume expiratório forçado no tempo de 75 centésimos de segundo (VEF_{0,75}) [13,14].

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O método utilizado foi o de um estudo observacional transversal analítico aninhado a uma coorte. No trabalho original da coorte (iniciada em 2005) foi aplicado um questionário a 4.757 mulheres, com o consentimento livre e esclarecido. Por meio de tal inquérito foram identificadas 135 gestantes que relataram diagnóstico médico de asma antes da gestação. Os pacientes incluídos no estudo foram as crianças participantes da coorte supracitada cujas mães eram asmáticas, desde que aceitassem participar da pesquisa com assinatura, por seu responsável ou representante legal, do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Após cerca de seis anos e oito meses do trabalho original, foram localizadas e avaliadas 86 crianças dentro do grupo de 135 mães com o diagnóstico prévio de asma. Este número está de acordo com o previsto pelo cálculo do tamanho amostral, que estimou em 82 o n mínimo. Os pressupostos adotados para este cálculo foram: a frequência de padrão respiratório

obstrutivo para o grupo de estudo igual a 15% (com um intervalo de 7 a 23%); o nível de significância igual a 0,05; o poder do teste igual a 0,80; o teste estatístico utilizado foi o binomial para uma proporção; o teste bicaudal; e considerou-se uma perda de amostragem de 10%. Trata-se de uma amostra não aleatória, tendo as crianças sido selecionadas de forma consecutiva.

Não ocorreram perdas por critérios de exclusão. Estes foram previamente definidos como: peso ao nascer <2500g, idade gestacional < 37 semanas, presença de desconforto respiratório ao nascimento, cirurgia abdominal, torácica ou oftalmológica recente, infecção de vias aéreas ou sibilância nas duas semanas anteriores e doenças de base que pudessem vir a interferir na prova de função ventilatória (cardiopatias; anemia falciforme; fibrose cística; doenças do colágeno; doenças neuromusculares).

A idade foi considerada em meses completos, já que todos os sujeitos incluídos nasceram no intervalo de quatro meses, período da coleta inicial de dados da coorte original. Para a avaliação clínica, foram utilizados os critérios de gravidade adotados na prática clínica (*Global Initiative for Asthma* – GINA, 2002), que incluem a pesquisa de sintomatologia e sua frequência, além da mensuração do pico de fluxo expiratório (PFE).⁸ Por fim, foi realizada a avaliação da função pulmonar através da espirometria de base em todas as crianças participantes do estudo; sendo os testes realizados por apenas um dos autores do estudo. Para esse estudo consideramos os seguintes parâmetros e relações: VEF1, CVF, VEF1/CVF, VEF0,75 e VEF0,75/CVF. Os resultados utilizados foram considerados conforme os critérios ATS/ERS (“American Thoracic Society” e “European Respiratory Society”) e valores de referência modificado por Pereira(1992) [7]. Da mesma forma, os critérios para a interpretação dos valores e FEV0.75 FEV0.75/FVC foram os recomendados pelas mesmas sociedades e citado por Aurora et al (2004) e Burity et al (2011) [12,14].

Para iniciar os testes foi detectado o início do pico de fluxo rápido e retro-extrapolação (VRE) ≤ 80 ml ou de 12,5% de CVF. Os testes foram suspensos após cinco falhas ou antes, se a criança apresenta para ser cansado. Todos os testes foram realizados pelo mesmo investigador (Valadares MA) [15].

O espirômetro utilizado foi o Microloop^R e software Spida^R. Foram realizados cinco testes com cada criança, sendo aproveitado o de melhores resultados. Não se utilizou teste pós-broncodilatador por não acrescentar dados aos objetivos preconcebidos da pesquisa, assim como teste após broncoprovocação, por motivo semelhante e por ter sido realizado a nível domiciliar. Durante os testes as crianças foram auxiliadas a realizar o teste da maneira mais adequada (em pé e com nariz ocluído). Além disso, todas as crianças receberam uma rápida explicação de como posicionar a boca no bocal e de como executar uma expiração forçada.

Os resultados foram tabulados em planilha do programa SPSS^R versão 17.0. Foram utilizadas médias e desvios-padrão para descrever as variáveis quantitativas, enquanto frequências simples e porcentagens foram utilizadas para as categóricas. Para cálculo da sensibilidade e especificidade, assim como dos valores preditivo positivo e negativo (e seus respectivos intervalos de confiança para 95%), foi aplicado o EPIDAT^R (Programa para Análise Epidemiológica de Dados Tabulados) versão 3.1 (janeiro, 2006). Para o cálculo do intervalo de confiança (IC) foi utilizada técnica de bootstrap, onde a estimativa é feita depois de "n" amostragens aleatórias. As curvas de Características de Operação do Receptor Característica (Curva ROC) foi construída para avaliar a relação entre VEF1/CVF mensagens variáveis FEV0.75/FVC com diagnóstico clínico de asma.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe (CEP-UFS), com número de aprovação CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética) 0104.0.107.000-11. Os pais de todas as crianças incluídas no estudo assinaram TCLE autorizando a participação destas na pesquisa.

5. RESULTADOS

A distribuição quanto ao sexo mostrou 55,8% de meninos e 44,2% de meninas, constituindo-se a amostra de 86 crianças com idade média de $79,8 \pm 1,1$ meses.

Ao serem questionadas sobre a presença de diagnóstico médico de asma para a criança do estudo, 9,3% das mães afirmaram que sim (o que representa oito pacientes). Por outro lado, ao responderem sobre sintomatologia do menor, houve um percentual de 18,6% de asma (16

pacientes). Como asma intermitente foram classificados oito pacientes. Dos outros oitos, seis preencheram critérios para persistente leve e dois para moderado. Nenhum caso de persistente grave foi encontrado.

Os parâmetros espirométricos, descritos em suas respectivas médias e desvios-padrão, estão demonstrados na tabela 1.

Em relação ao padrão respiratório obteve-se uma distribuição com predomínio da normalidade. Ao utilizar-se o VEF1, observou-se uma frequência de alterações de 26, o que representou 30,3% da amostra. Destes, 17 foram classificados como restritivos, enquanto que nove como obstrutivos (tabela 2).

TEF média foi de 1.4seg, com percentis 25 e 75 de 0.9 e 2.6 seg. Um total de 29 pacientes (33,7%) tinham TEF inferior a 1 segundo. Destes, 23 (26,7%) apresentaram este tempo superiores a 0,75 segundos.

Passando-se então a utilizar o VEF0,75 em lugar do VEF1 (e sua consequente relação com o CVF) encontramos 29 provas ventilatórias alteradas, representando 33,7%. Destas, 27 foram classificadas como padrão obstrutivo e apenas duas como restritivo. (tabela 3).

Dos 27 pacientes que demonstraram distúrbio ventilatório obstrutivo com o uso do VEF0,75 como parâmetro espirométrico observou-se 23 como de leve intensidade, dois como moderado e dois como grave. Ao utilizar-se o VEF1, dos nove apontados como portadores de distúrbio obstrutivo, sete foram caracterizados de leve intensidade e dois de moderada; nenhum grave tendo sido encontrado.

Das 16 crianças com diagnóstico clínico de asma, apenas cinco haviam apresentado padrão obstrutivo quando utilizado o VEF1 na customização da espirometria. Em contrapartida, quando utilizado o VEF0,75, 12 destes pacientes demonstraram possuir distúrbio obstrutivo. Essa diferença de sensibilidade pode ser observada nos resultados demonstrados na tabela 4.

Ao analisar a sensibilidade e a especificidade dos exames espirométricos utilizando-se um ou outro Volume Expiratório Forçado (VEF1 e VEF0,75) encontrou-se o exposto na tabela 4. A sensibilidade mostrou-se superior no teste espirométrico que utilizou o VEF0,75, apresentando ainda maior valor preditivo negativo. Por outro lado o teste ajustado para o parâmetro VEF1 demonstrou maior especificidade e maior valor preditivo positivo.

Quando associamos o diagnóstico de asma à relação FEV1/FVC usando curva ROC encontramos $0,632 \pm 0,087$ (95% IC: 0,461-0,804, $p = 0,10$) sob a curva (Figura 1). Inversamente, quando o diagnóstico clínico de asma foi associado a relação FEV0.75/FVC, a área sob a curva foi de $0,860 \pm 0,440$ (CI 95%: 0,775-0,948, $p < 0,0001$) (Figura 2).

6. DISCUSSÃO

A população estudada apresentava o diagnóstico pregresso de asma na frequência de 9,3%. Quando submetidas a avaliação clínica criteriosa, houve incremento dessa taxa para 18,6%, o que denota claramente um possível subdiagnóstico dessa doença em nosso meio. A asma é reconhecidamente a doença crônica mais frequente da criança, atingindo cerca de 15% da população pediátrica. No entanto, estima-se que a prevalência de sintomas relacionado a asma seja superior a 20% [13].

A espirometria, embora com reconhecido valor no diagnóstico complementar de doenças obstrutivas, apresenta classicamente limitações na faixa etária pediátrica, sobretudo em crianças menores. O padrão obstrutivo esperado que seja observado numa população com diagnóstico clínico de asma pode, por vezes, não ser evidenciado por questões técnicas de execução do exame espirométrico, que demanda colaboração do paciente. O tempo expiratório limitado, caracterizando o assim chamado “sopro curto” é a maior dessas limitações. Essa limitação estava escrita em pesquisa de Veras e Pinto [16].

No presente estudo, ao utilizar o VEF₁ tradicional e o seu correspondente relação com o CVF, encontrou-se apenas nove crianças com padrão obstrutivo. Esse número subiu para 27, quando utilizado o VEF_{0,75} e as suas relações correspondentes. Em 2007, estudos como o de Piccioni et al, envolvendo crianças menores de 6 anos propuseram equações com o parâmetro VEF em 0,75 s (VEF_{0,75}), sendo esse talvez o parâmetro mais adequado para essa faixa etária.

Isso decorre do fato de crianças menores ter vias aéreas proporcionalmente maiores que seus volumes pulmonares; o que os capacita a realizar a expiração forçada em menos de 1 segundo, conforme cita Stanojevic et al (2009) [15,17].

Em nossa amostra de 33,7% dos pacientes não pôde executar TEF igual ou superior a 1 segundo. Isso justifica o alto nível de inadequação ao usar VEF1. Distúrbio restritivo moderado a grave, CVF completo pode ser expirado no primeiro segundo e $VEF1 = CVF$ (relação $VEF1/CVF\% = 100\%$). Isso pode explicar o elevado número de distúrbio restritivo encontrado quando se utilizou VEF1 e sua relação com a CVF. Embora vários VEF1 podem ser obtidas, o seu valor para as crianças é questionável, por causa do tamanho das vias aéreas é maior do que o volume pulmonar e este volume é expulso mais rápido, mostrando a relação $VEF1/CVF > 90\%$, o que pode subestimar patologia pulmonar obstrutiva [14].

Ao utilizar o VEF1, chama a atenção o grande número de exames que acusavam distúrbio restritivo (27 no total). Esse número caiu para apenas dois quando utilizado o VEF0,75, o que remete invariavelmente a pensar que muitos daqueles com padrão restritivo inicialmente, o foram por limitação técnica (sopro curto).

A limitação deste estudo é a ausência de repetir o teste após broncodilatador, o que pode explicar a baixa especificidade do teste ao usar FEV0.75 e seu valor preditivo positivo inferior correspondente. Outra limitação é que, com o acordo geral de que a obstrução asma é uma doença reversível, podemos esperar vários pacientes com resultados espirométricos normais em alguns momentos. Consequentemente, uma única avaliação pode subestimar a precisão do diagnóstico.

Uma correspondência importante indicado por este estudo foi a alta sensibilidade do teste usando o FEV0.75 para diagnosticar padrão obstrutivo dentro do grupo de pacientes com asma. Associado a isso, temos de revelar um alto valor preditivo negativo para esta referência por causa da redução do volume expiratório forçado. Espirometria, embora com reconhecido valor no diagnóstico de suplemento obstrutiva, apresenta-se classicamente limitações na população pediátrica, principalmente em crianças mais jovens. Observou-se um número significativamente maior sensibilidade e valor preditivo negativo quando usamos FEV0.75 em substituição ao FEV1. Como consequência, o parâmetro FEV0.75 é provavelmente mais

eficaz para o diagnóstico da doença obstrutiva em pacientes com história clínica ou história familiar de asma.

7. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Mutius EV, Nicolai (1996) Familial aggregation of asthma in a south Bavarian population. *Am J Respir Crit Care Med* 153(4 Pt 1): 1266-72.
2. Warner JA, Jones CA, et al (2000) Pre-natal origins of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 105(2 Pt 2): 493-6.
3. Vidal PC, Jones MH (2010) Spirometry reference values for Brazilian children Paper presented at the V Mostra de Pesquisa da Pós-Graduação.
4. Fontes MJ, Affonso AG, Calazans GM, et al (2011) Impact of an asthma management program on hospitalizations and emergency department visits. *J Pediatr* 87(5): 412-8.
5. Bierbaum S, Heinzman A (2007) The genetics of bronchial asthma in children. *Respir Med* 101(7):1369-75.
6. Pereira (2001) Pulmonary function tests: Guidelines Project. Brazilian Society of Pneumology and Tisiology 1-12.
7. Pereira CAC (2002) Spirometry. *J pneumology* 28(supl 3): 1-82.
8. Monteiro CA, Conde WL (2000) Secular trends in malnutrition and obesity among children in the city of São Paulo, Brazil (1974-1996). *Rev Saude Publica* 34:52-61.
9. Malucelli M, Rosário NA, et al (2007) Accuracy of pulmonary function test in pediatric and adolescent asthma classification. *Rev Bras alerg imunopatol* 30(1): 27-31.
10. Subbarao P, Lebecque P, et al (2004) Comparison of spirometric reference values. *Pediatr Pulmonol* 37(6): 515-522.
11. Ladosky W, Andrade RT, et al (2001) Comparing reference spirometric values obtained from Knudson and Pereira equations – Adults. *J Pneumol* 27(6): 315-320.
12. Burity EF, Pereira CAC, et al (2011) Early termination of exhalation: effect on spirometric parameters in healthy preschool children. *J bras pneumol* 37(4): 464-470.
13. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M (2000) Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 30(6): 439-44.

14. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al (2004) Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 1152-9.
15. Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, Migliore E, Carena C, Bignamini E, et al (2007) Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res* 8:14.
16. Veras TN; Pinto LA (2011) Feasibility of spirometry in preschool children. *J Bras pneumol* 2011 Feb 37(1): 69-74.
17. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al (2009) Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 180(6): 547-52.

FIGURAS

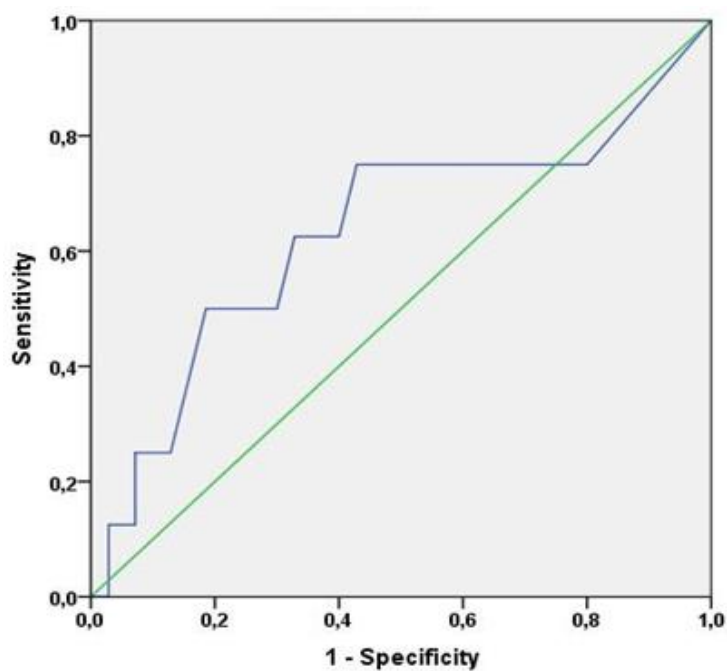


Figura 1: Curva ROC VEF₁/CVF

Area sobre curva ROC: $0,632 \pm 0,087$ (95% IC: 0,461-0,804)

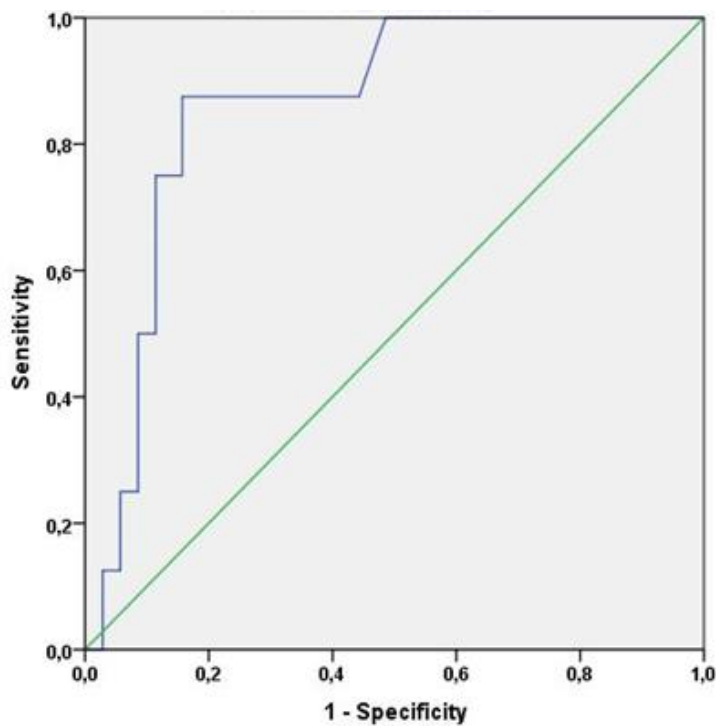


Figura 2: ROC Curve VEF_{0.75}/CVF

Area sobre curva ROC: $0,860 \pm 0,440$ (95% IC: 0,775-0,948)

TABELAS

Tabela 1: Valores obtidos à espirometria de base

VARIÁVEL	VALOR MÉDIO	DESVIO PADRÃO
VEF1 (absoluto)	1,18	0,24
VEF1 (relativo)	90,3	17,83
VEF0,75 (absoluto)	1,06	0,25
CVF (absoluto)	1,28	0,25
CVF (relativo)	92,44	17,86
PFE	2,16	0,73
VEF1/CVF (absoluto)	92,18	9,38
VEF0,75/CVF(absoluto)	83,43	12,6

VEF1 e CVF absolutos expressos em litros; valores relativos descritos em percentuais.
PFE expresso em litros/segundo.

Tabela 2: Frequência de crianças de acordo com o padrão ventilatório observado à espirometria de base. Utilizando o VF1

	n	%	IC 95%
Normal	60	69,7	59,3 – 79,1
Restritivo	17	19,8	11,6 – 29,1
Obstrutivo	9	10,5	4,7 – 17,4

n: frequência

IC 95%, intervalo de confiança de 95%(bootstrap; baseado em 1000 amostras bootstrap)

Classificação conforme padrões de referência de Polgar e Promadhat modificados por Pereira,1992

Intervalo de confiança obtido através de simulação com mil amostragens

Tabela 3: Frequência de crianças de acordo com o padrão ventilatório observado à espirometria de base. Utilizando o VEF0,75

	n	%	IC 95%
Normal	57	66,3	57 – 76,7
Restritivo	2	2,3	0 – 5,8
Obstrutivo	27	31,4	22,1 – 40,7

N: frequência

IC 95%, intervalo de confiança de 95%(bootstrap; baseado em 1000 amostras bootstrap)

Classificação conforme padrões de referência de Polgar e Promadhat modificados por Pereira,1992
Intervalo de confiança obtido através de simulação com mil amostragens

Tabela 4: Comparação entre os testes espirométricos utilizando VEF1 e VEF0,75

VARIÁVEL	T1	T2
Sensibilidade	31,25 (5,41-57,09)	75(50,66-99,34)
Especificidade	94,29 (88,13-100)	78,57 (68,24-88,9)
Valor preditivo positivo	55,56 (17,54- 93,57)	44,44 (23,85-65,04)
Valor preditivo negativo	85,71 (77,25- 94,18)	93,22 (85,96-100)

T1: espirometria utilizando VEF1 como referência
T2: espirometria utilizando VEF0,75 como referência.
Valores expressos em % (IC95%)
Prevalência do diagnóstico de asma na amostra: 18,6%

ARTIGO ORIGINAL:

Publicado na revista Journal of Allergy & Therapy.

Fator de impacto: 2,31.

Data da publicação: 04 de agosto de 2013.

INTRODUCTION

Asthma is a recognized multifactorial disease, resulting from the interaction between genetics and environment. However, heredity does not follow the classic Mendelian patterns and genetics of this disease is especially complicate because of its polygenic nature. The heritage transmitted by the mother seems to be more significant than the one transmitted by the father [1-3].

Over the past 30 years, the world population has seen a major technological breakthrough, which led to profound changes in the pattern of lifestyle and eating habits. However, parallel to this, an improvement in sanitary conditions and reduction of infectious diseases was noted. Nevertheless, asthma continues to impact on morbimortality in various age groups and all social groups [4,5].

The pulmonary function tests are usually performed with computerized systems that analyze the data and provide immediate results. Spirometry is one of these tests and it is recommended to clarify the diagnosis in patients with chronic cough (> 3 weeks). Chronic cough is often an isolated manifestation of asthma. In asthma should be made in the following situations: in patients with wheezing or chest tightness applicant, to confirm the diagnosis, during the initial evaluation and after treatment with stabilization of symptoms and peak expiratory flow (PEF) to document the level of pulmonary function (normal or not), in patients with severe persistent asthma, when changes in maintenance treatment were done and the results achieved [6-8].

In respiratory evaluation of children over six years old as well as in adults, spirometry has an important role because of its simplicity and its low cost, combined with good reproducibility. It also demonstrates the importance when the symptoms are not well characterized by the patients and their respective responsible, which may result in a ranking of asthma and thus inadequate treatment. Then we use spirometry as a resource to establish the most appropriate management of the patient. The spirometry is also used extensively in research, and the most common complementary outcome in studies of respiratory diseases [9,10].

Ideally, the interpretation of spirometry should be compared with reference values. There are dozens of reference equations in use today and many included in pulmonary function equipment. However, racial, socioeconomic, gender, equipment and application technique of spirometry affect the accuracy of interpretation, particularly when the results are compared with the predicted values of another ethnic group [9,11].

The "American Thoracic Society" suggests that in every place where tests of pulmonary function are performed their own reference values are produced from a random selection of individuals without lung disease [9,12].

One of the limiting factors that we can notice is the sudden interruption of expiration, which may interfere with the accuracy of spirometry. By submitting this expiratory maneuver usually shorter than that of an adult applying the criteria of acceptability of spirometry in adults is not indicated in children. This characteristic in children stimulated the formation of this study, which aims to compare the use of spirometry with FEV1 and forced expiratory volume in time 75 hundredths of a second (FEV0.75) [13,14] .

MATERIALS AND METHODS

The method used was an analytical cross-sectional observational study nested in a cohort. In the original cohort (started in 2005) was applied a questionnaire to 4,757 pregnant women, with informed consent. Through this survey we identified 135 who reported physician-diagnosed asthma before pregnancy. Patients included in the study were children above cohort participants whose mothers had asthma since agreed to participate in the study signed by their parent or legal represent, the Term of Free and Informed Consent Form (ICF).

After about six years and eight months of the original work, were located and evaluated 86 children within the group of 135 mothers with a previous diagnosis of asthma. This number conforms to the expected sample size calculation, we estimated at least 82 at n . The conditions adopted for this calculation were as follows: frequency obstructive respiratory pattern for the study group equal to 15% (with an interval of 7 23%), the level of significance equal to 0.05, the test power equal to 0.80, the statistical test was used for a binomial

proportion, the two-tailed test, and it was considered a waste sampling of 10%. It is a non-random sample, having children was consecutively selected.

There were no losses exclusion criteria. These were previously defined as birth weight <2500 g, gestational age <37 weeks, presence of respiratory distress at birth, abdominal surgery, thoracic or ophthalmic recent airway infections or wheezing in the previous two weeks and underlying diseases that could come interfering in ventilatory function test (heart disease, sickle cell anemia, cystic fibrosis, collagen diseases, neuromuscular diseases).

The age was considered in full months, since all subjects included were born in the range of four months period of initial data collection of the original cohort. For a clinical evaluation, we used the criteria adopted in clinical severity (Global Initiative for Asthma - GINA, 2002), which includes research symptoms and their frequency, and the measurement of peak expiratory flow (PEF) . Finally, we conducted the evaluation of lung function by spirometry based on all children participating in the study, the tests being performed by one of the study authors. For this study, we considered the following parameters and relationships: FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEV0.75 and FEV0.75/FVC. The results were used as the criteria considered ATS / ERS ("American Thoracic Society" and "European Respiratory Society") and benchmarks modified by Pereira (1992) [7]. The same way, the criteria for the interpretation of values and FEV0.75 FEV0.75/FVC were those recommended by the same societies and cited by Aurora et al (2004) and Burity et al (2011) [12,14].

To start the tests we detected the beginning of the rapid peak flow and retro-extrapolation(VRE) ≤ 80 ml or 12.5% of CVF. Tests were suspended after 5 failures or before if the child shows to be fatigued. All tests were done by the same investigator (Valadares MA)[15].

The spirometer was used MicroloopR and SpidaR software. Five tests were conducted with each child, with the advantage of better results. Not used post-bronchodilator testing not append data to preconceived goals of the research, as well as after bronchial provocation test, for similar reasons, and because it was done at home. During the tests the children were helped to conduct the test in the most appropriate (standing and nose occluded). In addition,

all children received an explanation of how to position the nozzle mouth and how to perform a forced expiration.

The results were tabulated in a spreadsheet program SPSSR version 17.0. It included means and standard deviations to describe quantitative variables, while simple frequencies and percentages were used for categorical variables. For calculation of sensitivity and specificity, as well as the positive and negative predictive values (and their respective confidence intervals for 95%) was applied EPIDATR (Program for Epidemiological Analysis of Tabulated Data) version 3.1 (January 2006). For the confidence interval (CI) calculation we used bootstrap technic, where estimation is done after “n” aleatory resampling. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was constructed to evaluate the relation of FEV1/FVC e FEV0.75/FVC variables with clinical diagnosis of asthma.

The study was approved by the Ethics Committee for Human Research of the Federal University of Sergipe (UFS-CEP), with approval number CAAE (Certificate of Appreciation Presentation for Ethics) 0104.0.107.000-11. Parents of all children included in the study signed consent form authorizing their participation in the research.

RESULTS

The gender distribution showed 55.8% of boys and 44.2% girls, constituting the sample of 86 children with a mean age of 79.8 ± 1.1 months.

Being questioned about the presence of physician-diagnosed asthma for the child's study, 9.3% of mothers said yes (which represents eight patients). On the other hand, when responding to the minor symptoms, there was a percentage of 18.6% of asthma (16 patients). As intermittent asthma were classified eight patients. Of the other eight, six met criteria for persistent mild to moderate and two. No case of severe persistent found.

Spirometric parameters, described in their respective means and standard deviations, are shown in (Table 1).

Regarding the breathing pattern we obtained a distribution with a predominance of normality. When using FEV1 changes were observed at a frequency of 26, representing

30.3% of the sample. Of these, 17 were classified as restrictive as obstructive while nine (Table 2).

TEF median was 1.4seg, with 25 and 75 percentiles of 0.9 and 2.6 seg. A total of 29 patients (33.7%) had TEF below 1 second. Of these, 23 (26.7%) presented this time superior to 0.75 seconds.

Using the FEV_{0,75} in the place of the FEV₁ (and its consequent relative to the FVC) 29 ventilatory tests found changed, representing 33.7%. Of these, 27 were classified as obstructive and restrictive as only two (Table 3).

Of the 27 patients who demonstrated obstructive lung disease using the FEV_{0,75} as observed spirometric parameter 23 as mild, two as moderate and two as severe. When using FEV₁, the nine appointed as having obstructive, seven were characterized as mild and two moderate, none severe was found.

Of the 16 children diagnosed with asthma, only five had presented obstructive pattern when used in FEV₁ customization spirometry. In contrast, when used FEV_{0,75}, 12 of these patients proved to have obstructive. This difference in sensitivity can be seen in the results shown in Table 4.

By analyzing the sensitivity and specificity of spirometric tests using either forced expiratory volume (FEV₁ and FEV_{0,75}) met the above in Table 4. The sensitivity was higher in the spirometric test that used FEV_{0,75}, with even greater negative predictive value. On the other hand the test set for the parameter FEV₁ showed greater specificity and higher positive predictive value.

When we associated clinical diagnose of asthma to the FEV₁/FVC relation using ROC curve we found $0,632 \pm 0,087$ (95% CI: 0,461-0,804; $p=0.10$) under the curve (Figure 1). Inversely when clinical diagnosis of asthmas was associated to FEV_{0,75}/FVC relation, the area under the curve was $0,860 \pm 0,440$ (CI 95%: 0,775-0,948; $p < 0,0001$) (Figura 2).

DISCUSSION

The studied population had a previous diagnosis of asthma in the frequency of 9.3%. When subjected to critical evaluation, there was an increase that rate to 18.6%, which clearly indicates a possible underdiagnosis of this disease in our country. Asthma is recognized as the most common chronic illness in children, affecting about 15% of the pediatric population. However, it is estimated that the prevalence of symptoms associated with asthma is higher than 20% [13].

Spirometry, though with recognized value in the diagnosis of obstructive supplement, classically presents limitations in the pediatric population, especially in younger children. The obstructive pattern expected to be observed in a population with a clinical diagnosis of asthma may sometimes not be evidenced by the technical implementation of spirometry, which requires patient cooperation. The expiratory time limited, characterizing the so-called "short breath" is the largest of these limitations. This limitation was describe in the research of Veras and Pinto [16].

In the present study, we used the traditional FEV1 and its correspondent relationship with FVC, met only nine children with obstructive pattern. That number rose to 27 when used FEV0.75 and their corresponding relationships. In 2007, as the studies of Piccioni et al, involving children younger than 6 years old proposed equations with parameter in 0.75s FEV (FEV0,75), this is perhaps the most appropriate parameter for this age group. This follows from the fact that children have smaller airways proportionally greater than their lung volumes, which enables them to perform forced expiration in less than 1 second, as cited Stanojevic et al (2009) [15,17].

In our sample 33.7% of the patients could not execute TEF superior or equal to 1 second. This justifies the high inadequacy level when using VEF1. Restrictive disturbs moderate to severe full CVF can be expired within the first second and $VEF1=CVF$ (relation $VEF1/CVF\% = 100\%$). This can explain the high number of restrictive disturbs found when VEF1 and its relation to CVF was used. Although several VEF1 may be obtained, its value for young children is questioned, because of the airway size is bigger than pulmonary volume

and this volume is expelled faster, showing VEF1/CVF relation >90%, which may underestimate obstructive pulmonary pathology [14].

By using FEV1, struck by the large number of tests that accused restrictive disorder (27 in total) that number dropped to just two when used FEV0.75, which leads invariably to think that many of those with restrictive pattern initially were by the technical limitation (short breath).

A limitation of this study is the absence of repeating the test after bronchodilator, which may explain the lower specificity of the test when using FEV0.75 and its corresponding lower positive predictive value. Other limitation is that, with the general agreement that asthma obstruction is a reversible condition, we can expect several patients with normal spirometric results in some moments. Consequently a single evaluation may underestimate diagnosis accuracy.

An important correspondence indicated by this study was the high sensitivity of the test using the FEV0.75 to diagnose obstructive pattern within the group of patients with asthma. Associated with this, we must reveal a high negative predictive value for this reference because of the reduced forced expiratory volume. Spirometry, though with recognized value in the diagnosis of obstructive supplement, classically presents limitations in the pediatric population, especially in younger children. We observed a significantly higher sensitivity and negative predictive value when we used FEV0.75 in substitution to the FEV1. As a consequence, the parameter FEV0.75 is probably more effective for the diagnosis of obstructive disorder in patients with clinical history or family history of asthma.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Mutius EV, Nicolai (1996) Familial aggregation of asthma in a south Bavarian population. *Am J Respir Crit Care Med* 153(4 Pt 1): 1266-72.
2. Warner JA, Jones CA, et al (2000) Pre-natal origins of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 105(2 Pt 2): 493-6.
3. Vidal PC, Jones MH (2010) Spirometry reference values for Brazilian children Paper presented at the V Mostra de Pesquisa da Pós-Graduação.
4. Fontes MJ, Affonso AG, Calazans GM, et al (2011) Impact of an asthma management program on hospitalizations and emergency department visits. *J Pediatr* 87(5): 412-8.
5. Bierbaum S, Heinzman A (2007) The genetics of bronchial asthma in children. *Respir Med* 101(7):1369-75.
6. Pereira (2001) Pulmonary function tests: Guidelines Project. Brazilian Society of Pneumology and Tisiology 1-12.
7. Pereira CAC (2002) Spirometry. *J pneumology* 28(supl 3): 1-82.
8. Monteiro CA, Conde WL (2000) Secular trends in malnutrition and obesity among children in the city of São Paulo, Brazil (1974-1996). *Rev Saude Publica* 34:52-61.
9. Malucelli M, Rosário NA, et al (2007) Accuracy of pulmonary function test in pediatric and adolescent asthma classification. *Rev Bras alerg imunopatol* 30(1): 27-31.
10. Subbarao P, Lebecque P, et al (2004) Comparison of spirometric reference values. *Pediatr Pulmonol* 37(6): 515-522.
11. Ladosky W, Andrade RT, et al (2001) Comparing reference spirometric values obtained from Knudson and Pereira equations – Adults. *J Pneumol* 27(6): 315-320.
12. Burity EF, Pereira CAC, et al (2011) Early termination of exhalation: effect on spirometric parameters in healthy preschool children. *J bras pneumol* 37(4): 464-470.
13. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M (2000) Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 30(6): 439-44.

14. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al (2004) Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 1152-9.
15. Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, Migliore E, Carena C, Bignamini E, et al (2007) Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res* 8:14.
16. Veras TN; Pinto LA (2011) Feasibility of spirometry in preschool children. *J Bras pneumol* 2011 Feb 37(1): 69-74.
17. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al (2009) Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 180(6): 547-52.

FIGURES AND TABLES

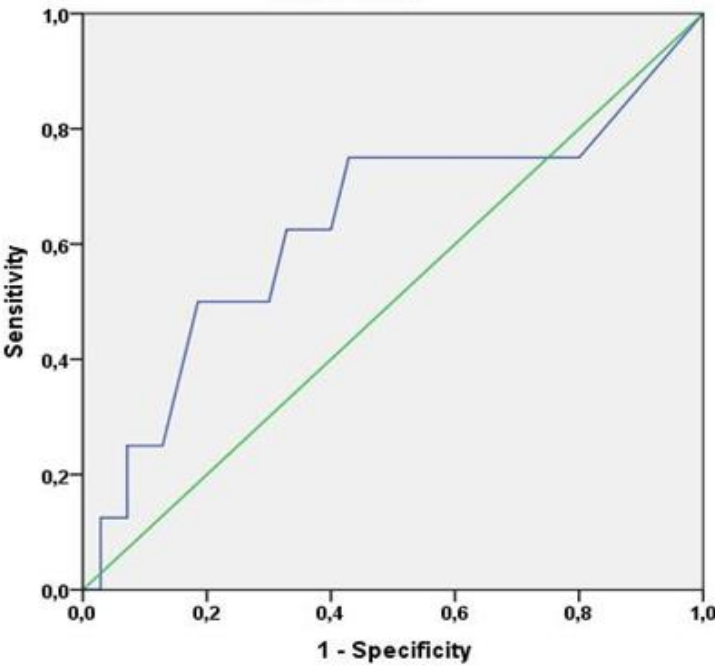


Figure 1: ROC Curve FEV₁/FVC
Area under the curve: $0,632 \pm 0,087$ (95% CI: 0,461-0,804)

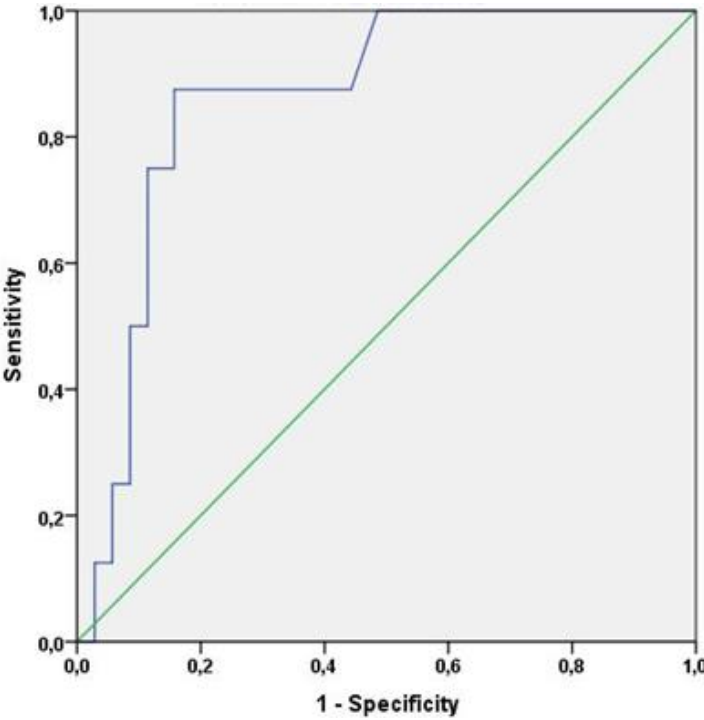


Figure 2: ROC Curve FEV_{0.75}/FVC
Area under the curve: $0,860 \pm 0,440$ (95% CI: 0,775-0,948)

Table 1: Values obtained in spirometry base

Variable	Mean	Std deviation
FEV ₁ (absolute)	1.18	0.24
FEV ₁ (relative)	90.3	17.83
FEV _{0.75} (absolute)	1.06	0.25
FVC (absolute)	1.28	0.25
FVC (relative)	92.44	17.86
PEF	2.16	0.73
FEV ₁ /FVC (absolute)	92.18	9.38
FEV _{0.75} /FVC (absolute)	83.43	12.6

FEV₁ (absolute) and FVC (absolute): expressed in liters; relative values described in percentages
PEF expressed in liters/second

Table 2: Frequency children's according to the ventilatory pattern observed spirometry base using FEV₁

	N	%	95% CI
Normal	60	69.7	59.3 – 79.1
Restrictive	17	19.8	11.6 – 29.1
Obstructive	9	10.5	4.7 – 17.4

n: frequency

95% CI: confidence interval of 95% (bootstrap; based on 1000 bootstrap samples)

Classification according to reference standards of Polgar and Promadhat modified by Pereira, 1992

Confidence interval obtained through simulation with a thousand samples

Table 3: Children's frequency according to the ventilatory pattern observed spirometry base using FEV_{0.75}

	n	%	95% CI
Normal	57	66.3	57 – 76.7
Restrictive	2	2.3	0 – 5.8
Obstructive	27	31.4	22.1 – 40.7

n: frequency

95% CI: confidence interval of 95% (bootstrap; based on 1000 bootstrap samples)

Classification according to reference standards of Polgar and Promadhat modified by Pereira, 1992

Confidence interval obtained through simulation with a thousand samples

Table 4: Comparison of spirometric tests using FEV₁ and FEV_{0.75}

Variable	T1	T2
Sensitivity	31.25 (5.41-57.09)	75(50.66-99.34)
Specificity	94.29 (88.13-100)	78.57 (68.24-88.9)
Positive predictive value	55.56 (17.54- 93.57)	44.44 (23.85-65.04)
Negative predictive value	85.71 (77.25- 94.18)	93.22 (85.96-100)

T1: spirometry with FEV₁

T2: spirometry with FEV_{0.75}

Values expressed in % (95% CI)

Prevalence of asthma in the sample: 18.6%