

**CELIZE CRUZ BRESCIANI ALMEIDA**

**CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA NA AVALIAÇÃO DE  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA  
PERSISTENTE**

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2010**

**CELIZE CRUZ BRESCIANI ALMEIDA**

**CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA NA AVALIAÇÃO DE  
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA  
PERSISTENTE**

*Tese de Doutorado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.*

***ORIENTADOR: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro***

**CAMPINAS – SP**

**Unicamp**

**2010**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA**  
**BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**  
Bibliotecário: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

Al64c Almeida, Celize Cruz Bresciani  
Capnografia volumétrica na avaliação de crianças e adolescentes com asma persistente / Celize Cruz Bresciani Almeida. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientador : José Dirceu Ribeiro  
Tese ( Doutorado ) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Asma. 2. Pediatria. 3. Dióxido de carbono. 4. Fisiologia pulmonar. 5. Espirometria. I. Ribeiro, José Dirceu. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Volumetric capnography for the avaluation of children and adolescents with persistent asthma**

**Keywords:** • Asthma  
• Pediatrics  
• Carbon dioxide  
• Pulmonar physiology  
• Spirometry

**Titulação: Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente**  
**Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente**

**Banca examinadora:**

**Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro**  
**Prof. Dr. Joaquim Carlos Rodrigues**  
**Prof. Dr. Paulo Augusto Moreira Camargos**  
**Prof. Dr. Ilma Aparecida Paschoal**  
**Prof. Dr. Marcos Mello Moreira**

**Data da defesa: 10-12-2010**

---

## Banca Examinadora de Tese de Doutorado

---

Aluna Celize Cruz Bresciani Almeida

---

**Orientador(a): Prof(a). Dr(a). José Dirceu Ribeiro**

---

### Membros:

Professor (a) Doutor (a) José Dirceu Ribeiro

Professor (a) Doutor (a) Joaquim Carlos Rodrigues

Professor (a) Doutor (a) Paulo Augusto Moreira Camargos

Professor (a) Doutor (a) Ilma Aparecida Paschoal

Professor (a) Doutor (a) Marcos Mello Moreira

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

**Data: 10/12/2010**

---

## **DEDICATÓRIA**

Ao Armando, que torna todos os meus sonhos possíveis.  
À Andressa e Marina, que eu amo não porque são minhas filhas, mas que são minhas filhas  
porque eu as amo.

## **EPÍGRAFE**

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água do mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”*

Madre Teresa de Calcutá  
(1910-1997)

---

## AGRADECIMENTOS

*“Nenhum de nós chegou onde está exclusivamente através do impulso de nossos próprios pés. Chegamos aqui porque alguém se inclinou e nos alavancou.”* Thurgood Marshal (1908-1993) 1º jurista negro da Suprema Corte dos EUA.

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, meu orientador e amigo, pela dedicação e entusiasmo em todos os momentos do estudo, sempre à disposição para me ajudar, ensinar e contribuir com seus conhecimentos. Obrigada pelo respeito, confiança e amizade.

À Profa. Dra. Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, cuja colaboração e empenho foram fundamentais na realização do estudo. Amiga especial, por quem tenho profunda admiração, que sempre me apoiou e confiou em mim. Trabalhar tão de perto em pesquisa com você foi a realização de um sonho antigo.

Ao Dr. Armando Augusto Almeida Júnior, pela contribuição em todos os momentos do estudo. Sempre pronto para compartilhar idéias, solucionar problemas e tornar o estudo mais interessante e aprofundado.

Ao Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva, pelos ensinamentos que recebi e pela generosidade em compartilhar idéias para o trabalho e contribuir com uma visão crítica.

Às minhas queridas amigas e colegas de trabalho Milena Antonelli Cohen, Rosângela Alves Grande e Therezinha de Oliveira Rapeli que muito me ajudaram e incentivaram durante o estudo, permitindo que eu me dedicasse à elaboração da tese.

Às minhas queridas amigas Camila Isabel da Silva Santos, Patrícia Marcosian Blau, Renata Tiemi Okuro e Silvia Regina Machado de Paula que compartilharam comigo os desafios da pesquisa e me incentivaram em todos os momentos.

À Silvana Dalge Severino que realizou todos os testes de broncoprovocação e me auxiliou na execução do trabalho.

À Pricila Mara Novais de Oliveira e ao Renato Aranha Alberguini que me ajudaram na realização da coleta de dados.

À Adriana Carolina Marques Ferreira, que me auxiliou nesta reta final para que eu pudesse me dedicar à tese.

À Profa. Dra. Ilma Aparecida Paschoal e Prof. Dr. Marcos Mello Moreira, pelas contribuições no exame de qualificação, que muito enriqueceram e complementaram o estudo.

Aos médicos e residentes do Ambulatório de Pneumologia e Imunologia-Alergia Pediátricas do HC-UNICAMP, pela colaboração na avaliação e encaminhamento dos pacientes para a realização do trabalho.

Aos pais e às crianças e adolescentes do estudo, que generosamente dedicaram seu tempo e disposição para a realização da pesquisa e confiaram em nosso trabalho.

Aos meus queridos pais, Milton e Rita, e meus irmãos, Glaucy, Eliete (in memorian), Gisele e Elder, que são meus alicerces e presença forte em minha vida, em tudo que faço.

Ao meu marido Armando, meu companheiro de todos os momentos, meu porto seguro e meu maior incentivador.

À minha filha Andressa, que ainda tão pequena já teve que aprender a ter a paciência e a generosidade de dividir a mãe com a pesquisa científica. E, com isso, se tornando uma pessoa cada vez mais forte, independente e preparada para os desafios da vida.

À minha filha Marina, que chegou nesta reta final da tese, coroando esse momento tão especial com sua vida, graça e doçura.

## SUMÁRIO

---

	<i>Pag.</i>
<b>RESUMO.....</b>	19
<b>ABSTRACT.....</b>	21
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	23
1.1 Considerações Iniciais.....	24
1.2 Volume espaço morto e capnografia.....	25
1.3 Capnografia volumétrica.....	28
1.4 Asma.....	33
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	37
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	39
3.1 Objetivo Geral.....	40
3.2 Objetivos Específicos.....	40
<b>4. CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	41
4.1 Aspectos éticos.....	42
4.2 Desenho do estudo.....	42
4.3 Seleção dos sujeitos.....	42
4.4 Critérios de inclusão.....	43
4.5 Critérios de exclusão.....	43

4.6	Capnografia volumétrica.....	43
4.7	Espirometria.....	47
4.8	Teste de broncoprovocação com metacolina.....	49
4.9	Coleta de dados.....	51
4.10	Delineamento do estudo.....	52
4.11	Análise estatística .....	54
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
5.1	Características gerais da população.....	56
5.2	Comparação entre asmáticos e grupo controle .....	57
5.3	Comparação entre asmáticos com e sem distúrbio ventilatório obstrutivo.....	58
5.4	Uso do broncodilatador.....	59
5.5	Teste de broncoprovocação.....	60
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>7.</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>80</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

<b>ATPS</b>	<i>Air Temperature Pressure Standards</i>
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>bpm</b>	Batimentos por minuto
<b>BTPS</b>	<i>Body Temperature Pressure Standards</i>
<b>CIPED</b>	Centro de Investigações em Pediatria
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono
<b>CV</b>	Capacidade vital
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crônica
<b>DVO</b>	Distúrbio ventilatório obstrutivo
<b>FC</b>	Frequência cardíaca
<b>FEF</b>	Fluxo expiratório forçado
<b>FEF<sub>25</sub></b>	Fluxo expiratório forçado em 25% da capacidade vital forçada
<b>FEF<sub>25-75</sub></b>	Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada
<b>FEF<sub>50</sub></b>	Fluxo expiratório forçado em 50% da capacidade vital forçada
<b>FEF<sub>75</sub></b>	Fluxo expiratório forçado em 75% da capacidade vital forçada
<b>FR</b>	Frequência respiratória
<b>l</b>	Litros
<b>LAFIP</b>	Laboratório de Fisiologia Pulmonar
<b>l/min</b>	Litros por minuto
<b>l/seg</b>	Litros por segundo
<b>ml</b>	Mililitros
<b>ml/min</b>	Mililitros por minuto
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercúrio
<b>mmHg/l</b>	Milímetros de mercúrio por litro
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono

<b>PC20</b>	Concentração do agente provocativo que causa 20% de queda do parâmetro de função pulmonar utilizado
<b>PetCO<sub>2</sub></b>	Pico de pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado
<b>PFE</b>	Pico do fluxo expiratório forçado ou fluxo expiratório forçado máximo
<b>Pós-Bd</b>	Pós-broncodilatador
<b>Pré-Bd</b>	Pré-broncodilatador
<b>rpm</b>	respirações por minuto
<b>SDRA</b>	Síndrome do desconforto respiratório agudo
<b><i>Slope</i><sub>2</sub></b>	<i>Slope</i> da fase II da curva de capnografia volumétrica
<b><i>Slope</i><sub>3</sub></b>	<i>Slope</i> da fase III da curva de capnografia volumétrica
<b><i>Slope</i><sub>2</sub>/VT</b>	<i>Slope</i> da fase II da curva de capnografia volumétrica normalizado pelo volume corrente
<b><i>Slope</i><sub>3</sub>/VT</b>	<i>Slope</i> da fase III da curva de capnografia volumétrica normalizado pelo volume corrente
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação de oxigênio por oximetria de pulso
<b>TBP</b>	Teste de broncoprovocação
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>VCap</b>	Capnografia volumétrica
<b>VD</b>	Volume espaço morto total ou fisiológico
<b>VD<sub>alv</sub></b>	Volume espaço morto alveolar
<b>VD<sub>anat</sub></b>	Volume espaço morto anatômico
<b>VD<sub>anat</sub>/VT</b>	Relação entre o volume espaço morto das vias aéreas e o volume corrente
<b>VD/VT</b>	Relação entre o volume espaço morto total e o volume corrente
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF</b>	Relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada e a capacidade vital forçada
<b>V/Q</b>	Relação entre a ventilação e a perfusão

<b>VT</b>	Volume corrente
<b>VT<sub>alv</sub></b>	Volume corrente alveolar

## LISTA DE TABELAS

---

	<i>Pag.</i>
Tabela 1 - Distribuição dos 103 asmáticos persistentes em relação à gravidade da asma.....	56
Tabela 2 - Distribuição dos 103 asmáticos persistentes em relação ao distúrbio ventilatório obstrutivo.....	56
Tabela 3 - Distribuição em valores de mediana, mínimo e máximo e comparação das variáveis antropométricas entre asmáticos e controle	57
Tabela 4 - Distribuição em valores de mediana, mínimo e máximo e comparação das variáveis capnográficas e espirométricas entre asmáticos e grupo controle.....	58
Tabela 5 - Distribuição em valores de mediana, mínimo e máximo e comparação das variáveis capnográficas e espirométricas entre asmáticos com e sem distúrbio ventilatório obstrutivo.....	59
Tabela 6 - Distribuição em valores de mediana, mínimo e máximo e comparação das variáveis de capnografia volumétrica e espirometria dos 103 asmáticos em dois momentos: pré e pós broncodilatador.....	60
Tabela 7 - Distribuição em valores de média e desvio-padrão e comparação das variáveis de capnografia volumétrica e espirometria de 33 asmáticos em três momentos: pré-broncoprovocação, pós-broncoprovocação e pós-broncodilatador.....	61

## LISTA DE FIGURAS

---

	<i>Pag.</i>
Figura 1 - Traçado de capnograma normal.....	26
Figura 2 - Primeira curva: forma normal; Segunda curva: forma de “barbatana de tubarão” .....	26
Figura 3 - Relação do CO <sub>2</sub> exalado por volume de ar expirado e as três fases do traçado gráfico.....	29
Figura 4 - Traçado gráfico do capnograma identificando os <i>slopes</i> 2 e 3.....	29
Figura 5 - Monitor CO <sub>2</sub> SMO Plus® DX-8100 (Novametrix, Medical Systems, USA) com sensores de CO <sub>2</sub> , fluxo e oximetria de pulso conectados...	44
Figura 6 - Monitor CO <sub>2</sub> SMO Plus® conectado a um computador com software para registro das medidas e curvas.....	45
Figura 7 - Traçado do CO <sub>2</sub> por volume de ar exalado em uma única respiração no programa Analysis Plus! For Windows.....	45
Figura 8 - Posição solicitada ao paciente para realização do exame da capnografia volumétrica.....	46
Figura 9 - Posição solicitada ao paciente para realização do exame da espirometria.....	48
Figura 10- Postura do paciente para realização do teste de broncoprovocação com metacolina.....	51
Figura 11 - Esquema da coleta basal.....	53

Figura 12 -	Esquema da coleta com metacolina.....	54
Figura 13 -	Valores médios de $slope3/VT$ e $VEF_1$ (% do previsto) em três momentos do teste de broncoprovocação: momento 1 – antes da metacolina; momento 2 – após metacolina e momento 3 = após broncodilatador.....	62

## LISTA DE QUADROS

---

	<i>Pag.</i>
Quadro 1 - Classificação da gravidade da asma.....	34
Quadro 2 - Avaliação da presença do distúrbio ventilatório obstrutivo pela espirometria.....	49

## LISTA DE ANEXOS

---

	<i>Pag.</i>
Anexo 1 - Aprovação do estudo pelo comitê de ética em pesquisa da FCM/UNICAMP.....	81
Anexo 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido para as crianças do grupo controle.....	82
Anexo 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido para as crianças asmáticas...	84
Anexo 4 - Protocolo clínico – grupo controle.....	86
Anexo 5 - Protocolo clínico – asmáticos.....	88
Anexo 6 - Ficha das medidas – coleta basal.....	90
Anexo 7 - Ficha das medidas – coleta com metacolina.....	91

## **RESUMO**

**Objetivo:** avaliar alterações em variáveis da capnografia volumétrica em crianças e adolescentes asmáticos comparados com grupo controle, e investigar suas mudanças com o uso do broncodilatador e do teste de broncoprovocação com metacolina. **Método:** cento e três crianças e adolescentes com asma persistente e 40 voluntários saudáveis, ambos de 6 a 15 anos de idade, participaram do estudo. Todos realizaram exames de capnografia volumétrica e espirometria. Os asmáticos repetiram os exames após uso do broncodilatador. Trinta e três asmáticos realizaram também teste de broncoprovocação com metacolina e foram registradas as medidas em três momentos: antes e após metacolina e após broncodilatador. **Resultados:** comparados aos controles, os asmáticos apresentaram aumento do *slope* da fase III normalizado pelo volume corrente ( $slope3/VT$ ); diminuição do VT, do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), da capacidade vital forçada (CVF), do  $VEF_1/CVF$  e do fluxo expiratório forçado entre 25 a 75% da CVF ( $FEF_{25-75}$ ). Na divisão dos asmáticos com e sem distúrbio ventilatório obstrutivo classificados pela espirometria, não foram encontradas diferenças no  $slope3/VT$ . Após o broncodilatador, houve aumento do volume espaço morto anatômico ( $VD_{anat}$ ), do  $VD_{anat}/VT$  e diminuição do *slope* da fase II normalizado pelo VT ( $slope2/VT$ ). Após a metacolina houve aumento do  $slope3/VT$ , com diminuição após broncodilatador. **Conclusão:** o  $slope3/VT$  aumentado nos pacientes asmáticos reflete a não homogeneidade da ventilação nos espaços aéreos distais, independente da presença ou não de distúrbio obstrutivo, podendo refletir tanto distúrbios estruturais crônicos de vias aéreas como alterações agudas reversíveis observadas após o teste de broncoprovocação.

# **ABSTRACT**

**Objective:** To study changes in the variables of volumetric capnography in children and adolescents with persistent asthma compared with controls, and investigate their changes with the use of bronchodilators and in response to bronchial provocation test. **Methods:** Hundred-three asthmatics and 40 healthy volunteers (aged 6-15 years) were serially enrolled. Spirometric test and volumetric capnography were performed. All asthmatics have repeated the tests after bronchodilator use. Thirty-three asthmatic patients also underwent methacholine challenge testing and measurements were recorded on three occasions: before and after methacholine provocation and after bronchodilator. **Results:** Compared with controls, asthmatics had higher phase 3 slope normalized for tidal volume ( $\text{slope}_3/\text{VT}$ ) and smaller tidal volume (VT), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second ( $\text{FEV}_1$ ),  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  and expiratory flow between 25 and 75% of FVC ( $\text{FEF}_{25-75}$ ). However, in asthmatics with and without obstruction classified by spirometry, no differences were found in  $\text{slope}_3/\text{VT}$ . After bronchodilator, patients had higher dead space volume ( $\text{VD}_{\text{aw}}$ ), higher  $\text{VD}_{\text{aw}}/\text{VT}$  and lower phase 2 slope normalized for tidal volume ( $\text{slope}_2/\text{VT}$ ). After methacholine, patients had higher  $\text{slope}_3/\text{VT}$ , with lower after bronchodilator. **Conclusions:** The  $\text{slope}_3/\text{VT}$  increased in asthmatics reflects the inhomogeneity of ventilation in the distal air spaces, regardless of the presence or absence of obstructive and may reflect either structural disorders such as chronic airway changes seen in reversible acute bronchial provocation test.

# **1. INTRODUÇÃO**

## 1.1- CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A busca por marcadores mais sensíveis e eficazes para detectar as alterações das vias aéreas tem sido estimuladas e propostas. O volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) é convencionalmente utilizado para avaliar a presença e a intensidade da obstrução na doença pulmonar. Porém a utilização da espirometria para avaliar as pequenas vias aéreas tem sido questionada. Além disso, é necessária a execução de manobras altamente dependentes de esforço e, portanto, difíceis de serem realizadas em crianças (Macleod et al., 2009). Situações em que o paciente não pode colaborar devido à idade ou à evolução da doença, tornam as medidas de expiração forçada para estudos diagnósticos impossíveis de serem utilizadas.

Em contrapartida, estudos que avaliam a não homogeneidade da ventilação utilizando gases inertes nos pulmões mostram que eles parecem ser mais sensíveis que o  $VEF_1$  na identificação precoce de alterações pulmonares, mais especificamente de pequenas vias aéreas, em adultos e crianças com doença pulmonar (Lijunbert et al., 2003; Bourdin et al., 2006; Horsley et al., 2009, Macleod et al., 2009).

Como alternativa, as curvas da capnografia, que avaliam a pressão parcial do dióxido de carbono no gás que entra e sai dos pulmões em relação ao tempo, têm sido estudadas como indicador de distúrbio obstrutivo e da gravidade de doenças. Posteriormente, com o avanço na computação e na tecnologia da capnografia, foi possível desenvolver um instrumental mais preciso e método de mais fácil avaliação do espaço morto pulmonar, com a possibilidade da construção de uma curva do  $CO_2$  exalado com o volume corrente expirado, a capnografia volumétrica (VCap). Ela permite o cálculo de índices que refletem distúrbios da função pulmonar e pode ser útil como um método de avaliação de muitas doenças, especialmente quando se trata de pequenas vias aéreas (Lucangelo et al., 2004).

## 1.2- VOLUME ESPAÇO MORTO E CAPNOGRAFIA

O conceito de espaço morto respiratório foi originalmente definido por Bohr, em 1891, como a porção do volume corrente (VT) que não participa das trocas gasosas. O espaço morto total ou fisiológico (VD) pode ser dividido em dois compartimentos. O primeiro é o espaço morto das vias aéreas ou espaço morto anatômico ( $VD_{\text{anat}}$ ), representando o volume de gás presente nas vias aéreas de condução. O segundo compartimento é o espaço morto alveolar ( $VD_{\text{alv}}$ ), que representa o volume de gás que alcança os alvéolos, mas onde a relação ventilação/perfusão (V/Q) é aumentada, com áreas ventiladas mas não perfundidas, e por isso, este volume também não participa das trocas gasosas. (Fletcher, 1981).

Após essa descrição do volume espaço morto por Bohr, muitos trabalhos têm sido publicados sobre este conceito, e são classificados em duas categorias: os estudos com métodos não invasivos, que analisam o dióxido de carbono ( $CO_2$ ) exalado por respiração, e os estudos com métodos invasivos que utilizam a pressão parcial arterial de  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) (Koulouris et al., 2004).

Nos métodos não invasivos, a avaliação da curva de concentração de  $CO_2$  expirado em relação ao tempo, denominada capnografia por tempo ou simplesmente capnografia, já foi largamente estudada. Vários trabalhos têm descrito as mudanças na forma da curva da capnografia como características de situações clínicas específicas, sendo útil no manejo de pacientes com doenças crônicas de vias aéreas.

A capnografia pode ser obtida por duas técnicas: pela absorção do gás carbônico com luz infravermelha ou por espectrometria de massa. Os monitores de uso clínico habitualmente utilizam a absorção de luz infravermelha. Estes monitores medem o  $CO_2$  expirado em função do tempo, permitindo a visualização gráfica deste evento, que é chamada de capnograma.

Em um capnograma normal, a onda apresenta uma forma retangular, em que distingüimos 4 fases (Figura 1).

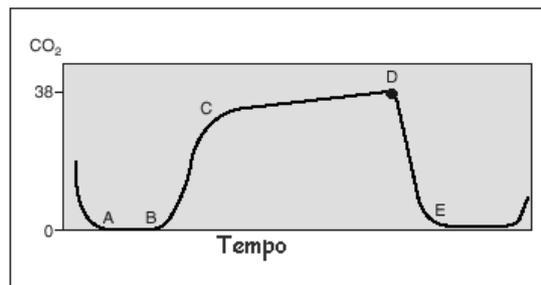


Figura 1: Traçado de capnografia normal. Linha A-B: Início da expiração. Linha B-C: aumento do  $\text{CO}_2$  no ar expirado com o esvaziamento progressivo dos alvéolos. Linha C-D: Platô de gás alveolar. O valor máximo da expiração coincide com o final da expiração no ponto D ( $\text{PetCO}_2$ ). Linha D-E fase inspiratória.

Este formato retangular depende da homogeneidade na distribuição gasosa e da ventilação alveolar. Em doenças obstrutivas, a curva perde esse formato retangular, adquirindo a forma de “barbatana de tubarão” (Figura 2). A heterogeneidade pulmonar produz diferenças regionais na concentração de  $\text{CO}_2$  e do gás nas vias aéreas inferiores, provocando mudanças na forma da curva do  $\text{CO}_2$ . Portanto, o platô alveolar está relacionado com gravidade da obstrução ao fluxo aéreo (Branch et al., 2006).

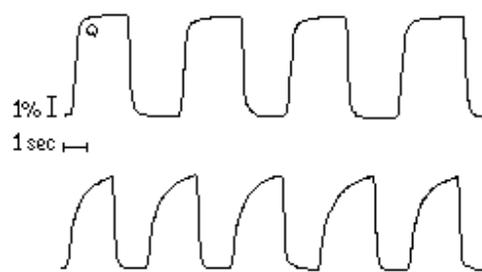


Figura 2: 1ª curva: forma normal; 2ª curva: forma de “barbatana de tubarão”.

Portanto, a capnografia tem sido utilizada para avaliação do quadro obstrutivo e comparada com a espirometria. Em 1968, Murányi et al., analisaram seu uso em 55

crianças com asma, de 3 a 7 anos de idade, e observaram diminuição no ângulo formado pela curva ascendente da capnografia com o eixo horizontal, após teste de broncoprovocação com acetilcolina. Em 1974, Murányi et al. publicaram estudo semelhante ao primeiro, porém com 19 crianças asmáticas, de 2 a 13 anos de idade, analisando o ângulo da capnografia com a ação da acetilcolina, seguida da administração da atropina, e observaram um efeito protetor desta última.

Kerr, em 1976, realizou medidas de capnografia em 52 crianças saudáveis, de 5 a 16 anos, e comparou com as medidas de 36 asmáticos e 28 fibrocísticos. Observou-se aumento do VD nas crianças com asma e fibrose cística. Porém o  $VD_{anat}$  manteve-se constante, apesar do aumento do volume pulmonar observado nos quadros de obstrução das vias aéreas.

You et al. (1992) analisaram a curva da capnografia, medindo a inclinação da curva que forma o platô alveolar, em 24 asmáticos e observaram diferenças estatisticamente significantes em comparação com 21 indivíduos do grupo controle. No grupo da asma houve uma forte correlação da inclinação da curva da capnografia com o  $VEF_1$  ( $r=0,83$ ;  $p<0,001$ ). Em seguida, foi realizada inalação com broncodilatador, que produziu um aumento do  $VEF_1$  e diminuição da curva da capnografia ( $r=0,96$ ,  $p<0,001$ ), sugerindo ser este um método quantitativo para avaliar a obstrução das vias aéreas.

Em 1994, You et al., utilizaram índices extraídos das fases da capnografia e compararam com  $VEF_1$  em 10 indivíduos saudáveis e 30 asmáticos (sendo 10 com asma leve, 10 moderada e 10 grave). Uma correlação significativa foi encontrada entre esses índices e o  $VEF_1$ . Além disso, ocorreram diferenças significantes nas medidas da capnografia e do  $VEF_1$  entre os três grupos de asmáticos, sugerindo que a capnografia, assim como a espirometria, poderia classificar a asma em relação à gravidade da obstrução brônquica em leve, moderada e grave.

Yaron et al. (1996) utilizaram a capnografia e o pico do fluxo expiratório (PFE) em 20 pacientes asmáticos adultos em um setor de emergência e compararam com 28 voluntários. As medidas do  $CO_2$  exalado e do PFE foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos e apresentaram forte correlação entre si ( $R=84$ ,  $p<0,001$ ). Houve

também diferença estatisticamente significativa do PFE e do CO<sub>2</sub> exalado antes e após inalação com broncodilatador no grupo asmático.

Em 2000, Tomas-Strönberg & Gustafsson compararam valores obtidos por capnografia, espirometria e de exalação do nitrogênio (N<sub>2</sub>) em 11 pacientes jovens com fibrose cística (9 a 30 anos), 37 asmáticos (8 a 18 anos) e 34 saudáveis (7 a 20 anos), após inalação de ar frio ou metacolina e após broncodilatador. Observaram uma curva de capnografia anormal somente nos pacientes com obstrução grave ou após inalações de ar frio ou metacolina, sendo que o VEF<sub>1</sub> e o N<sub>2</sub> apresentaram-se alterados já na obstrução moderada.

Estes estudos sugerem que há uma correlação entre VEF<sub>1</sub> e variáveis obtidas na curva de capnografia por tempo.

### **1.3- Capnografia Volumétrica**

No passado, apenas a análise da concentração de CO<sub>2</sub> no tempo era possível. No entanto, a capnografia por tempo não fornece algumas informações sobre o volume espaço morto ou o volume exalado de gás alveolar. A partir da década de 90, com a combinação de sensores de CO<sub>2</sub> e de fluxo, passou a ser possível a avaliação da produção de CO<sub>2</sub> em diferentes porções de volumes exalados (Jaffe, 2004). A capnografia volumétrica (VCap) representa, portanto, a concentração do CO<sub>2</sub> exalado em função do volume expirado, podendo ser derivado de uma única respiração.

Na análise gráfica da VCap é possível dividir o traçado em três fases. A fase I representa o volume de ar exalado contido nas grandes vias aéreas em cada ciclo respiratório, e como tal é essencialmente livre de CO<sub>2</sub>. A fase II representa a transição do gás exalado entre a via aérea e o alvéolo. A fase III expressa a concentração de CO<sub>2</sub> no gás alveolar (Figura 3) (Ream et al., 1995).

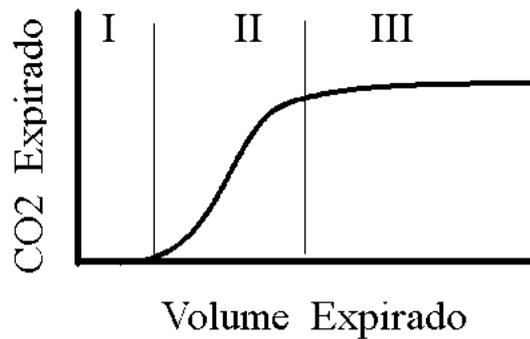


Figura 3 – Relação do CO<sub>2</sub> exalado por volume de ar expirado e as três fases do traçado gráfico.

Podemos também identificar, no traçado da curva, duas inclinações distintas: a primeira, correspondente a fase II do capnograma, é mais ascendente, denominada de *slope2*; a segunda inclinação, na fase III, menos ascendente, representa o *slope3*. A intersecção das duas curvas determina o final da fase II e início da fase III da capnografia. Apesar de a fase III constituir um platô, facilmente identificável em pessoas normais, existe nela um discreto aumento linear na concentração do CO<sub>2</sub> expirado à medida que se completa a exalação (Figura 4). Aumento da inclinação do *slope3* frequentemente indica má distribuição da ventilação (Schmalisch, 2004).

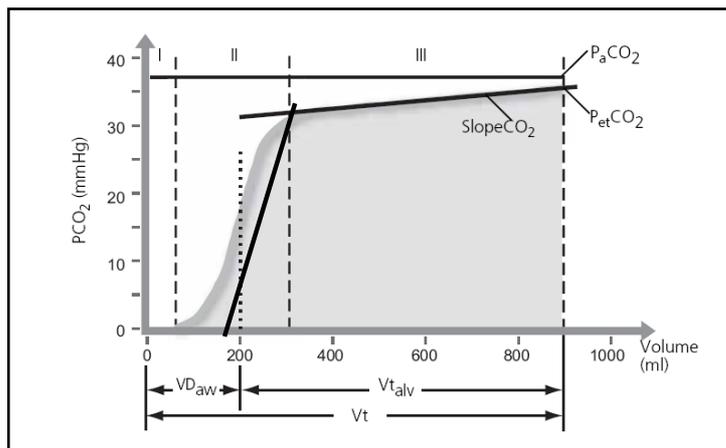


Figura 4: Traçado gráfico do capnograma identificando os *slopes* 2 e 3.

A VCap já foi testada em modelo animal para classificar a gravidade das doenças pulmonares obstrutivas (Herholz et al., 2002; Herholz et al., 2003).

Em pacientes adultos, na área hospitalar, ela já foi utilizada nas seguintes situações: no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (Burki, 1986; Moreira et al., 2007, 2008, 2009) e na avaliação do seu tratamento (Verschuren et al., 2004); na avaliação do uso de broncodilatadores em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Ashutosh et al., 1995), na monitorização da infusão de líquidos em pacientes asmáticos em ventilação mecânica (Manthous e Goulding, 1997) e na avaliação da insuflação de gás traqueal em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (Ortiz, 2008).

Na população pediátrica, as medidas de espaço morto vêm sendo estudadas há duas décadas em pacientes intubados e ventilados, nas seguintes situações: avaliação do uso das medidas de espaço morto para detectar a presença de *shunt* pulmonar no intra-operatório de cirurgias em crianças com cardiopatias congênitas (Fletcher, 1989); avaliação da função pulmonar em pacientes após oxigenação extra-corpórea (Arnold et al., 1993); para determinar a probabilidade de sobrevida em lactentes com hérnia diafragmática (Arnold et al., 1995); como preditivo de sucesso na extubação de lactentes e crianças (Christopher et al., 2000; Hubble et al., 2000), na avaliação da intensidade da lesão pulmonar em crianças com SDRA (Coss-bu et al., 2003) e na relação entre VD/VT e medidas de oxigenação em lactentes com bronquiolite aguda (Almeida-Júnior et al., 2007). Estes estudos sugerem que valores elevados de espaço morto estariam associados a uma pior evolução clínica, maior chance de mortalidade e de falha na extubação e maiores distúrbios da oxigenação.

A confiabilidade da VCap já foi verificada por Verschuren et al. (2005) em adultos saudáveis ou com doenças respiratórias, durante respiração espontânea. Ela foi comparada com a utilização de sensor de fluxo conectado a uma bolsa de neoprene, obtendo coeficiente de correlação de 0.98, mostrando assim, a reprodutibilidade e segurança do método. Em crianças intubadas e ventiladas mecanicamente, a reprodutibilidade das medidas obtidas com a capnografia volumétrica (utilizando o monitor CO<sub>2</sub>SMO Plus, Novamatrix Medical Systems, USA) já foi evidenciada nos

estudos de Lum et al. (1998), que compararam com a bolsa de Douglas, e de Riou et al. (2003), que compararam com a equação de Bohr-Enghoff. Estes trabalhos mostram que a VCap pode ser utilizada de forma confiável para avaliação do grau de acometimento pulmonar em crianças.

Poucos estudos avaliaram a VCap em indivíduos respirando espontaneamente, sendo a maioria em adultos.

Olsson et al., em 1999, compararam a VCap com a espirometria em adultos saudáveis para medir a resposta brônquica à provocação com metacolina. Após a broncoprovocação, houve uma redução do  $VD_{\text{anat}}$  e aumento do *slope* da fase III (*slope3*), medidos com a VCap, e redução do  $VEF_1$  e fluxos expiratórios forçados em 25%, 50% e 75% da capacidade vital forçada ( $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$  e  $FEF_{75}$  respectivamente), medidos com a espirometria. Este aumento do *slope3* reflete alterações nas áreas de trocas gasosas dos pulmões.

Koulouris et al., em 2004, estudaram a VCap em 16 adultos asmáticos antes e após broncoprovocação com metacolina. Eles dividiram o volume corrente em três compartimentos: volume livre de  $CO_2$ , volume transicional e volume alveolar. Houve um aumento estatisticamente significativo na soma dos dois primeiros volumes em relação ao volume corrente e na relação do volume transicional em relação ao volume corrente após a metacolina, sugerindo heterogeneidade da ventilação.

Mais recentemente, Romero et al. (2007) estudaram se a VCap poderia detectar disfunção pulmonar em adultos com DPOC. Para isso, compararam as medidas obtidas com a VCap com as da espirometria em 14 indivíduos saudáveis e 84 com DPOC, classificados em quatro grupos, de acordo com o  $VEF_1$  e o  $VEF_1/CVF$ . Por meio da VCap, foram calculados o *slope3* e a relação entre o volume espaço morto de Bohr e o volume corrente ( $VD_{\text{Bohr}}/VT$ ), encontrando uma boa correlação dessas variáveis com o  $VEF_1$ .

Veronez et al. (2010) também encontraram correlação negativa entre o *slope3* normalizado pelo VT (*slope3*/VT) e  $VEF_1$  em pacientes adultos com doença pulmonar crônica – fibrose cística e bronquiectasia. Além disso, observaram um valor de *slope3*/VT maior no grupo da fibrose cística comparado com o da bronquiectasia, e um

*slope3*/VT maior nos pacientes com bronquiectasia comparado ao grupo controle de adultos saudáveis.

Já na faixa etária pediátrica, o estudo de Ream et al. (1995) descreve a influência do crescimento no *plateau* alveolar da VCap em 44 crianças e adolescentes saudáveis (de 5 meses de vida a 18 anos de idade) em uso de ventilação mecânica após realização de pequenas cirurgias. Observaram aumento do  $VD_{\text{anat}}$  acompanhando o aumento do volume corrente, e diminuição do *slope3* da VCap com o aumento da idade, refletindo o aumento da área transversal e diminuição da resistência de pequenas vias aéreas com o crescimento pulmonar.

Em 2008, Steib et al. utilizaram a VCap em 47 crianças com asma (4-16 anos de idade) para medir o  $VD_{\text{anat}}$  antes e após o uso de broncodilatador e após 6 meses de tratamento com corticóide inalatório, comparando-o com valores de espirometria. Houve um aumento significativo do  $VD_{\text{anat}}$  após o broncodilatador, tanto antes quanto após os 6 meses de tratamento. O  $VD_{\text{anat}}$  apresentou correlação com a CVF (R=0,49),  $VEF_1$  (R=0,529) e  $FEF_{50}$  (R=0,351).

Recentemente, Ribeiro (2010) comparou a espirometria com a VCap em crianças e adolescentes com e sem fibrose cística. Os pacientes foram divididos em dois grupos em função da idade: grupo I (42 fibrocísticos entre 6 e 12 anos) e grupo II (22 fibrocísticos entre 13 e 20 anos) e seus respectivos controles foram de 20 e de 74 indivíduos saudáveis. Os pacientes com fibrose cística mostraram maiores valores do *slope3*/VT em relação ao seu controle, nos dois grupos estudados. A capnografia volumétrica também evidenciou diferença no *slope3*/VT dos fibrocísticos que apresentavam espirometria normal, indicando precocemente disfunção da periferia das vias aéreas.

Desta forma, as medidas de espaço morto têm sido úteis na avaliação pulmonar de pacientes em diversas condições clínicas, principalmente em adultos. Sua utilização na prática clínica tem se tornado cada vez mais acessível. Vários trabalhos já descrevem a VCap em pacientes adultos e pediátricos em ventilação mecânica, e as aplicações em indivíduos respirando espontaneamente mostram-se promissoras. Em contra partida, os valores de espaço morto e seu significado clínico não foram ainda adequadamente

elucidados na faixa etária pediátrica, principalmente em situações de respiração espontânea.

## **1.4- ASMA**

### **1.4.1- Considerações Iniciais**

De acordo com a *Global Initiative for Asthma* (GINA) (National Heart Lung Blood Institute/World Health Organization, 1995) a asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual muitas células estão envolvidas, particularmente mastócitos, eosinófilos e linfócitos T. Em indivíduos susceptíveis, essa inflamação causa episódios recorrentes de chiado, falta de ar, sensação de aperto no peito e tosse, particularmente à noite e/ou pela manhã ao despertar. Estes sintomas estão usualmente associados com obstrução de vias aéreas, reversível espontaneamente ou com tratamento. A inflamação causa também um aumento na reatividade das vias aéreas a diversos estímulos inespecíficos, denominada hiper-responsividade brônquica.

Mais recentemente, a asma foi considerada uma doença crônica comum das vias aéreas, que é complexa e caracterizada por sintomas variáveis e recorrentes de obstrução ao fluxo aéreo, hiper-responsividade brônquica e inflamação subjacente. A interação destes fatores determina as manifestações clínicas e gravidade da doença e a resposta ao tratamento (National Heart, Lung, and Blood Institute / National Asthma Education and Prevention Program, 2007).

A asma é a doença pulmonar obstrutiva crônica mais prevalente na infância. Segundo a GINA (National Heart Lung Blood Institute/World Health Organization, 1995) ela afeta cerca de 15 milhões de pessoas no mundo, sendo 4,8 milhões de crianças. Estudo multicêntrico (International Study for Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC, 1998) realizado em 56 países, com crianças de 13 e 14 anos, mostrou uma variabilidade de asma ativa de 1,6% a 36,8%, estando o Brasil em 8º lugar, com uma prevalência média de 20%.

### 1.4.2- Classificação

A asma pode ser classificada quanto à gravidade em intermitente, persistente leve, moderada e grave. Esta classificação usualmente é feita pela análise da frequência e intensidade dos sintomas e pela função pulmonar (por meio da espirometria). O quadro 1 apresenta os principais parâmetros para classificação da gravidade da asma, seguindo os critérios estabelecidos pela GINA (National Heart Lung Blood Institute/World Health Organization, 1995).

Quadro 1 - Classificação da gravidade da asma

Classificação da asma	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas diurnos	< 1 vez/semana	≥ 1 vez/semana e <1 vez/dia	Diários, mas não contínuos	Diários e contínuos
Sintomas noturnos	Raros, < 2 vezes/mês	> 1 vez/mês	> 1 vez/semana	Freqüentes, > 2 vezes/semana
Atividades	Em geral normais	Limitação para grandes esforços, faltas ocasionais ao trabalho ou escola	Sintomas com exercício moderado, algumas faltas ao trabalho ou escola	Sintomas com exercícios leves, faltas freqüentes ao trabalho ou escola
VEF <sub>1</sub> ou PFE	> 80% previsto	≥ 80% previsto	Entre 60% e 80% previsto	< 60% previsto

### 1.4.3- Alterações clínicas e funcionais na asma

Os sinais e sintomas da asma muitas vezes se confundem com os de outras doenças, o que dificulta o diagnóstico e retarda o tratamento. Em crianças, o diagnóstico fica mais difícil, devido à frequência de manifestações respiratórias das viroses comuns nesta faixa etária.

Os sintomas característicos da asma são: tosse, chiado e dispnéia em combinações diversas e que variam em intensidade nos diferentes pacientes (Li e O'Connell, 1996). Entretanto, há uma ampla variabilidade dos sintomas, tanto na sua percepção quanto no seu relato. Além do mais, pacientes com asma frequentemente tem um pobre reconhecimento dos seus sintomas ou da sua gravidade.

O exame físico pode também ser normal. Mesmo na ausência de chiado à ausculta pulmonar, pode ocorrer limitação do fluxo aéreo. A espirometria pode auxiliar de forma direta na detecção dessa limitação (National Heart Lung Blood Institute/World Health Organization, 1995).

A espirometria é, pois, essencial no diagnóstico e classificação da asma. Ela avalia a presença e a intensidade da obstrução. A *American Thoracic Society* (ATS), de 1995, padroniza, para estudos epidemiológicos sobre asma, a medida de parâmetros mínimos: VEF<sub>1</sub>, capacidade vital forçada (CVF) e VEF<sub>1</sub>/CVF. Valores de VEF<sub>1</sub>/CVF% menores que 80 já indicam distúrbio ventilatório obstrutivo. Porém, como essas medidas são dependentes do esforço do indivíduo, os valores podem ser normais, apesar de persistir alterações em pequenas vias aéreas, o que pode ser evidenciado por meio da medida de fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF<sub>25-75</sub>).

Um teste de espirometria basal é constituído de duas fases: um teste pré-broncodilatador (pré-Bd) e outro pós-broncodilatador (pós-Bd), em que se utiliza um beta 2 agonista de curta duração. Para se obter uma resposta positiva ao broncodilatador, isto é, uma reversão da disfunção pulmonar, deve-se considerar um ganho de 12% ou mais do VEF<sub>1</sub> e da CVF e ganho de 200 ml ou mais do VEF<sub>1</sub> e da CVF, pelos parâmetros da ATS (Dias et al., 2000).

Em pacientes sintomáticos com espirometria normal e ausência de reversibilidade com o uso de broncodilatador, o diagnóstico pode, então, ser confirmado pela demonstração de hiper-reatividade das vias aéreas por meio de testes de provocação brônquica (Kaminsky & Irvin, 1997; American Society Thoracic, 1999).

Os testes de provocação brônquica, além de confirmarem o diagnóstico, têm sido utilizados em pesquisas e na prática clínica, sendo particularmente importantes para estudos de *follow-up* em pacientes asmáticos. O teste de provocação brônquica com metacolina é o método mais estabelecido de avaliação da responsividade das vias aéreas (American Thoracic Society, 1999).

## **2. JUSTIFICATIVA**

As limitações da espirometria têm motivado a busca por marcadores capazes de detectar alterações das vias aéreas, bem como detalhar disfunções de vias aéreas de pequeno calibre. A capnografia volumétrica permite o cálculo de muitos índices que podem refletir a não homogeneidade da ventilação e pode ser útil com um método de avaliação das alterações de muitas doenças pulmonares, especialmente quando se trata de pequenas vias aéreas (Ream et al., 1995; Steib et al., 2008).

Após ampla revisão da literatura, até o presente momento não encontramos nenhum estudo que avaliou a capnografia volumétrica em crianças e adolescentes com asma na comparação com indivíduos saudáveis, assim como na investigação das mudanças nas variáveis da VCap na resposta ao broncodilatador e ao teste de broncoprovocação em asmáticos.

Nossa hipótese foi que a capnografia volumétrica poderia fornecer informações importantes sobre a função pulmonar de pacientes asmáticos, não detectadas pela espirometria, com a vantagem que não necessita de manobras esforço-dependentes para a sua realização. Desta forma, a capnografia volumétrica poderia, posteriormente, ser aplicada em lactentes e em pacientes não colaborativos.

### **3. OBJETIVOS**

### **3.1- OBJETIVO GERAL:**

Estudar alterações nas variáveis de capnografia volumétrica em crianças e adolescentes asmáticos comparados com grupo controle, e investigar suas mudanças com o uso do broncodilatador e do teste de broncoprovocação com metacolina.

### **3.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 1- Analisar se há diferenças nas medidas de capnografia volumétrica, comparadas à espirometria, entre voluntários saudáveis e asmáticos persistentes.
- 2- Analisar se há diferenças nas medidas de capnografia volumétrica entre asmáticos com e sem distúrbio ventilatório obstrutivo.
- 3- Analisar se há diferenças nas medidas de capnografia volumétrica, comparadas à espirometria, antes e após uso de broncodilatador nos asmáticos persistentes.
- 4- Analisar se há diferenças nas medidas de capnografia volumétrica, comparadas à espirometria antes e após inalação com metacolina e após broncodilatador para reverter ação da metacolina nos asmáticos persistentes.

## **4. CASUÍSTICA E MÉTODO**

#### **4.1- ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo foi realizado segundo os preceitos da Declaração de Helsinque (2000).

O trabalho foi realizado após aprovação e autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM-UNICAMP, nº 419-2005 (Anexo 1).

Para participação no estudo das crianças e adolescentes saudáveis e asmáticos, foi apresentado e explicado aos pais ou responsáveis legais o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexos 2 e 3). A inclusão de todas as crianças e adolescentes foi condicionada à autorização escrita de um dos pais ou responsáveis legais. Após a assinatura do TCLE, os responsáveis receberam uma cópia do mesmo.

A não identificação nominal dos sujeitos avaliados, quando da divulgação dos dados obtidos, foi garantida aos pais ou responsáveis legais, mantendo-se, assim, o sigilo.

#### **4.2- DESENHO DO ESTUDO**

Realizou-se um estudo prospectivo, observacional, de corte transversal, no período de abril de 2007 a março de 2010, no Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP) do Centro de Investigações em Pediatria (CIPED) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) do Estado de São Paulo, com crianças e adolescentes asmáticos e voluntários como grupo controle.

#### **4.3- SELEÇÃO DOS SUJEITOS**

##### **4.3.1- Grupo controle**

Participaram do estudo crianças e adolescentes, de 6 a 15 anos de idade, ambos os sexos, sem doenças respiratórias, cardíacas ou desnutrição protéico-calórica. Estes sujeitos foram convidados a participarem da pesquisa por intermédio de conhecidos, familiares e amigos.

#### **4.3.2- Asmáticos**

Os asmáticos persistentes acompanhados nos Ambulatórios de Pneumologia e Imunologia-Alergia do Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, que preenchessem os critérios de inclusão, foram convidados a participar da pesquisa.

#### **4.4- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídos no estudo asmáticos de ambos os sexos, mínimo de 6 anos de idade, necessário para compreensão dos passos necessários para realização da espirometria, e máximo de 15 anos de idade, para limitar o estudo até a faixa etária de adolescentes jovens. O diagnóstico médico de asma persistente leve, moderada ou grave foi feito com base nos critérios da GINA (National Heart Lung Blood Institute/World Health Organization, 1995), descritos na Introdução. Todos os pacientes apresentavam teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo para pelo menos um antígeno testado e dosagem sérica de imunoglobulina E total acima do percentil 97,5 para a idade em pelo menos uma amostra de sangue.

#### **4.5- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos os asmáticos com doença cardiopulmonar crônica ou aguda concomitante, história de lobectomia ou segmentectomia pulmonar. Foram excluídos também pacientes com outra doença crônica em uso de corticóide sistêmico, cardiopatia congênita ou desnutrição protéico-calórica.

#### **4.6- CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA**

Foi utilizado o monitor de perfil respiratório CO<sub>2</sub>SMO-Plus®, modelo DX-8100 (Novamatrix, Medical Systems, USA). Trata-se de um monitor não invasivo constituído de capnógrafo, pneumotacógrafo e oxímetro de pulso. No monitor são conectados os

seguintes sensores: de CO<sub>2</sub>, de fluxo e de oximetria de pulso. Os mesmos sensores de CO<sub>2</sub> e de oximetria podem ser utilizados em todos os indivíduos, sendo que o sensor de fluxo não é reutilizável, sendo trocado para cada paciente, seguindo especificações no Manual do Usuário. Os sensores de fluxo e de CO<sub>2</sub> são combinados e encaixados em suas porções distais, acoplados a um bucal (Figura 5).



Figura 5: Monitor CO<sub>2</sub>SMO Plus®, DX-8100 (Novametrix, Medical Systems, USA), com sensores de CO<sub>2</sub>, fluxo e oximetria de pulso conectados.

O modelo do sensor de fluxo utilizado foi o pediátrico/adulto (nº de catálogo 6719). As medidas de capnografia e pneumotacografia eram obtidas em tempo real, através da análise dos gases respirados. O CO<sub>2</sub>SMO Plus® foi conectado a um computador equipado com um *software* para registro das medidas e das curvas de fluxo, volume, pressão, pressão-volume, volume-fluxo e capnografia (Analysis Plus! For Windows, 2000) (Figuras 6 e 7).



Figura 6: Monitor CO<sub>2</sub>SMO Plus® conectado a um computador com software para registro das medidas e curvas.

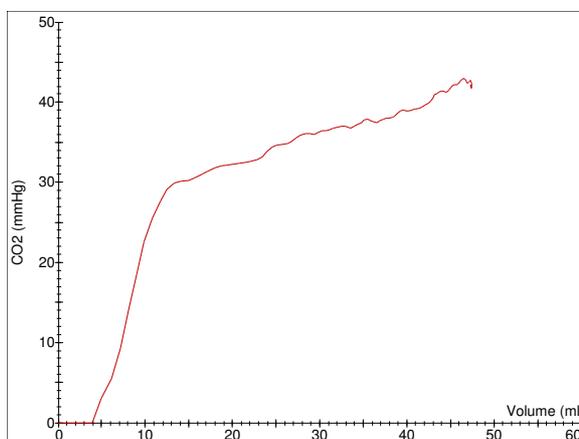


Figura 7: Traçado do CO<sub>2</sub> por volume de ar exalado em uma única respiração no programa *Analysis Plus! For Windows*.

O exame foi feito pela própria autora, familiarizada com o monitor e treinada para sua utilização. Era solicitado que o participante do estudo ficasse sentado, de costas para

o monitor, utilizando clipe nasal, e realizasse respirações tranquilas, através do bocal conectado ao monitor (Figura 8).



Figura 8: Posição solicitada ao paciente para realização do exame da capnografia volumétrica.

Após observação de normalização do padrão respiratório, iniciava-se o registro das variáveis capnográficas por cinco minutos. Ao final da coleta, foi selecionada uma seqüência off-line dos ciclos respiratórios dos pacientes de forma que foram excluídos os ciclos no 1º minuto, considerando um período ainda de adaptação do paciente ao aparelho. Eram, então, excluídos os ciclos respiratórios em que a curva da VCap mostrava um formato irregular, como ausência do platô por escape de ar ou depressão do platô por tosse (Yaron et al., 1996; Olsson et al., 1999). Em seguida foram eliminados os ciclos respiratórios cujo coeficiente de variação para o VT fosse maior ou menor que 25% e para o  $PeCO_2$  maior ou menor que 5% da média (Romero et al., 2007; Ribeiro, 2010). O resultado final foi a média das variáveis dos ciclos restantes durante os quatro minutos de monitorização.

Dos dados fornecidos pelo monitor, foram analisadas as seguintes medidas:

- Frequência respiratória (FR): medida em respirações por minuto (rpm).
  - Volume corrente (VT): volume de ar exalado em uma respiração, medido em mililitros (ml).
  - Volume corrente alveolar ( $VT_{alv}$ ): volume corrente menos o volume espaço morto anatômico, medido em mililitros.
  - Volume espaço morto anatômico ( $VD_{anat}$ ): volume de ar que permanece nas vias aéreas de condução, medido em mililitros.
  - Relação do volume espaço morto anatômico e do volume corrente ( $VD_{anat}/VT$ ).
  - *Slope* da fase II da curva de capnografia volumétrica (*slope2*): calculado usando regressão linear da curva  $CO_2$ /volume expirado, medido em milímetros de mercúrio por litro (mmHg/l).
  - *Slope* da fase III da curva de capnografia volumétrica (*slope3*): calculado usando regressão linear da curva  $CO_2$ /volume expirado, medido em milímetros de mercúrio por litro (mmHg/l).
- Como o monitor  $CO_2$ SMO Plus possui oximetria de pulso, verificamos também:
- Saturação de oxigênio por oximetria de pulso ( $SpO_2$ ): medida em porcentagem (%).

#### **4.7- ESPIROMETRIA**

O exame foi realizado pela fisioterapeuta co-responsável pelo LAFIP, treinada nessa função, utilizando o espirômetro modelo CPFS/D (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA) e a execução da prova seguiu as recomendações da *European Respiratory Society* e *American Thoracic Society* (ERS/ATS) (Miller et al., 2005). A criança realizava o teste em pé e utilizando clipe nasal (Figura 9). Foi solicitada à criança a realização de manobra expiratória vigorosa e prolongada (no mínimo 6 segundos de tempo expiratório), de maneira a atingir o critério de reprodutibilidade do software de espirometria BREEZE PF Versão 3.8 B for Windows 95/98/NT (MedGraphics, Saint Paul, Minnesota, EUA). Foram obtidas, pelo menos três curvas de expiração máxima e

forçada. A curva escolhida para cálculo foi a que apresentava maior valor de  $VEF_1$ , ou, em caso de duas curvas com o mesmo valor, a de maior valor de CVF entre elas.

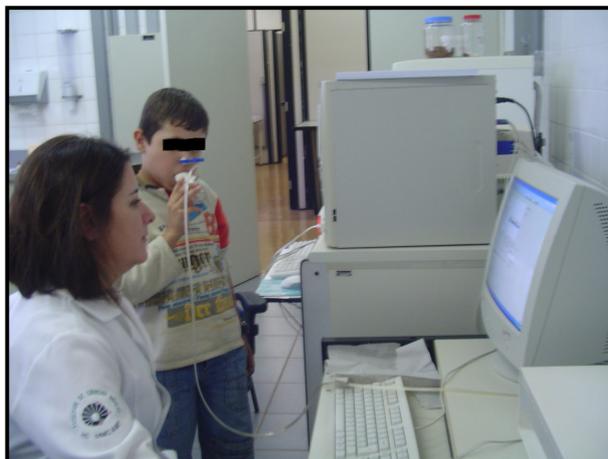


Figura 9: Posição solicitada ao paciente para realização do exame de espirometria.

As variáveis obtidas por meio da espirometria foram definidas de acordo com as normas da ERS/ATS. A partir da manobra de inspiração máxima, realizada de maneira forçada, obtivemos:

- Volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF ( $VEF_1$ ): é o volume de ar expirado, medido em valores absolutos (litros) e em porcentagem do previsto (%), durante o primeiro segundo da CVF, sendo obtido a partir da manobra para obtenção da CVF.
- Capacidade vital forçada (CVF): é a diferença de volume entre a inspiração máxima e a expiração completa, medidas ao nível da boca, realizada rapidamente e com esforço máximo, medido em valores absolutos (litros) e em porcentagem do previsto (%). Obtida solicitando-se que a criança realize uma inspiração máxima, até o nível da CPT, seguida por uma expiração rápida e intensa, mas prolongando sua duração, até que todo o ar seja expirado.
- Relação entre o  $VEF_1$  e a CVF em porcentagem ( $VEF_1/CVF\%$ ).

- Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF ( $FEF_{25-75}$ ): é o fluxo de ar eliminado durante a parte central da CVF, medido em valores absolutos (litros/seg) e em porcentagem do previsto (%)

Foi considerado distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO) quando a razão  $VEF_1/CVF\%$  foi menor que 80, como mostra o quadro 3 (Pereira & Neder, 2002).

**Quadro 2 – Avaliação da presença do distúrbio ventilatório obstrutivo pela espirometria.**

DVO	$VEF_1/CVF\%$
Presente	< 80
Ausente	$\geq 80$

DVO = distúrbio ventilatório obstrutivo;  
 $VEF_1/CVF\%$  = relação entre o volume expiratório forçado no 1º segundo e a capacidade vital forçada em porcentagem.

#### **4.8- TESTE DE BRONCOPROVOCAÇÃO COM METACOLINA**

O teste de broncoprovocação (TBP) tem como objetivo medir a responsividade das vias aéreas a estímulos provocativos até que um nível preestabelecido de broncoconstrição seja atingido, geralmente quando ocorre uma queda de 20% no  $VEF_1$ . O método mais usado para avaliar a responsividade brônquica é por meio de aerossol de agentes farmacológicos com efeitos contráteis sobre a musculatura de vias aéreas, como a histamina, metacolina ou carbacol (Pereira & Neder, 2002).

A variável medida em um TBP é denominada PC20, que é a concentração do estímulo para provocar um grau de broncoconstrição que determine uma queda de 20% (em relação ao valor basal) no parâmetro de função pulmonar utilizado (Rubin et al., 2002). O agente provocativo utilizado foi a metacolina e o parâmetro de função pulmonar escolhido foi o  $VEF_1$ .

A metacolina é um fármaco colinérgico que leva a constrição por estimulação de receptores muscarínicos M3 da musculatura lisa brônquica. A metacolina é o agente de escolha para TBP (Rubin et al., 2002).

O teste de broncoprovocação é considerado positivo quando a queda de 20% do VEF<sub>1</sub> ocorrer em concentrações abaixo de 4 mg/ml de metacolina. A ATS gradua a hiper-reatividade em: leve, de 4 a 1 mg/ml; moderada a grave, menor que 1 mg/ml (DIAS et al., 2000).

As provas com metacolina foram realizadas segundo as normas da ERS/ATS. Houve a presença do médico responsável pelo LAFIP durante as provas, que realizava inicialmente uma avaliação clínica e verificava a possibilidade ou não dos pacientes asmáticos participarem da broncoprovocação. Além disso, o paciente deveria apresentar um VEF<sub>1</sub> maior ou igual a 50% do predito para a realização do TBP. Se o paciente não estivesse apto, era medicado e agendado outro dia para a coleta.

A metacolina utilizada foi a *acetyl-beta-methylcoline* (Methacoline Chloride) código A2251 do laboratório Sigma. Foi armazenada no refrigerador a uma temperatura de 4 graus Celsius em frasco opaco. A metacolina era retirada do refrigerador 30 minutos antes de ser utilizada para diluição, com concentrações de 0,125; 0,250; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 e 40 mg/ml.

A diluição e a preparação das inalações, bem como sua aplicação, eram realizadas por uma enfermeira capacitada para essa função. As inalações foram feitas usando-se circuito fechado com nebulizador De Vilbiss 646 com ar comprimido a 5 l/min. Durante cada inalação o paciente permaneceu sentado, usando clipe nasal, realizando respirações tranquilas por dois minutos (Figura 10).



Figura 10: postura do paciente para realização do teste de broncoprovocação com metacolina

#### 4.9- COLETA DE DADOS

Todas as provas foram agendadas para o período da manhã, em sala com manutenção da temperatura em 25 graus Celsius, com controle regular da pressão barométrica. Os valores foram medidos em *Air Temperature Pressure Standards* (ATPS) e corrigidos por *Body Temperature Pressure Standards* (BTPS).

Para os asmáticos, era realizado o agendamento prévio da prova de função pulmonar durante consulta médica no ambulatório de pediatria do HC/UNICAMP, após explicação e assinatura do TCLE. Todos os asmáticos faziam uso de corticóide inalatório (budesonida) na forma de pó seco, na dose de 400 a 800 mcg/dia, e formoterol 12 mcg duas vezes ao dia, por um período de pelo menos 30 dias. Os pais ou responsáveis legais dos participantes eram orientados quanto à suspensão do beta 2 agonista de longa duração por pelo menos 24 horas antes do horário da prova. Todos os sujeitos, grupo controle ou asmáticos, eram orientados a realizar uma refeição leve, no máximo até uma hora antes do início do teste.

No dia da prova foram registrados os dados clínicos de todos os sujeitos como: idade, peso, altura, uso de medicação atual, história de sintomas e infecções respiratórias ou crises asmáticas nos últimos 15 dias (Anexos 4 e 5). Se o sujeito tivesse apresentado

sintomas respiratórios neste período, como rinorréia, congestão nasal, tosse ou febre, as provas eram suspensas e era agendado outro dia para a coleta de dados. Nenhum paciente apresentava história de crise asmática com necessidade de internação em terapia intensiva no último ano nem qualquer exacerbação ou piora dos sintomas com necessidade de aumento no uso de broncodilatadores ou corticóides quatro semanas antes dos testes.

O TBP com metacolina foi realizado em uma 2ª visita. Neste dia, após avaliação e liberação médica, realizava-se a VCap, seguida da espirometria. Era, então, administrada inalação com 1 ml de solução salina (NaCl 0,9%), seguida de prova de espirometria. Se não houvesse queda de 20% do VEF<sub>1</sub>, eram iniciadas as inalações com metacolina diluída em solução salina em concentrações crescentes e duplicadas de: 0,125; 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 16 e 40 mg/ml. Um minuto após o término de cada concentração inalada, eram tomadas as medidas de VEF<sub>1</sub>, sendo a prova interrompida quando se verificava queda de 20% ou mais no VEF<sub>1</sub> em relação ao basal. Neste momento era realizada também a capnografia volumétrica.

Imediatamente após a interrupção do TBP todos os pacientes receberam salbutamol, em quatro jatos de 100 mcg cada. Primeiramente, o nebulímetro dosificador contendo o salbutamol era agitado e acoplado a um espaçador com bocal. A criança era, então, instruída a expirar lentamente até o volume residual. Aplicava-se o jato do salbutamol e a criança realizava uma inspiração lenta e profunda através do bocal, seguida de uma pausa de oito segundos. Eram realizados intervalos de 1 minuto entre cada jato (Dias et al., 2000). Vinte minutos após a administração do salbutamol, obteve-se o último registro da capnografia e da espirometria. Após retorno do VEF<sub>1</sub> ao parâmetro basal e avaliação clínica do paciente, constatando ausência de sibilância ou desconforto respiratório, o paciente era liberado.

Os valores encontrados de cada coleta foram registrados nas fichas de medidas (Anexos 6 e 7).

#### 4.10- DELINEAMENTO DO ESTUDO

O esquema abaixo descreve a seqüência da coleta basal, em que os voluntários do grupo controle participam só do momento 1, e os asmáticos realizam as provas em dois momentos.

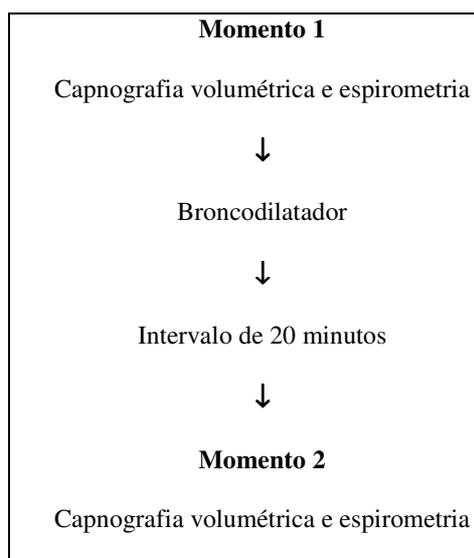


Figura 11: Esquema da coleta basal.

Já a coleta com metacolina nos asmáticos ocorre em três momentos, como mostra o esquema abaixo.

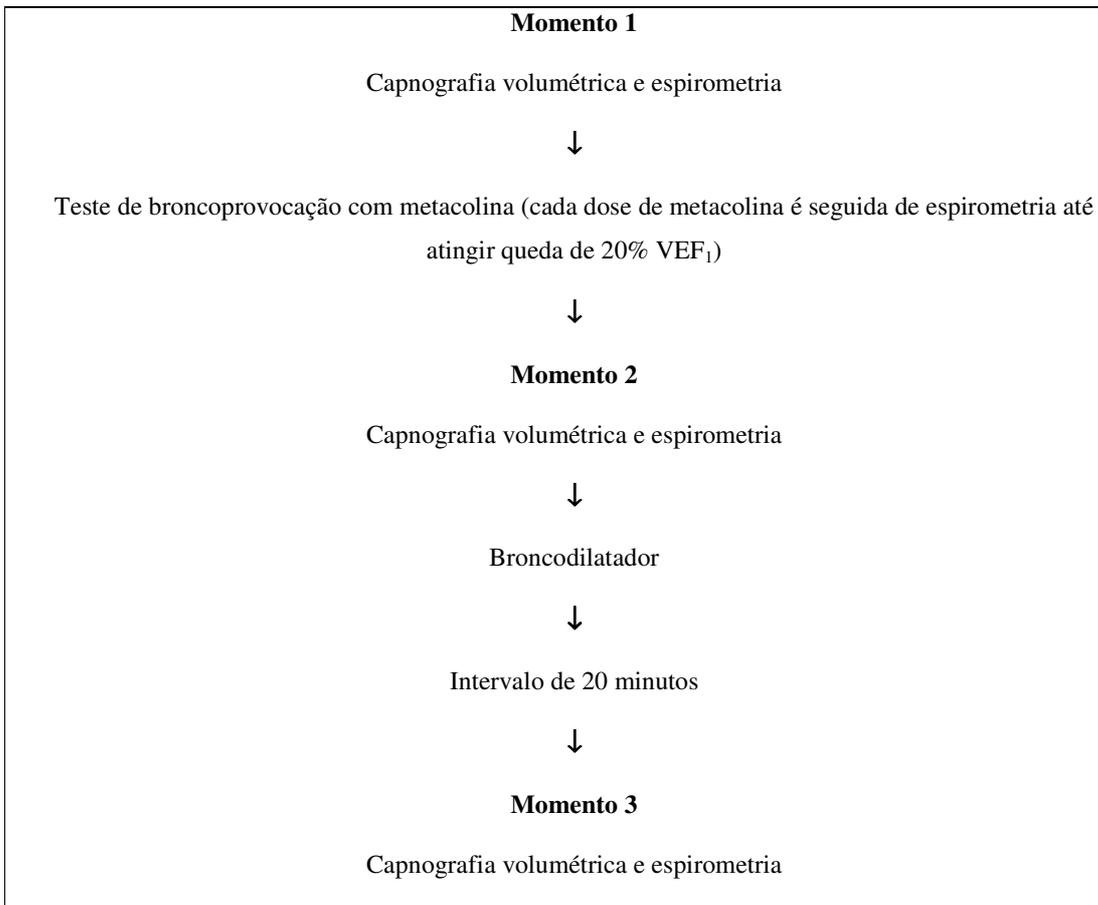


Figura 12: Esquema da coleta com metacolina.

#### 4.11- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise das variáveis estudadas na comparação entre os grupos utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para análise de comparação entre as variáveis em dois momentos - antes e após broncodilatador – utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon. Para análise de comparação em três momentos - antes e após metacolina e após broncodilatador – utilizou-se a Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA). No processamento dos dados empregou-se o software SPSS versão 17.0. Foram considerados estatisticamente significantes valores de  $p \leq 0,05$ .

## **5. RESULTADOS**

## 5.1- CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

Participaram do estudo 103 asmáticos persistentes controlados, 59 (57,3%) do sexo masculino e 44 (42,7%) do sexo feminino. A classificação dos pacientes pela gravidade da asma, seguindo os critérios do *Global Initiative for Asthma* (GINA) (National Heart Lung Blood Institute/World Health Organization, 1995), encontra-se na tabela 1.

**Tabela 1 :** Distribuição dos 103 asmáticos persistentes em relação à gravidade da asma.

Classificação da asma	N	%
leve	16	15,5
moderada	62	60,2
grave	25	24,3
Total	103	100

N = frequência absoluta; % = frequência relativa

Os 103 pacientes foram divididos de acordo com a presença ou não do DVO, relatados na tabela 2.

**Tabela 2:** Distribuição dos 103 asmáticos persistentes em relação ao distúrbio ventilatório obstrutivo.

DVO	N	%
Presente ( $VEF_1/CVF\% < 80$ )	53	51,5
Ausente ( $VEF_1/CVF\% \geq 80$ )	50	48,5
Total	103	100

DVO = distúrbio ventilatório obstrutivo;  $VEF_1/CVF\%$  = relação entre o volume exalado forçado no 1º segundo e a capacidade vital forçada em porcentagem; N = frequência absoluta; % = frequência relativa

Quarenta voluntários participaram do estudo como grupo controle, sendo 17 (42,5%) do sexo masculino e 23 (57,5%) do sexo feminino.

As variáveis antropométricas do grupo de asma e do grupo controle encontram-se na Tabela 3.

**Tabela 3** - Distribuição em valores de mediana, mínimo e máximo e comparação das variáveis antropométricas entre asmáticos e grupo controle.

	<b>Grupo da asma</b>	<b>Grupo controle</b>	
	<b>N=103</b>	<b>N=40</b>	
<b>Variáveis</b>	<b>mediana (min-máx)</b>	<b>mediana (min-máx)</b>	<b>p*</b>
Idade (anos)	10,90(6,21-15,56)	10,51 (6,52-15,01)	0,167
Peso (kg)	36,5 (15,8-65,5)	39,5 (18,6-89,3)	0,096
Altura (cm)	143,5(110,0-175,0)	147,0(110,0-168,4)	0,613

\* p - probabilidade do teste de Mann-Whitney.

## **5.2- COMPARAÇÃO ENTRE ASMÁTICOS E GRUPO CONTROLE.**

Comparados ao grupo controle, os asmáticos apresentaram diferenças em variáveis espirométricas -  $VEF_1$ ,  $VEF_1/CVF\%$  e  $FEF_{25-75}$  e  $CVF$  - e de capnografia volumétrica –  $slope3$  e  $slope3/VT$ ,  $VT$  e  $slope2/VT$ . Os resultados encontram-se na tabela 4.

**Tabela 4** - Distribuição em valores de mediana, mínimo e máximo e comparação das variáveis de capnografia volumétrica e espirometria entre asmáticos e grupo controle.

Variáveis	Grupo da asma	Grupo controle	p*
	N=103	N=40	
	mediana (min-máx)	mediana (min-máx)	
FR (rpm)	18,9(8,3-33,9)	20,2(10-34,5)	0,388
VT (ml)	356,9(195,7-1359,1)	413,4(244,1-1062,9)	<b>0,011</b>
VT <sub>alv</sub> (ml)	274,5(125,4-1217,0)	291,2(103,1-942,0)	0,092
VD <sub>anat</sub> (ml)	77,3(41,9-133,3)	84,5(44,2-123,0)	0,071
VD <sub>anat</sub> /VT	0,24(0,10-0,36)	0,22(0,12-0,31)	0,161
Slope2 (mmHg/l)	506,6(267,0-1051,1)	461,6(255,7-857,3)	0,101
Slope3 (mmHg/l)	17,55(5,6-51,9)	12,08(4,5-27,7)	<b>&lt; 0,001</b>
Slope2/VT	1,417(0,199-4,833)	1,167(0,347-2,888)	<b>0,027</b>
Slope3/VT	0,051(0,004-0,264)	0,033(0,004-0,111)	<b>&lt; 0,001</b>
SpO <sub>2</sub> (%)	97,7(91,0-99,3)	97,8(96,3-99,0)	0,155
VEF <sub>1</sub> (% previsto)	84(27-121)	102(72-128)	<b>&lt; 0,001</b>
CVF (% previsto)	91(53-145)	97(77-120)	<b>0,007</b>
VEF <sub>1</sub> /CVF%	79(44-99)	91(78-100)	<b>&lt; 0,001</b>
FEF <sub>25-75%</sub> (% previsto)	63(9-171)	111(56-159)	<b>&lt; 0,001</b>

FR = frequência respiratória; VT = volume corrente; VT<sub>alv</sub> = volume corrente alveolar; VD<sub>anat</sub> = volume espaço morto anatômico; *slope2* = *slope* da fase II da curva de capnografia volumétrica; *slope3* = *slope* da fase III da curva de capnografia volumétrica; SpO<sub>2</sub> = saturação de oxigênio por oxímetro de pulso; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF = capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75%</sub> = fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF.

\* p - probabilidade do teste de Mann-Whitney.

### 5.3- COMPARAÇÃO ENTRE ASMÁTICOS COM E SEM DISTÚRBIO VENTILATÓRIO OBSTRUTIVO.

Já na comparação dos asmáticos com e sem DVO classificados pela espirometria, foram encontradas diferenças na FR, VT, VT<sub>alv</sub>, VD<sub>anat</sub>/VT, *slope2* e *slope2*/VT, medidos pela VCap (Tabela 5). Porém não houveram diferenças nos *slope3* e *slope3*/VT. As variáveis espirométricas de VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/CVF e FEF<sub>25-75%</sub>, como esperado, foram maiores nos asmáticos sem DVO.

**Tabela 5** - Distribuição em valores de mediana, mínimo e máximo e comparação das variáveis capnográficas e espirométricas entre asmáticos com e sem distúrbio ventilatório obstrutivo.

Variáveis	Asmáticos com DVO	Asmáticos sem DVO	p*
	N=53	N=50	
	Mediana (Min-Máx)	Mediana (Min-Máx)	
FR (rpm)	18,1(8,3-27,5)	20,2(12,8-33,9)	<b>0,008</b>
VT (ml)	416,7(212,5-1359,1)	318,1(195,7-625,0)	<b>0,001</b>
VT <sub>alv</sub> (ml)	307,0(153,2-1217,0)	232,7(125,4-533,2)	<b>0,001</b>
VD <sub>anat</sub> (ml)	81,8(41,9-127,6)	72,3(46,5-133,3)	0,052
VD <sub>anat</sub> /VT	0,21(0,10-0,31)	0,25(0,14-0,36)	<b>0,005</b>
Slope2 (mmHg/l)	471,2(267,0-737,3)	540,3(299,4-1051,1)	<b>0,005</b>
Slope3 (mmHg/l)	17,3(5,6-51,9)	18,2(9,4-37,9)	0,724
Slope2/VT	1,261(0,199-3,282)	1,804(0,588-4,833)	<b>0,002</b>
Slope3/VT	0,051(0,004-0,265)	0,061(0,018-0,186)	0,156
SpO <sub>2</sub> (%)	97,2(93,7-99,3)	97,9(91,0-98,8)	0,064
VEF <sub>1</sub> (% previsto)	73(27-119)	93(71-121)	<b>&lt; 0,001</b>
CVF (% previsto)	91(53-145)	91(67-131)	0,511
VEF <sub>1</sub> /CVF%	71(44-79)	86(80-99)	<b>&lt; 0,001</b>
FEF <sub>25-75</sub> (% previsto)	43(9-75)	85(56-171)	<b>&lt; 0,001</b>

DVO = distúrbio ventilatório obstrutivo; FR = frequência respiratória; VT = volume corrente; VT<sub>alv</sub> = volume corrente alveolar; VD<sub>anat</sub> = volume espaço morto anatômico; slope2 = slope da fase II da curva de capnografia volumétrica; slope3 = slope da fase III da curva de capnografia volumétrica; SpO<sub>2</sub> = saturação de oxigênio por oxímetro de pulso; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF = capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75%</sub> = fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada.

\* p - probabilidade do teste de Mann-Whitney.

#### 5.4- USO DO BRONCODILATADOR.

Na avaliação dos 103 asmáticos pós-Bd observamos um aumento significativo das variáveis espirométricas, no VT, no VD<sub>anat</sub> e no VD<sub>anat</sub>/VT e diminuição no slope2 e no slope2/VT. Não houveram diferenças no slope3 e no slope3/VT (Tabela 6).

**Tabela 6** - Distribuição em valores de mediana, mínimo e máximo e comparação das variáveis de capnografia volumétrica e espirometria dos 103 asmáticos em dois momentos: pré e pós broncodilatador.

Variáveis	Pré-Bd	Pós-Bd	p*
	Mediana (Min-Máx)	Mediana (Min-Máx)	
FR (rpm)	18,8 (8,3-33,9)	18,7(7,6-39,4)	0,545
VT (ml)	356,9(195,7-1359,1)	372,6(194,5-1436,0)	<b>0,035</b>
VT <sub>alv</sub> (ml)	274,5(125,4-1217,0)	262,6(37,4-1196,7)	0,671
VD <sub>anat</sub> (ml)	77,29(41,9-133,3)	87,3(51,6-156,1)	<b>&lt;0,001</b>
VD <sub>anat</sub> /VT	0,24(0,10-0,36)	0,26(0,11-0,39)	<b>&lt;0,001</b>
Slope2 (mmHg/l)	506,6(267,0-1051,1)	464,5(243,8-898,5)	<b>&lt;0,001</b>
Slope3 (mmHg/l)	17,6(5,6-51,9)	18,6(5,4-48,3)	0,261
Slope2/VT	1,417(0,199-4,834)	1,308(0,176-3,705)	<b>&lt;0,001</b>
Slope3/VT	0,051(0,004-0,265)	0,056(0,004-0,234)	0,111
SpO <sub>2</sub> (%)	97,7(91,0-99,3)	97,8(94,6-99,9)	0,317
VEF <sub>1</sub> (% previsto)	84(27-121)	94(32-142)	<b>&lt;0,001</b>
CVF (% previsto)	91(53-145)	95(57-151)	<b>0,048</b>
VEF <sub>1</sub> /CVF%	79(44-99)	85(50-100)	<b>&lt;0,001</b>
FEF <sub>25-75</sub> (% previsto)	63(9-171)	91(15-180)	<b>&lt;0,001</b>

Bd = broncodilatador; FR = frequência respiratória; VT = volume corrente; VT<sub>alv</sub> = volume corrente alveolar; VD<sub>anat</sub> = volume espaço morto anatômico; slope2 = slope da fase II da curva de capnografia volumétrica; slope3 = slope da fase III da curva de capnografia volumétrica; SpO<sub>2</sub> = saturação de oxigênio por oxímetro de pulso; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF = capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75%</sub> = fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF.

\* p - probabilidade do teste de Wilcoxon.

## 5.5- TESTE DE BRONCOPROVOCAÇÃO.

Realizaram o TBP com metacolina 33 voluntários do grupo de 103 asmáticos, sendo 21 (63,6%) do sexo masculino e 12 (36,4%) do sexo feminino.

Quatro (12,1%) foram classificados como asma leve, 19 (57,6%) moderada e 10 (30,3%) grave. Dezesesseis pacientes (48,5%) apresentavam VEF<sub>1</sub>/CVF% menor que 80 e 17 (51,5%) apresentavam VEF<sub>1</sub>/CVF% igual ou maior que 80. Trinta (90,9%) pacientes apresentaram hiperreatividade moderada a grave e três (9,1%) pacientes hiperreatividade leve.

Após metacolina encontrou-se diminuição estatisticamente significativa do VEF<sub>1</sub>, CVF, VEF<sub>1</sub>/CVF e FEF<sub>25-75</sub> e aumento do *slope3*/VT. Após reversão com broncodilatador, houve aumento de todas as variáveis espirométricas, diminuição do *slope3*/VT e aumento do VD<sub>anat</sub> e do VD<sub>anat</sub>/VT. A SpO<sub>2</sub> também apresentou queda após metacolina e aumento após Bd (Tabela 7). A figura 13 ilustra as variações do *slope3*/VT e do VEF<sub>1</sub> durante o TBP.

**Tabela 7** - Distribuição em valores de média e desvio-padrão e comparação das variáveis de capnografia volumétrica e espirometria de 33 asmáticos em três momentos: 1 – pré-broncoprovocação, 2 – pós-broncoprovocação e 3 – pós-broncodilatador.

Variáveis	Momento			p*	
	1 – Pré-TBP	2 – Pós-TBP	3 – Pós-Bd	Momento 1 para 2	Momento 2 para 3
	Média ±DP	Média ±DP	Média ±DP		
FR (rpm)	21,17 ± 4,93	21,79 ± 5,99	22,28 ± 5,22	0,489	0,709
VT (ml)	354,2 ± 124,4	356,4 ± 142,5	386,4 ± 163,1	0,905	0,069
VT <sub>alv</sub> (ml)	282,7 ± 127,3	288,6 ± 146,3	289,9 ± 144,0	0,770	0,914
VD <sub>anat</sub> (ml)	69,5 ± 14,2	66,46 ± 15,5	77,0 ± 16,0	0,103	<0,001
VD <sub>anat</sub> /VT	0,23 ± 0,07	0,22 ± 0,06	0,28 ± 0,06	0,422	0,002
<i>Slope2</i> (mmHg/l)	598,3 ± 152,3	540,2 ± 171,7	546,2 ± 144,2	0,140	0,820
<i>Slope3</i> (mmHg/l)	20,5 ± 10,26	29,5 ± 15,61	20,5 ± 11,02	<0,001	<0,001
<i>Slope2</i> /VT	2,017 ± 0,926	1,734 ± 1,049	1,717 ± 0,867	0,613	0,179
<i>Slope3</i> /VT	0,074 ± 0,053	0,113 ± 0,096	0,072 ± 0,055	0,003	<0,001
SpO <sub>2</sub> (%)	97,3 ± 0,85	95,7 ± 1,79	97,3 ± 0,87	<0,001	<0,001
VEF <sub>1</sub> (% previsto)	84,76 ± 15,42	57,55 ± 14,07	91,52 ± 14,58	<0,001	<0,001
CVF (% previsto)	94,15 ± 13,48	71,49 ± 15,35	94,39 ± 14,71	<0,001	<0,001
VEF <sub>1</sub> /CVF%	80,15 ± 8,91	71,88 ± 12,46	86,36 ± 7,79	<0,001	<0,001
FEF <sub>25-75</sub> (% previsto)	67,45 ± 23,36	11,28 ± 12,95	83,86 ± 27,14	<0,001	<0,001

TBP = teste de broncoprovocação; Bd = broncodilatador; DP = desvio padrão; FR = frequência respiratória; VT = volume corrente; VT<sub>alv</sub> = volume corrente alveolar; VD<sub>anat</sub> = volume espaço morto anatômico; *slope2* = *slope* da fase II da curva de capnografia volumétrica; *slope3* = *slope* da fase III da curva de capnografia volumétrica; SpO<sub>2</sub> = saturação de oxigênio por oxímetro de pulso; VEF<sub>1</sub> = volume expiratório forçado no 1º segundo; CVF = capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75%</sub> = fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF.

Considerou-se diferença estatisticamente significativa valores de p ≤ 0,05 (p - probabilidade da Análise de Variância para medidas repetidas, ANOVA).

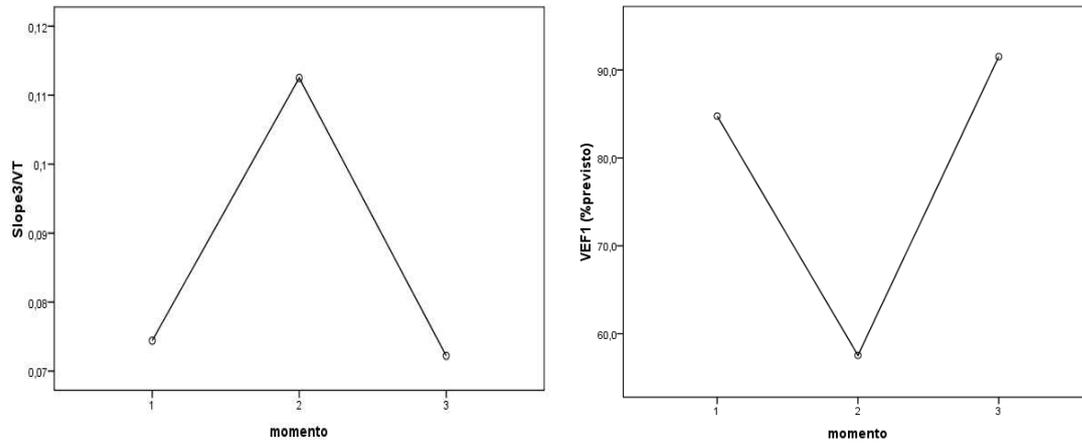


Figura 13: Valores médios de  $slope3/VT$  e  $VEF_1$  em três momentos do teste de broncoprovocação: momento 1 – antes da metacolina; momento 2 – após metacolina e momento 3 = após broncodilatador.

## **6. DISCUSSÃO**

A VCap fornece curvas de eliminação do CO<sub>2</sub> durante a expiração que podem revelar o grau de homogeneidade da distribuição da ventilação nos pulmões. A fase III do capnograma representa a excreção do CO<sub>2</sub> dos alvéolos e a variação da inclinação da fase III está relacionada a modificações do padrão de eliminação do CO<sub>2</sub> nesta região alveolar.

Vale lembrar que o *slope* da fase III da capnografia tem os mesmos princípios de avaliação dos *slopes* decorrentes dos estudos de *washout* de gases inertes, como o N<sub>2</sub> e o hexafluoreto de enxofre (SF<sub>6</sub>). O platô da fase III da eliminação destes gases é considerado uma variável importante na avaliação da função das vias aéreas periféricas, sendo que o aumento da inclinação do *slope* da fase III da eliminação do gás indica heterogeneidade da ventilação de pequenos espaços aéreos.

A inclinação do *slope* na fase III da VCap parece diminuir à medida que ocorre o aumento dos espaços alveolizados com o crescimento pulmonar. O estudo de Ream et al. (1995), que avaliou crianças e adolescentes saudáveis (5 meses de vida a 18 anos de idade) em ventilação mecânica para realização de pequenas cirurgias, identificou aumento do VD<sub>anat</sub> acompanhando o aumento do VT e diminuição do *slope* da fase III com a idade. Os autores sugeriram que estes achados se devem ao aumento da área transversal e diminuição da resistência de pequenas vias aéreas com o crescimento pulmonar. Portanto, o comportamento do *slope*<sub>3</sub>, que progressivamente diminui da criança para o adulto, parece indicar que algo acontece durante o processo de amadurecimento, provavelmente pelo aumento do número de alvéolos e do seu volume total.

Sabe-se que o tamanho do volume de ar expirado também interfere no valor dos *slopes*, principalmente *slope* da fase III do capnograma (Schwardt et al., 1991). Por este motivo, para comparar os *slopes* da fase II e III em indivíduos com volumes expirados variáveis recomenda-se a normalização dos valores de *slope* pelo volume expirado. Quando se estudam crianças, é importante normalizar estes parâmetros para compensar variações no tamanho dos indivíduos. Para o valor das variáveis estudadas foi considerado a razão numérica entre dois valores (valor do *slope*<sub>2</sub> ou *slope*<sub>3</sub> e valor do

volume expirado) e denominado *slope2/VT* e *slope3/VT* nas análises estatísticas deste trabalho.

No presente estudo, observamos aumento do *slope3/VT* nos pacientes asmáticos, em comparação ao grupo controle, o que reflete a não homogeneidade da ventilação nos espaços aéreos distais. Bourdin et al. (2006) encontraram diferença no *slope* da fase III da curva de nitrogênio em 24 asmáticos adultos com VEF<sub>1</sub> normal comparados a 24 voluntários saudáveis. Assim como em nosso estudo, eles também encontraram diferença estatística no VEF<sub>1</sub> entre asmáticos e controle. Já Macleod et al. (2009) não encontraram diferenças em índices derivados do *slope* da fase III obtidas com hexafluoreto de enxofre (SF<sub>6</sub>) nem no VEF<sub>1</sub>, na comparação de 31 crianças com asma controlada e 29 do grupo controle.

Quando comparamos os asmáticos com e sem DVO, não encontramos diferenças no *slope3/VT*, o que pode representar alterações de pequenas vias aéreas devido à inflamação e ao remodelamento brônquico em pacientes asmáticos, independente das alterações do VEF<sub>1</sub>/CVF. Porém, houve diferenças no *slope2/VT*. Kars et al. (1995) avaliaram índices obtidos na fase II do espirograma da CV, em pacientes com enfisema comparados a adultos saudáveis, e concluíram que ele não é um marcador sensível para aplicação diagnóstica. Diferente do *slope3*, o *slope2* é influenciado pelo volume espaço morto anatômico, pois representa a mistura do ar das vias aéreas de condução e do ar que participou de trocas gasosas. Nossos resultados mostram um *slope2/VT* menor no grupo com DVO, que pode ser um reflexo do VT maior nos asmáticos obstruídos, provocando uma subida mais lenta do CO<sub>2</sub> na fase II devido ao maior volume de ar que foi eliminado nestes pacientes, principalmente de volume de ar que não participou das trocas gasosas.

Após o uso do broncodilatador, foi encontrado um aumento do VD<sub>anat</sub>, o que coincide com os achados de Steib et al. (2008). Em seu estudo intitulado “Capnovolumetry: a new tool for lung function testing in children with asthma”, estes autores estudaram a resposta do broncodilatador em 47 crianças com asma persistente moderada pela VCap e encontraram aumento do VD<sub>anat</sub> após Bd, além de uma correlação

do  $VD_{\text{anat}}$  com o  $VEF_1$  e  $FEF_{50}$ . Os autores concluem que este método pode acrescentar informações complementares aos testes de espirometria. Nossos achados podem ser justificados pelo aumento do diâmetro brônquico provocado pelo efeito farmacológico do Bd, o que levaria ao aumento do volume de gás que permanece nas vias aéreas de condução. Já a diminuição do  $\text{slope}2/VT$  parece estar relacionada ao aumento do  $VD_{\text{anat}}$ , pois a fase II do expirograma da VCap representa tanto o volume de gás das vias condutoras quanto o volume alveolar.

Na análise do TBP, encontramos aumento do  $\text{slope}3/VT$  após a inalação da metacolina e diminuição após broncodilatador. Este achado pode ser devido à assincronia do esvaziamento de unidades alveolares pela ação constritora da metacolina em vias aéreas periféricas. A queda do  $FEF_{25-75}$  após broncoprovocação coincide com esse resultado. Verbanck et al. (1997) já haviam encontrado aumento do  $\text{slope}$  da fase III derivada da curva de nitrogênio, em 20 adultos saudáveis após o TBP com metacolina. Olsson et al. (1999) também encontraram aumento do  $\text{slope}$  da fase III na capnografia volumétrica, após broncoprovocação com metacolina em 19 adultos saudáveis.

Após a metacolina, os asmáticos apresentaram queda da  $SpO_2$ . Esta variável apresentou aumento após reversão com broncodilatador, retornando ao valor inicial. Estes resultados reforçam o fato que a broncoprovocação afeta a relação  $V/Q$ .

Analisando conjuntamente nossos resultados, encontramos alterações do  $\text{slope}3/VT$  nos asmáticos em comparação com indivíduos saudáveis, porém sem mudanças na presença do quadro obstrutivo ou após o broncodilatador. Já no TBP o  $\text{slope}3/VT$  sofreu mudanças após a metacolina, compatíveis com aumento da resistência das vias aéreas, e reversão significativa após o uso do broncodilatador. Estes resultados sugerem que existem alterações fixas de vias aéreas em asmáticos e que não são reversíveis ao broncodilatador, em contrapartida existem alterações reversíveis quando o uso do broncodilatador ocorre após o episódio agudo de broncoconstrição.

A asma no adulto se caracteriza por alterações estruturais e inflamatórias (Macklem, 1998; Jeffery, 2000), bem como pelo remodelamento de vias aéreas (Chetta et al., 1997),

tanto centrais quanto periféricas. Em biópsias pulmonares, a presença de maior concentração de eosinófilos ativos em pequenas vias aéreas (bronquíolos com diâmetros menores que 2 mm) sugerem que a periferia é o local de maior obstrução na asma (Hamid et al., 1997). Achados de tomografia computadorizada de alta resolução em adultos asmáticos também evidenciaram obstrução de grandes e pequenas vias aéreas, além de atelectasias subsegmentares e air trapping, ambas relacionadas à periferia dos espaços aéreos (Teel et al., 1996). Em crianças, foram encontradas alterações inflamatórias de vias aéreas periféricas em tecidos de autópsias, particularmente na asma grave (Haley et al., 1998). Estes dados de literatura reforçam nossa hipótese que crianças com asma controlada e assintomáticas mostram alterações do *slope3*, refletindo o componente não reversível pelo broncodilatador, provavelmente por alterações estruturais e inflamatórias de vias aéreas presentes na asma.

Para a avaliação da obstrução brônquica na asma, a espirometria é o método mais utilizado. Volumes e fluxos expiratórios forçados, no entanto, não são sensíveis para avaliação de doenças de pequenas vias aéreas (Miller et al., 2005).

Novos métodos que utilizam gases inertes em múltiplas respirações ou em única respiração trazem informações sobre a heterogeneidade da ventilação (Horsley, 2009). Em contrapartida, o equipamento de capnografia tem menor preço que os equipamentos utilizados nas técnicas de *washout* de gases e de índice de clearance pulmonar, pois utiliza um gás endógeno, fazendo com que a técnica de capnografia seja mais rápida, sem ajustes de volumes de gás para diferentes idades, como acontece nos exames de *washout* de gases referidos na literatura. Além disso, não necessita de tempo prolongado de monitorização, podendo ser realizado com uma única respiração.

Comparada à espirometria, a VCap não necessita de manobras esforço-dependentes para sua realização, podendo ser facilmente executada por crianças pequenas. Também não é necessário treinamento técnico especializado, e o aparelho é de pequeno porte, podendo ser utilizado no paciente hospitalizado, em ambulatórios ou consultórios médicos.

Portanto, o  $slope3/VT$  pode ser uma ferramenta na avaliação e estudo da disfunção de pequenas vias aéreas em crianças asmáticas, mesmo na ausência de obstrução pela espirometria.

O  $slope3/VT$  aumentado nos pacientes asmáticos reflete a não homogeneidade da ventilação nos espaços aéreos distais. Nossos achados também sugerem que ele pode refletir tanto distúrbios estruturais crônicos de vias aéreas como alterações agudas reversíveis observadas no teste de broncoprovocação.

Segundo nosso conhecimento este é o primeiro trabalho a avaliar variáveis obtidas pela curva de capnografia volumétrica em crianças e adolescentes asmáticos comparados com um grupo controle, bem como os efeitos farmacológicos do broncodilatador e da broncoprovocação nas vias aéreas destes pacientes.

Outras pesquisas são necessárias para estabelecer valores de corte para o  $slope3$ , com sensibilidade e especificidade, identificando o estágio da doença ou para avaliação do tratamento. Estudos em unidades de emergência, detectando tanto a crise asmática quanto a resposta do paciente a uma intervenção, podem contribuir para a avaliação e/ou ajuste do tratamento na fase aguda.

## **7. CONCLUSÕES**

**Referente ao objetivo 1:**

- comparados ao grupo controle, os pacientes asmáticos mostraram maiores valores de  $slope3/VT$ , indicando alteração de periferia das vias aéreas.

**Referente ao objetivo 2:**

- não houve diferença no  $slope3/VT$  entre asmáticos com e sem distúrbio ventilatório obstrutivo, refletindo distúrbio crônico nestes pacientes, independente da presença ou não de obstrução pela espirometria.

**Referente ao objetivo 3:**

- não houve diferença no  $slope3/VT$  antes e após o uso do broncodilatador.  
- houve aumento do  $VD_{anat}$  após o broncodilatador, como consequência do aumento do diâmetro das vias aéreas.

**Referente ao objetivo 4:**

- houve aumento do  $slope3/VT$  após a inalação com metacolina, sugerindo aumento da resistência das vias aéreas de pequeno calibre.  
- houve diminuição do  $slope3/VT$  após uso do broncodilatador para reverter o quadro de broncoprovocação, indicando que há alterações agudas de vias aéreas que são reversíveis.

## **8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Almeida Júnior AA, Nolasco Silva MT, Almeida CCB, Ribeiro JD. Relationship between physiologic deadspace/tidal volume ratio and gas exchange in infants with acute bronchiolitis on invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(4):372-377.

American Thoracic Society. Statement: Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-1136.

American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;161:309-329.

Arnold JH, Thompson JE, Benjamin PK. Respiratory deadspace measurements in neonates during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1993;21:1895-1900.

Arnold JH, Bower LK, Thompson JE. Respiratory deadspace measurements in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Crit Care Med* 1995; 23:371-375.

Asshutosh K, Dev G, Steele D. Nonbronchodilator effects of pirbuterol and ipratropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995;107:173-178.

Blanch L, Romero PV, Lucangelo U. Volumetric capnography in the mechanically ventilated patient. *Minerva Anesthesiol* 2006;72(6):577-585.

Bourdin A, Paganin F, Préfaut C, Kieseler D, Godard P, Chanez P. Nitrogen washout slope in poorly controlled asthma. *Allergy* 2006, 61:85-89.

Burki NK. The dead space to tidal volume ratio in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:679-685.

Chetta A, Foresi A, Del Donno M, Bertorelli G, Pesci A, Olivieri D. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997; 111:852-57.

Christopher L, Hubble C, Gentile M, Tripp D, Craig D, Meliones J, Cheifetz I. Dead-space to tidal volume ratio predicts successful extubation in infants and children. *Crit Care Med* 2000;28(6):2034-2041.

Coss-Bu JÁ, Walding DL, Davia YB, Jefferson LS. Dead space ventilation in critically ill children with lung injury. *Chest* 2003;123:2050-6.

Dias RM, Chauvet PR, Siqueira HR, Rufino R. Testes de Função Respiratória: do laboratório à aplicação clínica com 100 exercícios para diagnóstico. São Paulo, Editora Atheneu, 2000. 211 pág.

Fletcher R. Relationship between alveolar deadspace and arterial oxygenation in children with congenital cardiac disease. *Br J Anaesth* 1989;62:168-176.

Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, Kozakewich HP, Reilly JJ, Mentzer SJ et al.. Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:565-572.

Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG et al.. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:44-51.

Herholz C, Straub R, Gerber V, Wampfler B, Lüthi S, Imhof A, Moens Y, Busato A. Relationship Between Clinical Signs and Pulmonary Function Estimated by the Single Breath Diagram for CO<sub>2</sub> (SBD-CO<sub>2</sub>) in Horses with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Veterinary Journal* 2002; 163:187-195.

Herholz CP, Gerver V, Tschuki P, Straub R, Imhof A, Busato A. Use of volumetric capnography to identify pulmonary dysfunction in horses with and without clinically apparent recurrent airway obstruction. *AJVR* 2003; 64(3):338-345.

Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respiratory Medicine* 2009; 103:793-799.

Hubble CL, Gentile MA, Tripp DS, Craig DM, Meliones JN, Cheifetz IM. Dead-space to tidal volume ratio predicts successful extubation in infants and children. *Crit Care Med* 2000; 28:2034-40.

International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12(2):314-335.

Jaffe MB. Brief History of Time and Volumetric Capnography. In: Gravenstein JS, Jaffe MB, Paulus DA. *Capnography: Clinical Aspects Carbon Dioxide over Time and Volume*. Cambridge University Press, Cambridge 2004. p.341-354.

Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest* 2000; 117:251S-260S.

Kaminsky DA, Irvin CG. Lung Function in Asthma. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ. *Asthma*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. p.1277-1300.

Kars AH, Goorden G, Stijnen T, Bogaard JM, Verbraak AFM, Hilvering C. Does phase 2 of the expiratory PCO<sub>2</sub> versus volume curve have diagnostic value in emphysema patients? *Eur Respir J* 1995; 8:86-92.

Kerr AA. Dead space ventilation in normal children and children with obstructive airways disease. *Thorax* 1976; 31:63-69.

Koulouris NG, Latsi P, Stavrou E, Chroneou A, Gaga M, Jornanoglou J. Unevenness of ventilation assessed by the expired CO<sub>2</sub> gas volume versus VT curve in asthmatic patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2004; 140:293-300.

Li JTC, O'Connell EJ. Clinical evaluations of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:1-14.

Ljungbert HK, Gustafsson PM. Peripheral airway function in childhood asthma assessed by single-breath He and SF<sub>6</sub> washout. *Pediatric Pulmonology* 2003; 36:339-347.

Lucangelo U, Gullo A, Bernabè F, Blanch L. Capnographic measures. In: Gravenstein JS, Jaffe MB, Paulus DA. *Capnography: aspects clinical. Carbon dioxide over time and volume*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. p. 309-320.

Lum L, Saville A, Venkataraman ST. Accuracy of physiologic deadspace measurement in intubated pediatric patients using a metabolic monitor: comparison with the Douglas bag method. *Crit Care Med* 1998; 26:760-764.

Macklem PT. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:S181-S183.

Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. *Thorax* 2009; 64:33-37.

Manthous CA, Goulding P. The effect of volume infusion on dead space in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Chest* 1997; 112:843-846.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al.. Series "ATS/ERS Task Force: standardisation of lung function testing" Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.

Moreira MM, Terzi RGG, Vieira RW, Petrucci Junior O, Paschoal IA, Oliveira PPM, Vilarinho KAS, Braile DM. Variáveis capnográficas pré e pós-tromboendarterectomias pulmonares. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007; 22(4):509-512.

Moreira MM, Terzi RG, Pereira MC, Grangeia TA, Paschoal IA. Volumetric capnography as a noninvasive diagnostic procedure in acute pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol* 2008, 34(5):328-32.

Moreira MM, Terzi RG, Carvalho CH, de Oliveira Neto AF, Pereira MC, Paschoal IA. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5(1):9-12.

Murányi L, Osváth P, Uhg K, Butor E. Continuous registration of CO<sub>2</sub> contents of expired air (capnography) in the inhalative provocation of children. *Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae* 1969; 10(2):155-159.

Murányi L, Szekeres I, Butor E. Pharmacocapnography, a clinical pharmacological method based on analysis of the CO<sub>2</sub>-curve for the pharmacodynamic study of bronchial reactivity. *Int J Clin Pharmacol* 1974; 9(2):93-97.

National Heart, Lung, And Blood Institute/National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. USA, 2007, p.1-417.

National Heart, Lung, And Blood Institute/World Health Organization Workshop. Global initiative for asthma (GINA). USA, 1995, p.1-184.

Olsson K, Greiff L, Karlefors F, Johansson S, Wollmer P. Changes in airway dead space in response to methacholine provocation in normal subjects. *Clinical Physiology* 1999; 19(5):426-432.

Ortiz AC, Muneshike M, Martins FANC. Influência da insuflação de gás traqueal sobre a capnografia de pacientes anestesiados. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2008; 58(5):440-446.

Pereira CAC, Neder JA. Diretrizes para testes de função pulmonar 2002. *J Pneumol* 2002; 28(3):2-237.

Ream RR, Schreiner MS, Neff JD, McRae KM, Jawa AF, Scherer PW, Neufeld GR. Volumetric Capnography in Children: Influence of Growth on the Alveolar Plateau Slope. *Anesthesiology* 1995; 82:64-73.

Ribeiro MAGO. Uso da capnografia volumétrica associada a espirometria na identificação da disfunção pulmonar na fibrose cística [tese]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2010.

Riou Y, Neve V. Reproducibility of the respiratory dead space measurements in mechanically ventilated children using the CO<sub>2</sub>SMO monitor. *Intensive Care Med* 2004; 30:1461-1467.

Romero PV, Rodrigues B, Oliveira D, Blanch L, Manresa F. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *International Journal of COPD* 2007; 2(3):381-391.

Rubin AS, Pereira CAC, Neder JÁ, Fiterman J, Pizzichini MMM. Hiperresponsividade brônquica. In: Pereira CAC, Neder JA. *Diretrizes para Testes de Função Pulmonar* 2002. *Jornal de Pneumologia* 2002; 28(3):101-121.

Schmalisch G. In: Gravenstein JS, Jaffe MB, Paulus DA. *Capnography: aspects clinical. Carbon dioxide over time and volume*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. p. 81-99.

Schwardt JD, Gobran SR, Neufeld GR, Aukburg SJ, Scherer PW. Sensitivity of CO<sub>2</sub> washout to changes in acinar structure in a single-path model lung airways. *Annals of Biomed Engineering* 1991; 19:679-697.

Steib JO, Rudloff S, Landmann E, Zimmer KP, Lindeman H. Capnovolumetry: a new tool for lung function testing in children with asthma. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28:332-336.

Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al.. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6:53-83.

Teel GS, Engeler CE, Tashjian JH, duCret RP. Imaging of small airway disease. *Radiographics* 1996; 16:27-41.

Tomas-Strömberg NO, Gustafsson PM. Ventilation Inhomogeneity Assessed by Nitrogen Washout and Ventilation-Perfusion Mismatch by Capnography in Stable and Induced Airway Obstruction. *Pediatric Pulmonology* 2000; 29:94-102.

Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A. Ventilation distribution during histamine provocation. *J Appl Physiol* 1997; 83(6):1907-1916.

Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. Nonreversible conductive airway ventilation heterogeneity in mild asthma. *J Appl Physiol* 2003; 94:1380-1386.

Veronez L, Moreira MM, Soares STP, Pereira MC, Ribeiro MAGO, Ribeiro JD, Terzi RGG, Martins LC, Paschoal IA. Volumetric Capnography for the Evaluation of

Pulmonary Disease in Adult Patients with Cystic Fibrosis and Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Lung* 2010;188:263-268.

Verschuren F, Heinonen E, Clause D, Roeseler J, Thys F, Meert P, Marion E, El Gariani A, Col J, Reynaert MS, Liistro G. Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 2004; 30:2129-2132.

Verschuren F, Heinonen E, Clause D, Zech F, Reynaert MS, Liistro G. Volumetric capnography: reliability and reproducibility in spontaneously breathing patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25:275-280.

Woolcock AJ. Definitions and Clinical Classification. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ. *Asthma*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997. p. 27-34.

Yaron M, Padyk P, Hutsimpiller M, Carins CB. Utility of the Expiratory Capnogram in the Assessment of Bronchospasm. *Annals of Emergency Medicine* 1994; 28(4):403-407.

You B, Mayeux D, Rkiek B, Autran N, Dang-Vu V, Grilliat JP. La capnographie expiratoire dans l'asthme: perspectives d'utilisation chez l'enfant et comme méthode de monitoring. *Rev Mal Resp* 1992; 9:547-552.

You B, Peslin R, Duvivier C, Dang-Vu V, Grilliat JP. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices. *Eur Respir J* 1994; 7:318-323.

## **9. ANEXOS**

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FCM/UNICAMP

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP  
☎ (0 19) 3788-8936  
FAX (0 19) 3788-7187  
[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/ctice/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/ctice/index.html)  
✉ [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

CEP. 23/09/05.  
(Grupo III)

**PARECER PROJETO: Nº 419/2005**  
**CAAE: 0215.0.146.000-05**

**I-IDENTIFICAÇÃO:**

**PROJETO: "USO DA CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA PARA IDENTIFICAR DISFUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES ASMÁTICOS"**  
**PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Celize Cruz Bresciani Almeida**  
**INSTITUIÇÃO: CIPED/FCM/UNICAMP**  
**APRESENTAÇÃO AO CEP: 08/08/05**

**II - OBJETIVOS**

Comparar estudos de função pulmonar em crianças normais e asmáticas, utilizando os métodos de espirometria (tradicional) com o de capnografia volumétrica, ambos não invasivos, utilizando broncoprovocação com metacolina em todos os participantes com asma.

**III - SUMÁRIO**

Trata-se de estudo clínico de comparação de métodos diagnósticos de disfunção pulmonar em crianças de 6 a 10 anos divididas em um grupo normal e um grupo de asmáticas leves. A vantagem da capnografia volumétrica está ligada ao fato de ser esforço independente, dependendo menos da colaboração do paciente.

**IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES**

O projeto define bem os critérios de inclusão e exclusão e tem sua metodologia bem explicitada, colocando de forma clara os aspectos éticos envolvidos. A nova versão apresentada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido contempla todos os aspectos da metodologia que será utilizada, como o teste de provocação com metacolina.

**V - PARECER DO CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

## **ANEXO 2- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA AS CRIANÇAS DO GRUPO CONTROLE)**

**Nome do Projeto: Uso da capnografia volumétrica para identificar disfunção pulmonar em pacientes asmáticos**

**Pesquisadora: Celize Cruz Bresciani Almeida**

Gostaríamos que seu(sua) filho(a) participasse de um estudo para tentarmos descobrir um novo método de avaliação da função pulmonar. Estudos parecidos já foram realizados em adultos e crianças, mostrando resultados satisfatórios.

O objetivo do trabalho é comparar o teste de espirometria, em que o indivíduo necessita respirar profundamente e soltar o ar com força em um aparelho conectado a um computador, com outro teste, que se chama capnografia volumétrica, em que o indivíduo respira no aparelho, que também é conectado a um computador, porém realizando uma respiração normal, sem precisar fazer força para soltar o ar.

Pedimos, então, sua autorização para realizarmos os dois testes de função pulmonar. Vocês têm o direito de recusar ou retirar o seu(sua) filho(a) do estudo em qualquer momento, se desejarem, mesmo após a assinatura do Termo de Consentimento.

Durante o estudo será garantido o sigilo sobre os dados da criança que serão coletados, sendo que em nenhum momento serão citados os nomes das crianças participantes.

Qualquer outra dúvida que queiram esclarecer, nosso telefone residencial para contato é (0xx19)32569501 (Ft. Celize Cruz Bresciani Almeida) e (0xx19)32893874 (Dr. José Dirceu Ribeiro). O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa é (0xx19)37888936.

Desde já agradecemos por sua atenção.

Ft. Celize Cruz Bresciani Almeida

Dr. José Dirceu Ribeiro

- 1- Eu li este consentimento e, voluntariamente, aceito que meu filho(a) participe deste estudo.
- 2- Está claro que não teremos compensação financeira entrando neste estudo.
- 3- Meu filho(a) pode sair do estudo em qualquer momento.
- 4- Eu tive tempo adequado para discutir com a Ft. Celize Cruz Bresciani Almeida ou com o Dr. José Dirceu Ribeiro sobre todas as dúvidas em relação ao estudo.
- 5- Eu entendi que se tiver futuras questões relacionadas à pesquisa posso perguntar diretamente durante o andamento do estudo.

Autorizo que meu (minha) filho (a) \_\_\_\_\_  
participe deste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura dos pais ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do investigador

Data: \_\_/\_\_/\_\_

### **ANEXO 3- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA AS CRIANÇAS ASMÁTICAS)**

**Nome do Projeto: Uso da capnografia volumétrica para identificar disfunção pulmonar em pacientes asmáticos**

**Pesquisadora: Celize Cruz Bresciani Almeida**

Gostaríamos que seu (sua) filho(a) participasse de um estudo para tentarmos descobrir um novo método de avaliação da função pulmonar. Estudos parecidos já foram realizados em adultos e crianças, mostrando resultados satisfatórios.

O objetivo do trabalho é comparar o teste de espirometria, em que o indivíduo necessita respirar profundamente e soltar o ar com força em um aparelho conectado a um computador, com outro teste, que se chama capnografia volumétrica, em que o indivíduo respira no aparelho, que também é conectado a um computador, porém realizando uma respiração normal, sem precisar fazer força para soltar o ar.

Pedimos, então, sua autorização para realizarmos os dois testes de função pulmonar, antes e após realizar inalações com uma substância broncoconstritora (metacolina). O objetivo destas inalações é provocar uma obstrução brônquica na criança, que será medida por meio dos dois aparelhos de função pulmonar. Só através destes testes é possível comparar a resposta dos pulmões durante os episódios de obstrução brônquica e avaliarmos qual o melhor teste para detectar a crise de obstrução em crianças. Imediatamente após as inalações todos os pacientes receberão salbutamol em aerossol (bombinha), 4 jatos de 100 mcg cada. Após exame clínico, constatando ausência de chiado no peito e cansaço, as crianças serão liberadas. Algumas crianças podem desenvolver desconforto respiratório durante as inalações com metacolina, mas se ocorrer, elas serão interrompidas e a criança será medicada pelo médico responsável, que supervisionará o estudo de perto.

Este estudo não vai interferir no tratamento habitual do seu (sua) filho(a). Vocês têm o direito de recusar ou retirar o seu (sua) filho(a) do estudo em qualquer momento, se desejarem, mesmo após a assinatura do Termo de Consentimento.

Durante o estudo será garantido o sigilo sobre os dados da criança que serão coletados, sendo que em nenhum momento serão citados os nomes dos pacientes participantes.

Qualquer outra dúvida que queiram esclarecer, nosso telefone residencial para contato é (0xx19)32569501 (Ft. Celize Cruz Bresciani Almeida) e (0xx19)32893874 (Dr. José Dirceu Ribeiro). O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa é (0xx19)37888936.

Desde já agradecemos por sua atenção.

Ft. Celize Cruz Bresciani Almeida

Dr. José Dirceu Ribeiro

- 1- Eu lí este consentimento e, voluntariamente, aceito que meu filho(a) participe deste estudo.
- 2- Está claro que não teremos compensação financeira entrando neste estudo.
- 3- Meu filho(a) pode sair do estudo em qualquer momento.
- 4- Eu tive tempo adequado para discutir com a Ft. Celize Cruz Bresciani Almeida ou com o Dr. José Dirceu Ribeiro sobre todas as dúvidas em relação ao estudo.
- 5- Eu entendi que se eu tiver futuras questões relacionadas à pesquisa posso perguntar diretamente durante o andamento do estudo.

Autorizo que meu (minha) filho (a) \_\_\_\_\_  
participe desse estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura dos pais ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
Assinatura do investigador

Data: \_\_/\_\_/\_\_

#### ANEXO 4- PROTOCOLO CLÍNICO – GRUPO CONTROLE

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Data nasc.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade (anos): \_\_\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( ) Etnia: \_\_\_\_\_

Nome mãe: \_\_\_\_\_

Nome pai: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade-UF: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Telefone res.: \_\_\_\_\_ Telefone cel.: \_\_\_\_\_

Telefone contato: \_\_\_\_\_

Procedência: Campinas ( ) Rural ( ) Urbano ( )

Outros ( ) Qual?: \_\_\_\_\_ Rural ( ) Urbano ( )

Antecedentes gestacionais:

Idade gestacional (Capurro): \_\_\_\_\_ Parto: \_\_\_\_\_

Prematuridade: sim ( ) não ( ) Apgar: 1º min: \_\_\_\_\_ 5º min: \_\_\_\_\_

Oxigenoterapia: sim ( ) não ( ) Ventilação mecânica: sim ( ) não ( )

Tem ou já teve as seguintes doenças, sinais ou sintomas?:

Pneumonia: sim ( ) não ( )

Asma: sim ( ) não ( )

Dermatite atópica: sim ( ) não ( )

Rinite alérgica: sim ( ) não ( )

Bronquiolite: sim ( ) não ( )

Bronquite: sim ( ) não ( )

Chiado no peito: sim ( ) não ( )

Urticária: sim ( ) não ( )

Cirurgia: sim ( ) não ( ) Quais?: \_\_\_\_\_

Internações: sim ( ) não ( ) Motivo: \_\_\_\_\_

Alergia à medicamento? Qual? \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares:

	<b>Asma Brônquica</b>	<b>Rinite Alérgica</b>	<b>Dermatite Atópica</b>	<b>Úrticária</b>
<b>Pai</b>				
<b>Mãe</b>				
<b>Irmãos</b>				
<b>Avô materno</b>				
<b>Avó materna</b>				
<b>Avô paterno</b>				
<b>Avó paterna</b>				

## ANEXO 5- PROTOCOLO CLÍNICO - ASMÁTICOS

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

Data nasc.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade (anos): \_\_\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( ) Etnia: \_\_\_\_\_

Nome mãe: \_\_\_\_\_

Nome pai: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade-UF: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Telefone res.: \_\_\_\_\_ Telefone cel.: \_\_\_\_\_

Telefone contato: \_\_\_\_\_

Procedência: Campinas ( ) Rural ( ) Urbano ( )

Outros ( ) Qual?: \_\_\_\_\_ Rural ( ) Urbano ( )

Antecedentes gestacionais:

Idade gestacional (Capurro): \_\_\_\_\_ Parto: \_\_\_\_\_

Prematuridade: sim ( ) não ( ) Apgar: 1º min: \_\_\_\_\_ 5º min: \_\_\_\_\_

Oxigenoterapia: sim ( ) não ( ) Ventilação mecânica: sim ( ) não ( )

Tem ou já teve as seguintes doenças, sinais ou sintomas?:

Pneumonia: sim ( ) não ( )

Dermatite atópica: sim ( ) não ( )

Rinite alérgica: sim ( ) não ( )

Bronquiolite: sim ( ) não ( )

Bronquite: sim ( ) não ( )

Chiado no peito: sim ( ) não ( )

Urticária: sim ( ) não ( )

Doenças cardíacas: sim ( ) não ( )

Cirurgia: sim ( ) não ( ) Quais?: \_\_\_\_\_

Internações: sim ( ) não ( ) Motivo: \_\_\_\_\_

Alergia a medicamento? Qual? \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares:

	<b>Asma Brônquica</b>	<b>Rinite Alérgica</b>	<b>Dermatite Atópica</b>	<b>Urticária</b>
<b>Pai</b>				
<b>Mãe</b>				
<b>Irmãos</b>				
<b>Avô materno</b>				
<b>Avó materna</b>				
<b>Avô paterno</b>				
<b>Avó paterna</b>				

História de asma: \_\_\_\_\_

IgE: \_\_\_\_\_ TCHI: \_\_\_\_\_

Idade do primeiro episódio de chiado: \_\_\_\_\_

Média de quantas crises de asma por ano: \_\_\_\_\_

Uso de medicação de rotina: \_\_\_\_\_

Uso de medicação de alívio: \_\_\_\_\_

Outros diagnósticos: \_\_\_\_\_

Classificação da gravidade da intercrise da asma \_\_\_\_\_

## ANEXO 6- FICHA DAS MEDIDAS – COLETA BASAL

Nome: \_\_\_\_\_ H.C.: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( )

Saudável ( ) Asma: grave ( ) moderada ( ) persistente leve ( )

Exame físico:

Peso (kg): \_\_\_\_\_ Estatura (cm): \_\_\_\_\_

FR: \_\_\_\_\_ rpm FC: \_\_\_\_\_ bpm SpO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_ %

Sinais e sintomas: \_\_\_\_\_

Ausculta pulmonar: \_\_\_\_\_

Ausculta cardíaca: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

Data da coleta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### MEDIDAS OBTIDAS COM A CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA

Medidas da capnografia	Pré-broncodilatador	Pós-broncodilatador
FR (rpm)		
VT (ml)		
VD <sub>anat</sub> (ml)		
VD <sub>anat</sub> /VT		
Slope2 (mmHg/l)		
Slope3 (mmHg/l)		
VT <sub>alv</sub> (ml)		
FC (bpm)		
SpO <sub>2</sub> (%)		

### MEDIDAS OBTIDAS COM A ESPIROMETRIA

Medidas da espirometria	Pré-broncodilatador	Pós-broncodilatador
CVF (l) e predito (%)		
VEF <sub>1</sub> (l) e predito (%)		
VEF <sub>1</sub> /CVF (%) e predito (%)		
FEF <sub>25-75</sub> (l/seg) e predito (%)		

## ANEXO 7- FICHA DAS MEDIDAS – COLETA COM METACOLINA

Nome: \_\_\_\_\_ H.C.: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( )

Asma: grave ( ) moderada ( ) persistente leve ( )

Peso (kg): \_\_\_\_\_ Estatura (cm): \_\_\_\_\_

FR: \_\_\_\_\_rpm FC: \_\_\_\_\_bpm SpO<sub>2</sub>: \_\_\_\_\_%

Sinais e sintomas: \_\_\_\_\_

Ausculta pulmonar: \_\_\_\_\_

Ausculta cardíaca: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

Data da coleta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### MEDIDAS OBTIDAS COM A CAPNOGRAFIA VOLUMÉTRICA

Medidas da capnografia	Pré-metacolina	Pós-metacolina (queda de 20% VEF <sub>1</sub> )	Pós-broncodilatador
FR (rpm)			
VT (ml)			
VD <sub>anat</sub> (ml)			
VD <sub>anat</sub> /VT			
Slope <sub>2</sub> (mmHg/l)			
Slope <sub>3</sub> (mmHg/l)			
VT <sub>alv</sub> (ml)			
FC (bpm)			
SpO <sub>2</sub> (%)			

### MEDIDAS OBTIDAS COM A ESPIROMETRIA

Medidas da espirometria	Pré-metacolina	Pós-metacolina (queda de 20% VEF <sub>1</sub> )	Pós-broncodilatador
CVF (l) e predito (%)			
VEF <sub>1</sub> (l) e predito (%)			
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)			
FEF <sub>25-75</sub> (l/seg) e predito (%)			