

---

# OBSTRUÇÃO E INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS NA ASMA EM IDADE PRÉ-ESCOLAR

---

**PAULA CRISTINA DE CARVALHO VIDAL REIS LEIRIA PINTO**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina**

**na Especialidade de Investigação Clínica**

**na Faculdade de Ciências Médicas | NOVA Medical School da Universidade NOVA de Lisboa**



**Dezembro, 2020**



---

**OBSTRUÇÃO E INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS NA ASMA  
EM IDADE PRÉ-ESCOLAR**

---

**Paula Cristina de Carvalho Vidal Reis Leiria Pinto**

**Orientador: Professor Doutor Nuno Neuparth, Professor Associado com Agregação de  
Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas / NOVA Medical School**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina  
na Especialidade de Investigação Clínica**

**Dezembro, 2020**



“It is what we think we know already  
that often prevents us from learning”

*Claude Bernard (1813-1878)*



## **FINANCIAMENTO**

Este estudo teve apoio financeiro parcial da NMS/FCM suportado pelas receitas das propinas da doutoranda no âmbito da realização da actividade científica associada ao processo de doutoramento, nomeadamente nas medições do pH do EBC, ao abrigo do regulamento de “overheads” da FCM de Abril de 2012.

Contou ainda com o apoio logístico da AstraZeneca na tradução e adaptação para o português do questionário *TRACK*.



## AGRADECIMENTOS

Há alguns anos, o meu Professor de Fisiopatologia, o Senhor Professor Doutor António Rendas, lançou-me o desafio deste doutoramento pelo que lhe deixo aqui o meu mais sincero agradecimento. Hoje, gostaria de dedicar a conclusão deste projecto em especial ao meu pai, foi ele a pessoa que mais entusiasticamente me apoiou, tornou este projecto numa parte fulcral da minha missão no mundo da medicina.

Ao Professor Doutor Nuno Neuparth, o meu orientador, agradeço todo o apoio, incentivo e conselhos, cruciais para a concretização deste estudo. Não esqueço a confiança que ele depositou em mim e no êxito do projeto desde o início e, em particular, nos momentos mais difíceis.

À Professora Ana Luísa Papoila e à Dra. Marta Alves, pela atenção, ajuda e disponibilidade no aconselhamento e esclarecimento das minhas dúvidas no desafiante e crítico processo de análise de dados.

Ao Professor Pedro Martins, pela disponibilidade, interesse em ajudar e acompanhar o desenvolvimento de todo o projecto, demonstrando sempre um enorme empenho no sucesso do mesmo.

À técnica de cardiopneumologia Isabel Peralta, pela colaboração e acompanhamento na execução da avaliação da função respiratória no Hospital de Dona Estefânia de todas as crianças incluídas no estudo.

À técnica de cardiopneumologia Iolanda Caires, pela colaboração e acompanhamento na execução da avaliação da inflamação brônquica às crianças no Laboratório de Fisiopatologia da NOVA Medical School / Faculdade de Ciências Médicas. Um agradecimento à técnica Teresa Palmeiro pela ajuda prestada no processamento das amostras e leitura do pH do condensado brônquico.

Ao Dr. José Rosado Pinto, pelo apoio, amizade e incentivos dados ao longo de mais de 30 anos do meu percurso profissional e académico. Não esqueço o seu empenho na transmissão da defesa de uma cultura de exigência, centrada na qualidade da assistência prestada e da investigação desenvolvida pelo Serviço de Imunoalergologia do HDE, que dirigiu até 2009.

A todos os meus Colegas de Serviço, que colaboraram e ajudaram-me em diferentes ocasiões, pelo apoio e amizade ao longo destes anos, um “Obrigada”.

À Professora Doutora Patrícia Rosado Pinto, pela dedicação e qualidade de ensino ministrado, destacando as orientações relativas ao modo de estruturação de uma dissertação, não esquecendo a amizade e inextinguível disponibilidade que tem tido para comigo ao longo dos anos.

Às professoras do Jardim de Infância da Fundação D. Pedro IV, pela colaboração na distribuição dos questionários de recrutamento, permitindo a selecção das crianças para o estudo e a sua posterior inclusão no grupo de controlo.

Às crianças e aos pais das crianças, pela generosidade em colaborar, permitindo a realização do estudo, um bem hajam.

À minha família e aos meus amigos, pela compreensão, incentivo e apoio dados, os quais foram determinantes para levar a bom termo a elaboração desta dissertação.

Por fim, mas não por menor relevância, a todos os não mencionados, mas que contribuíram de maneira directa ou indirecta para a concretização deste sonho do meu pai, muito obrigada!

## ÍNDICE GERAL

FINANCIAMENTO .....	1
AGRADECIMENTOS .....	3
ÍNDICE GERAL .....	5
ÍNDICE DE TABELAS .....	7
ÍNDICE DE FIGURAS .....	8
ÍNDICE ANEXOS .....	9
LISTA DE ABREVIATURAS .....	11
PUBLICAÇÕES .....	13
PREÂMBULO .....	15
RESUMO .....	17
ABSTRACT .....	20
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>23</b>
ASMA BRÔNQUICA .....	23
EPIDEMIOLOGIA .....	23
DEFINIÇÃO .....	23
AVALIAÇÃO DO CONTROLO DA ASMA .....	25
FUNÇÃO RESPIRATÓRIA .....	26
INFLAMAÇÃO .....	27
<b>2. OBJECTIVOS .....</b>	<b>33</b>
<b>2.1. OBJECTIVO GERAL .....</b>	<b>33</b>
<b>2.2. OBJECTIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>33</b>
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1. DESCRIÇÃO DO ESTUDO .....</b>	<b>35</b>
<b>3.2. POPULAÇÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>3.3. QUESTIONÁRIO PADRONIZADO .....</b>	<b>37</b>
<b>3.4. QUESTIONÁRIO TRACK (TEST FOR RESPIRATORY AND ASTHMA CONTROL IN KIDS) .....</b>	<b>39</b>
<b>3.4.1. PROTOCOLO DE ADAPTAÇÃO CULTURAL E VALIDAÇÃO PARA PORTUGUÊS DO TRACK .....</b>	<b>39</b>
3.4.1.1. <i>Desenho do estudo</i> .....	39
3.4.1.2. <i>População do estudo</i> .....	39
3.4.1.3. <i>Questionário TRACK</i> .....	40
3.4.1.3.1. <i>Adaptação cultural do questionário TRACK</i> .....	40
3.4.1.3.2. <i>Colheita de dados</i> .....	41
3.4.1.3.3. <i>Validação do questionário TRACK</i> .....	42
<b>3.4.2. FIABILIDADE E ACUIDADE DISCRIMINATIVA DO TRACK EM CRIANÇAS COM 5 ANOS .....</b>	<b>44</b>
<b>3.4.3. QUESTIONÁRIO TRACK .....</b>	<b>44</b>
<b>3.5. ESTUDO DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA .....</b>	<b>44</b>
<b>3.5.1. OSILOMETRIA DE IMPULSO .....</b>	<b>46</b>
<b>3.5.2. ESPIROMETRIA .....</b>	<b>46</b>
<b>3.6. ESTUDO DA INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS .....</b>	<b>46</b>
<b>3.6.1. MEDIÇÃO DA TEMPERATURA DO AR EXALADO .....</b>	<b>46</b>
<b>3.6.2. MEDIÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO NO AR EXALADO (FENO) .....</b>	<b>47</b>

3.6.3.	CONDENSADO BRÔNQUICO DO AR EXALADO (EBC)	47
3.6.3.1.	Recolha	47
3.6.3.2.	Análise do pH	48
3.7.	IDENTIFICAÇÃO DE FENÓTIPOS	49
3.8.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
4.	RESULTADOS	51
4.1.	QUESTIONÁRIO TRACK – ADAPTAÇÃO CULTURAL E VALIDAÇÃO	51
4.1.1.	ADAPTAÇÃO CULTURAL PARA PORTUGUÊS	51
4.1.2.	VALIDAÇÃO DAS PROPRIEDADES PSICOMÉTRICAS	52
4.1.3.	RESULTADOS NAS CRIANÇAS COM 5 ANOS	57
4.1.4.	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	58
4.2.	CONTROLO DA ASMA NAS CRIANÇAS EM IDADE PRÉ-ESCOLAR	60
4.2.1.	COORTE DE CRIANÇAS ASMÁTICAS E CONTROLOS	60
4.2.2.	CONTROLO DA ASMA: COMPARAÇÃO DE MÉTODOS (GINA vs TRACK)	63
4.2.3.	AValiação DA FUNÇÃO RESPIRATÓRIA	65
4.2.3.1.	Comparação entre métodos: espirometria e IOS	65
4.2.3.2.	Aviação função respiratória nos diferentes grupos de crianças	66
4.2.3.2.1.	Obstrução brônquica e controlo da asma	69
4.2.3.2.2.	Prova de broncodilatação nos diferentes grupos	70
4.2.3.3.	Ausência de controlo da asma: associação com parâmetros clínicos e funcionais	71
4.2.4.	DISCUSSÃO: ASSOCIAÇÃO ENTRE AUSÊNCIA DE CONTROLO COM PARÂMETROS CLÍNICOS E FUNCIONAIS	75
4.3.	INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS	78
4.3.1.	AMOSTRA DO ESTUDO	78
4.3.2.	BIOMARCADORES DO AR EXALADO	79
4.3.2.1.	F <sub>E</sub> NO	79
4.3.2.2.	Temperatura do ar exalado (EBT)	80
4.3.2.3.	pH do condensado brônquico	80
4.3.3.	CARACTERIZAÇÃO DA INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS	80
4.3.4.	ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E PARÂMETROS FUNCIONAIS	81
4.3.5.	DISCUSSÃO: CONTROLO DA ASMA E INFLAMAÇÃO DAS VIAS AÉREAS NAS CRIANÇAS	81
4.4.	IDENTIFICAÇÃO DE FENÓTIPOS DE ASMA	83
4.4.1.	ANÁLISE DE CLASSES LATENTES	83
4.4.2.	DISCUSSÃO: FENÓTIPOS DE ASMA	85
5.	DISCUSSÃO	87
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	91
	BIBLIOGRAFIA	95
	ANEXOS	105
	ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO DAS ESCOLAS – ISAAC	107
	ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO MÉDICO	115
	ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO TRACK	123
	ANEXO 4 – USER AGREEMENT TRACK	127

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Definições operacionais das variáveis do estudo .....	38
<b>Tabela 2</b> - Caracterização dos pacientes na visita inicial.....	53
<b>Tabela 3</b> – Scores do TRACK por nível de controlo da asma (GINA) .....	55
<b>Tabela 4</b> – Scores do TRACK por nível de controlo da asma (scores da EVA). .....	56
<b>Tabela 5</b> – Capacidade discriminativa do TRACK relativamente à terapêutica .....	57
<b>Tabela 6</b> – Coeficientes de correlação das alterações dos scores TRACK e EVA.....	57
<b>Tabela 7</b> - Características demográficas, clínicas e sociais das crianças por grupo .....	62
<b>Tabela 8</b> – Avaliação do controlo da asma por diferentes métodos .....	64
<b>Tabela 9</b> – Coeficientes de correlação de Spearman entre espirometria e OIS.....	65
<b>Tabela 10</b> – Coeficientes de correlação de Spearman entre variações pós-BD .....	66
<b>Tabela 11</b> – Função pulmonar basal das crianças por grupos .....	67
<b>Tabela 12</b> – Função pulmonar basal das crianças asmáticas e controlos .....	68
<b>Tabela 13</b> – Frequência da obstrução das vias aéreas na avaliação basal.....	69
<b>Tabela 14</b> – Resposta ao broncodilator nos diferentes grupos.....	71
<b>Tabela 15</b> – Análise univariada e asma não controlada.....	72
<b>Tabela 16</b> – Análise multivariável da asma não controlada.....	73
<b>Tabela 17</b> – Influência da atopia e idade nos níveis dos biomarcadores .....	79
<b>Tabela 18</b> – Variação dos níveis do pH EBC com humidade na casa.....	80
<b>Tabela 19</b> – Marcadores da inflamação das vias aéreas.....	81
<b>Tabela 20</b> – Distribuição probabilística da caracterização fenotípica da asma.....	84

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Fluxograma do protocolo de avaliação .....	35
<b>Figura 2</b> – Versão portuguesa do questionário TRACK.....	52
<b>Figura 3</b> – Concordância dos scores do TRACK entre visitas .....	54
<b>Figura 4</b> - Scores do TRACK por nível controlo na V1 (Figura 4A) e na V2 (Figura 4B) ...	55
<b>Figura 5</b> - Fluxograma do estudo.....	61
<b>Figura 6</b> - Curvas ROC do modelo A e modelo B para a asma não controlada.....	74

**ÍNDICE ANEXOS**

<b>ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO DAS ESCOLAS – ISAAC.....</b>	<b>107</b>
<b>ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO MÉDICO .....</b>	<b>115</b>
<b>ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO TRACK .....</b>	<b>123</b>
<b>ANEXO 4 – USER AGREEMENT TRACK.....</b>	<b>127</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS

**AB:** Asma brônquica

**ATS:** American Thoracic Society

**AUC:** Área sob a curva

**AX:** Área sob a curva de reactância

**BD:** Broncodilatador

**CCI:** Coeficiente de correlação intraclasse

**CHULC:** Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

**CNPD:** Comissão Nacional de Protecção de Dados

**cNOS:** Óxido nítrico sintase constitutiva

**Curva ROC:** Curva característica de operação do receptor

**EBC:** Condensado brônquico do ar exalado

**EBT:** Temperatura do ar exalado

**ERS:** European Respiratory Society

**F<sub>E</sub>NO:** Fracção exalada do óxido nítrico

**FEV<sub>1</sub>:** Volume expiratório forçado no primeiro segundo

**FEF<sub>25-75%</sub>:** Débito expiratório entre 25% e 75% da capacidade vital forçada

**FVC:** Capacidade vital forçada

**GEE:** Equações de estimacção generalizada

**GINA:** Global INitiative for Asthma

**HDE:** Hospital de Dona Estefânia

**IFN- $\gamma$ :** interferão gama

**IOS:** Oscilometria de impulso

**IQR:** Intervalo interquartil

**iNOS:** Óxido nítrico sintase indutível

**NOS:** Óxido nítrico sintase

**IC:** Intervalo de confiança

**IPSS:** Instituição Particular de Solidariedade Social

**ISAAC:** International Study of Asthma and Allergies in Childhood

**IL:** Interleucina

**IMC:** Índice de massa corporal

**MCID:** Mínima diferença com relevância clínica

**NMS/FCM:** Nova Medical School / Faculdade de Ciências Médicas

**NO:** Óxido nítrico ou monóxido de azoto

**P<sub>25</sub>:** Percentil 25

**P<sub>75</sub>:** Percentil 75

**R5:** Resistência a 5 Hz

**R5-20:** Diferença entre a resistência a 5 e 20Hz

**R5-20%:** Diferença relativa de R5-20

**SU:** Serviço de urgência

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrose tumoral  $\alpha$

**TRACK:** Test for Respiratory and Asthma Control in Kids

**$\Delta$ FEV<sub>1</sub>:** Melhoria do FEV<sub>1</sub> em percentagem, após administração do broncodilatador

**X5:** Reactância a 5 Hz

## **PUBLICAÇÕES**

O trabalho desenvolvido no âmbito deste projecto deu origem às seguintes publicações:

### **Publicações sob a forma de artigo original (ANEXO em CD)**

Leiria-Pinto P, Carreiro-Martins P, Peralta I, et al. Factors associated with asthma control in 121 preschool children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020 Jul 21:0. doi: 10.18176/jiaci.0630. Online ahead of print. PMID: 32694095.

Leiria-Pinto P, Marques J, Finelli E, et al. Cross-cultural validation of the Portuguese from Portugal version of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids questionnaire. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020 Nov 12. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.174. Epub ahead of print. PMID: 33182989.

### **Publicações sob a forma de resumo**

Leiria-Pinto, P., Martins, P., Peralta, I. et al. Spirometry and bronchodilator responsiveness in wheezing preschool children. *World Allergy Organ J* 8, A161 (2015). <https://doi.org/10.1186/1939-4551-8-S1-A161>

Paula Leiria-Pinto, Pedro Martins, Isabel Peralta, Sara Serranho, Nuno Neuparth. Different equations in preschool wheezing children. *European Respiratory Journal* 2015 46: PA3644; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3644

Paula Leiria-Pinto, Pedro Martins, Elena Finelli, Joana Belo, João Marques, Isabel Peralta, Miguel Paiva, Sara Prates, Nuno Neuparth. Asthma control in preschool wheezing children. *European Respiratory Journal* 2015 46: PA3361; DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3361

Paula Leiria Pinto, Isabel Peralta, Pedro Martins, Nuno Neuparth. Within-occasion repeatability of Impulse oscillometry in preschool wheezing children. *European Respiratory Journal* 2017 50: PA1325; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA1

Paula Leiria Pinto, Pedro Martins, Isabel Peralta, Nuno Neuparth. Is there any association between spirometry and impulse oscillometry in asthmatic preschool children? *European Respiratory Journal* 2018 52: PA1312; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA1312

Paula Leiria Pinto, Iolanda Caires, Pedro Martins, Nuno Neuparth. Home dampness and airways inflammation in preschool children. *European Respiratory Journal* 2019 54: PA4499; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4499

## PREÂMBULO

Após 25 anos de exercício de Medicina, com provada dedicação no âmbito hospitalar e pedagógico, a candidata decidiu iniciar o projecto de investigação que aqui se apresenta. Desde o início da sua carreira ficou evidente o seu interesse pela investigação e a constante procura por aprofundar conhecimentos, sendo que no seu dia-a-dia como Directora do Serviço de Imunoalergologia e Assistente na FCM/NMS, continua constantemente a promover uma ampla e reconhecida actividade de investigação científica.

Foi neste sentido que naturalmente surgiu uma forte motivação para desenvolver este projeto, com o objetivo de realizar um estudo que contribuísse para a melhoria da prestação de cuidados de saúde no domínio da asma brônquica da criança, uma das doenças crónicas de maior prevalência e causa importante de morbilidade infantil.

A apresentação de várias comunicações em reuniões científicas nacionais e internacionais, e a publicação de dois artigos científicos com revisão por pares, divulgando parte dos resultados da tese, demonstram a relevância do tema selecionado, bem como a qualidade científica do trabalho produzido.

Por fim, a candidata entende que todo o sucesso dos trabalhos desenvolvidos no âmbito do projecto da sua tese tem contribuído para o prestígio e visibilidade das Instituições, CHULC e FCM/NMS, sendo que acredita que a sua qualificação académica irá ter um impacto significativo na melhoria da qualidade da actividade a desenvolver futuramente no ambiente hospitalar e universitário.



## RESUMO

A asma brônquica é uma das doenças crónicas mais frequentes na criança, sendo causa de elevada morbilidade, de recurso comum aos serviços de saúde e de um enorme impacto familiar, social e económico.

Trata-se de uma doença heterogénea, cujos fenótipos dependentes da idade, necessitam de melhor caracterização. Com início habitualmente precoce, o controlo da asma em idade pré-escolar impõe vários desafios aos clínicos.

Com este projecto pretendeu-se responder às questões sobre o papel da obstrução brônquica, da resposta ao broncodilatador (BD) e da inflamação das vias aéreas na ausência do controlo da asma, no período entre crises, nesta faixa etária.

Relativamente à inovação do estudo, destaca-se a metodologia utilizada na avaliação do controlo desta patologia, nomeadamente o uso do questionário “Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK)”, a avaliação funcional respiratória por espirometria e oscilometria de impulso (IOS) e a medição dos biomarcadores de inflamação do ar exalado.

Quanto às lacunas de conhecimento, decidimos focar-nos na identificação dos factores de risco associados à ausência do controlo da asma, na confirmação de que a ausência de controlo da asma se deve à presença de obstrução, hiperreactividade e inflamação das vias aéreas e na caracterização dos fenótipos da asma.

Foram definidos os seguintes objectivos do estudo da asma em idade pré-escolar:

- 1) validação do questionário TRACK para uso na nossa população;
- 2) estudo da relação entre o nível de controlo da asma com parâmetros clínicos, funcionais, tais como a presença de obstrução das vias aéreas e resposta ao BD;
- 3) estudo da relação entre o nível de controlo da asma e os biomarcadores;
- 4) identificação de fenótipos de asma.

Desenvolveu-se um estudo observacional, controlado e transversal, em que se incluíram 121 crianças entre os 3 e os 5 anos de idade, 107 com diagnóstico clínico de asma, a quem o médico tinha solicitado testes de função pulmonar, e 14 controlos saudáveis.

As crianças foram avaliadas no máximo de duas visitas com um intervalo até sete dias, para completarem a realização de todos os exames. Procedeu-se à caracterização da asma, avaliação do nível de controlo da mesma pelo médico e pelos pais, incluindo o preenchimento por estes últimos da versão adaptada ao contexto português do questionário TRACK. Os exames realizados foram a espirometria e a IOS com prova de broncodilatação, medição da temperatura do ar exalado, medição de F<sub>E</sub>NO e, numa subamostra de crianças, o estudo do pH do condensado brônquico do ar exalado.

Para a validação das características psicométricas do questionário TRACK realizou-se um outro estudo, prospectivo, no qual foram incluídas 141 crianças com asma, tendo este estudo compreendido a realização de duas visitas separadas entre si por duas a seis semanas.

Esta versão do questionário TRACK revelou ter boas características psicométricas, nomeadamente em termos de consistência interna e fiabilidade, assim como aceitável acuidade discriminativa, identificando correctamente o nível de controlo da asma em cerca de 80% das crianças asmáticas.

Utilizaram-se os critérios GINA (*Global INitiative for Asthma*) como padrão para definir os níveis de asma: “controlado” e “não controlado”. Não se encontrou associação entre os níveis de obstrução das vias aéreas e os vários marcadores de inflamação, dependentes do nível de controlo da asma. Esta conclusão pode dever-se ao facto de cerca de 73% das crianças com asma não controlada versus 27% das que têm a asma controlada estarem medicadas com corticóides inalados, atenuando deste modo as potenciais diferenças.

No entanto, a asma não controlada associou-se a uma maior reversibilidade do FEV<sub>1</sub> e do FVC na resposta à prova de broncodilatação e encontrou-se uma associação significativa entre vários parâmetros espirométricos e oscilométricos.

Na análise multivariável realizada, as variáveis associadas a um risco aumentado de asma não controlada foram as seguintes: “Mais de 3 crises nos últimos 12 meses”, “Rinite moderada a grave”, “Variação relativa na FVC e FEV<sub>1</sub> após-broncodilatador”. As AUC dos modelos finais, que incluíram a variação da FVC ou FEV<sub>1</sub>, foram de 0,82 e 0,81, respectivamente.

Em termos de fenótipos identificaram-se duas classes latentes de asma, nomeadamente “Não atópica, mãe fumadora” e “Atópica, mãe não fumadora”, numa proporção de 1 para 4, em que cerca de metade dos casos de ambos os grupos, tinham a sua doença não controlada.

Em conclusão, para este grupo etário, este projecto permitiu:

- 1) validar uma nova versão do questionário TRACK para uso nacional;
- 2) criar um modelo preditivo da ausência de controlo da asma, que incluiu parâmetros objectivos clínicos e funcionais, para utilização em complemento ao reporte dos sintomas pelos pais;
- 3) mostrar que quer a obstrução brônquica, quer a inflamação eosinofílica se associam à presença de asma, mesmo quando esta se encontra controlada;
- 4) c, onfirmou a heterogeneidade de fenótipos da asma.

Entende-se que são ainda necessários mais estudos para confirmar, neste grupo etário, o papel dos modelos preditivos descritos, da oscilometria de impulso e dos biomarcadores na monitorização do controlo da asma em contexto clínico.

## ABSTRACT

Bronchial asthma is one of the most common chronic diseases in children, with high morbidity, emergency health service use, and an enormous family, social and economic impact.

It is a heterogeneous disease whose age-dependent phenotypes need to be better characterized. Usually, asthma control at preschool age is very challenging for clinicians.

This project aimed to answer the question about the role of bronchial obstruction, bronchodilator (BD) responsiveness, and airway inflammation in non controlled asthma, inter-crisis.

Regarding innovation, the methodology used to evaluate the control of this pathology stands out, namely the use of the questionnaire “Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK)”, the respiratory functional evaluation by spirometry and impulse oscillometry (IOS), and the assessment of inflammatory biomarkers in the exhaled air.

Concerning knowledge gaps, we decided to focus on identifying the risk factors associated with the lack of asthma control, verifying that uncontrolled asthma is associated with the presence of airway obstruction, BD hyperresponsiveness, and inflammation, and on the characterization of the asthma phenotypes.

The objectives of the study concerning preschool asthma were:

- 1) to validate the TRACK questionnaire for use in our population
- 2) to study the relationship between the level of asthma control and clinical, functional parameters, such as the presence of airway obstruction and BD responsiveness
- 3) to analyze the relationship between the level of asthma control and biomarkers
- 4) to identify possible asthma phenotypes.

An observational, cross-sectional study was carried out, including 121 children between 3 and 5 years of age, 107 with a clinical diagnosis of asthma and to whom the doctor requested pulmonary function tests, and 14 controls.

Children were evaluated at most of two visits, with an interval of up to 7 days, to complete all tests. The data about the characterization of asthma, assessment of asthma level control by the doctor, and parents, with the last ones filling in the TRACK questionnaire, were collected. Spirometry and IOS with bronchodilation test, and exhaled air temperature and F<sub>E</sub>NO measurements and, in a sub-sample of children, the study of the pH of the exhaled bronchial condensate, were performed.

For the validation of the psychometric characteristics of the TRACK questionnaire, another prospective study was carried out, including 141 children with asthma, comprising two visits, separated between them, for two to six weeks.

This version of the TRACK questionnaire was found to have good psychometric characteristics, namely in terms of internal consistency, reliability, as well as acceptable discriminative acuity, to correctly identifying the level of asthma control in about 80% of asthmatic children.

The GINA (Global INitiative for Asthma) criteria were used as a standard to define the levels of asthma as controlled and uncontrolled.

No association was found between the levels of airway obstruction or the various inflammation markers, depending on the level of asthma control, which may be due to 73% of children with uncontrolled asthma, versus 27% of those having controlled asthma were taking inhaled corticosteroids, mitigating possible potential differences.

However, uncontrolled asthma was associated with greater variability in FEV<sub>1</sub> and FVC in response to the bronchodilation test. Also, significant associations were found between various spirometric and oscillometric parameters.

In the multivariable analysis, the variables associated with increased risk of uncontrolled asthma were: “More than 3 crises in the last 12 months”, “Moderate to severe rhinitis”, “Relative variation in FVC and FEV<sub>1</sub> after bronchodilator”. The AUC of the final models that included the FVC or FEV<sub>1</sub> variation were 0.82 and 0.81, respectively.

About phenotypes, two latent classes of asthma were identified, namely “Non-atopic, smoking mother” and “Atopic, non-smoking mother” in a ratio of 1 to 4. About half of the cases in both groups had their illness uncontrolled.

In conclusion, this project allowed:

- 1) to validate a new version of the TRACK questionnaire for national use
- 2) to create a predictive model of the absence of asthma control, which included objective clinical and functional parameters, for use in addition to the reporting of symptoms by parents
- 3) to show that bronchial obstruction and eosinophilic airway inflammation were associated with the presence of asthma, even when controlled
- 4) to confirm the heterogeneity of phenotypes.

Further studies are needed to confirm the role of the described predictive models, impulse oscillometry, and biomarkers for monitoring asthma control in a clinical context in this age group.

## 1. INTRODUÇÃO

### Asma Brônquica

#### Epidemiologia

A asma é uma das doenças crónicas mais comum na idade pediátrica, estimando-se que em Portugal uma em cada três ou quatro crianças em idade pré-escolar tenha tido pelo menos um episódio de sibilância no último ano (1,2) , 6,5% tenham asma actual (1) e cerca de 4,5% (2) tenham diagnóstico médico de asma.

Estudos prévios mostram que cerca de metade das crianças com asma não tem a sua doença controlada (3,4) e são vários os factores que têm sido associados a essa ausência de controlo, como a presença de mais do que uma comorbilidade alérgica (5), rinite grave (3,6), obesidade (3,5,6) nível educacional maternal baixo (6), exposição ao tabagismo passivo parental (5,6), atopia (7) e baixa adesão à terapêutica (8). Destaca-se a existência de discrepâncias de resultados entre os vários estudos, o que poderá dever-se quer à heterogeneidade da população alvo, quer às diferenças nas metodologias utilizadas.

De acordo com Ferreira de Magalhães e col., em Portugal, os custos associados à asma na idade pediátrica são elevados, de aproximadamente 0.9% do valor despendido com os cuidados de saúde, ou seja, cerca de 160 milhões de euros por ano (9). Os factores que se associaram, de modo significativo, a custos maiores foram as crises e a ausência de controlo da asma (9).

#### Definição

Asma é uma denominação abrangente que permite agrupar várias doenças heterogéneas que têm em comum a partilha dum conjunto de sintomas, nomeadamente episódios recorrentes de sibilância, independentemente dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ou endótipos (10).

A expressão clínica da doença define os fenótipos, sendo clássicas as classificações com base na idade, factor desencadeante e padrão da pieira/sibilância, em termos de frequência e intensidade ao longo do tempo, na criança (11,12). A subjectividade associada à recolha de informação (13) e a flutuação de fenótipos característica desta faixa etária tornam questionável o interesse da identificação destes tipos de fenótipo na prática clínica e investigação (14).

Por sua vez, as interrelações entre fenótipos e endótipos na asma são complexas, uma vez que mecanismos diferentes podem condicionar traços observáveis ou fenótipos idênticos, enquanto é possível a sobreposição de alguns mecanismos de endótipos distintos em pacientes diferentes (15).

O reconhecimento da heterogeneidade da asma em termos de fenótipos e de endótipos, à semelhança do que se passa com muitas outras doenças, conduziu a uma mudança de paradigma sobre a visão actual desta doença do ponto de vista clínico (16,17). Assim, perante um caso suspeito, vamos assistir a uma desconstrução conceptual que nos leva ao afastamento gradual de um rótulo com consequente aproximação do conceito de “traços tratáveis” (10,18). Desta forma, avanços tecnológicos permitindo o recurso a medições objectivas da função respiratória e biomarcadores do sangue, ar exalado, expectoração e/ou urina, passíveis de ser mensuráveis e monitorizados tornaram-se a prioridade com o intuito de permitir a implementação de uma abordagem terapêutica mais dirigida e eficaz (19).

## **Avaliação do controlo da asma**

### ***Sintomas***

A avaliação do nível de controlo da asma em idade pré-escolar é feita com base em parâmetros subjectivos, os sintomas, passíveis de serem sobrevalorizados ou subvalorizados. O recurso a marcadores objectivos para avaliação da função respiratória, à semelhança do recomendado na criança acima dos 5 anos (20), e a monitorização da inflamação das vias aéreas (21), não são procedimentos comuns na prática clínica diária.

### ***Questionários***

De acordo com as recomendações actuais, a abordagem na asma tem por objectivo alcançar e manter o controlo da doença (20). Em geral, os critérios do programa “Global INitiative for Asthma (GINA)” são aceites como padrão na avaliação do controlo da asma pelo médico (20).

Os questionários são instrumentos que permitem realizar uma avaliação estandardizada da percepção do controlo da asma, e a sua utilização na prática clínica pode ajudar os médicos a identificar a asma não controlada em idade pré-escolar (22).

O “Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK)” é um questionário validado que avalia o controlo respiratório nas crianças abaixo dos 5 anos com sintomas compatíveis com asma (22–25). Contrariamente à maioria dos questionários, este instrumento engloba a avaliação do domínio do risco para além das limitações reportadas pelos pais (22).

Encontra-se traduzido e validado em outras línguas (26–28), incluindo o Português do Brasil (29), mas as reconhecidas diferenças linguísticas para o Português de Portugal impedem o uso desta versão na nossa população.

### Função Respiratória

Os testes de função pulmonar são considerados fundamentais no diagnóstico e na monitorização da criança com asma brônquica, sob o risco de se sobrestimar o nível de controlo da asma através da avaliação apenas dos sintomas reportados (30).

#### ***Espirometria***

A espirometria é a técnica considerada “padrão” na avaliação da obstrução brônquica, através da medição do volume expiratório máximo no primeiro segundo, FEV<sub>1</sub>. Exige cooperação da criança na realização das manobras respiratórias forçadas, pelo que a sua utilização em idade pré-escolar exige algumas adaptações metodológicas (31).

As taxas de sucesso reportadas pelos vários centros são variáveis, entre 23 e 95%, destacando-se uma associação positiva com o aumento da idade da criança (32).

#### ***Oscilometria de impulso***

O recurso à oscilometria de impulso (IOS) implica uma menor necessidade de colaboração da criança quando comparada com a espirometria, pois as medições são efectuadas com respiração em volume corrente (33). Esta técnica tem vindo a assumir-se como promissora na capacidade de discriminar crianças com limitação do débito aéreo (34).

Vários índices têm sido reportados como *outcome*, desde os convencionais, resistência e reactância a 5 Hz, R5 e X5 respectivamente, aos mais recentes e aparentemente mais sensíveis na detecção da obstrução das pequenas vias aéreas (34–37). Como exemplo destes últimos, temos a dependência da resistência em função da frequência, ou seja, a diferença entre a resistência a 5 e 20Hz, R5-20, a área sob a curva de reactância (AX) e a diferença relativa de R5-20, R5-20% (34–37).

### ***Prova de broncodilatação***

Relativamente à prova de broncodilatação na idade pré-escolar, não é consensual a relevância do seu papel, qual o melhor método e quais os valores dos *cut-off* a serem utilizados (32).

Apesar das questões em aberto, alguns autores têm reportado a existência de associação entre vários parâmetros espirométricos e oscilométricos, *inclusive* em estudos realizados com crianças nesta faixa etária (38).

### **Inflamação**

O estudo da inflamação das vias aéreas na asma da criança em idade pré-escolar é limitado pelo facto de envolver a recolha de secreções, procedimento que é invasivo. Com efeito, a maioria do nosso conhecimento resulta dos estudos efectuados em adultos, pois a execução da broncoscopia para obtenção do lavado broncoalveolar está praticamente reservada às formas graves de asma na criança (21,39).

Nos últimos anos têm surgido métodos não invasivos que permitem medir a inflamação das vias aéreas na expectoração induzida e no ar expirado, através do doseamento de biomarcadores. A informação obtida com estes marcadores tem contribuído para melhorar o conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos subjacentes, apesar de o teste padrão continuar a ser o estudo do lavado broncoalveolar (21).

### ***Expectoração induzida***

Na idade pré-escolar, a técnica de indução da expectoração através da inalação de solução salina hipertónica tem de ser modificada, devido à incapacidade de expectoração espontânea da criança, sendo incorporada cinesiterapia respiratória e aspiração de secreções da orofaringe. Este é um procedimento exigente *per si*, em termos de tempo e diferenciação da equipa multiprofissional envolvida na indução, processamento e análise da amostra, o que limita a sua utilização na prática clínica (39).

Um estudo realizado em crianças com asma em idade pré-escolar mostra que a modificação introduzida na técnica permite obter uma taxa elevada de sucesso, de 96%, sendo o procedimento seguro e bem tolerado. No entanto, a amostra recolhida provém em regra das vias aéreas mais proximais, reflectindo apenas em cerca de 40% dos casos a inflamação das vias aéreas inferiores, não sendo por isso recomendável para análise citológica da inflamação (39).

### ***Ar exalado***

O ar exalado contém uma matriz de biomarcadores que podem ser agrupados em 3 fracções, gasosa, volátil e condensada, cuja separação envolve métodos diferentes de recolha (40).

Irei debruçar-me apenas sobre alguns dos biomarcadores, nomeadamente o óxido nítrico, a temperatura e o pH do condensado do ar exalado por terem sido os seleccionados para inclusão neste estudo.

### ***Óxido nítrico no ar exalado***

O óxido nítrico (NO) tem um papel importante na regulação fisiológica do tónus do músculo liso (broncodilatação) e vascular (vasodilatação) no sistema respiratório, na neurotransmissão, assim como na modulação da resposta inflamatória e imunológica do tipo 2 (41–43).

Trata-se dum mediador produzido por uma variedade de células estruturais e inflamatórias, incluindo eosinófilos, macrófagos, células epiteliais, endoteliais e células do músculo liso vascular, por acção das enzimas NO sintase (NOS) (40,41). Existem 3 isoformas da NOS, 2 constitutivas (cNOS), as quais são responsáveis pelos níveis basais de NO, enquanto a isoforma indutível (iNOS) é o factor determinante dos níveis aumentados de NO no ar exalado. Assim, a presença de citocinas inflamatórias como o factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferão gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), vírus, bactérias, alergénios e poluentes ambientais nas vias aéreas vai promover a expressão da iNOS (41) com conseqüente aumento significativo da fracção exalada do NO (F<sub>E</sub>NO), a qual é inibida pelos glucocorticóides (42).

A medição do F<sub>E</sub>NO é uma técnica não invasiva que pretende avaliar a presença de inflamação tipo 2 nas vias aéreas, na asma (44,45). Contudo, o procedimento não está tão bem estandardizado nesta faixa etária como nas crianças mais velhas, tendo sido desenvolvidos vários métodos (46).

O recurso à técnica de medição *online* é exigente em termos de colaboração, embora seja a preferível nos casos da criança conseguir manter sustentadamente um débito de 50 ml/segundo no decurso da manobra expiratória, o que não é fácil de ser alcançado abaixo dos 4 anos (47).

Em geral, os níveis de F<sub>E</sub>NO tendem a estar associados com os níveis de eosinófilos da expectoração induzida, mas nem sempre isto ocorre, reflexo do provável envolvimento de vias diferentes de citocinas tipo 2 (41,48). Parece também existir um aumento significativo e progressivo do F<sub>E</sub>NO com a idade até à idade adulta (40,48). (41,49). Outros factores que se associam a níveis aumentados do F<sub>E</sub>NO são a altura, atopia, reporte de sintomas de asma no último mês e reporte do uso de corticóides inalados enquanto a exposição ao tabagismo passivo diminui os mesmos (41,50).

Num estudo envolvendo crianças entre os 3 e os 5 anos, os pontos de corte sugeridos para o F<sub>E</sub>NO relativamente à distinção entre asmáticos e controlos foram de 6 ppb e de 10 ppb entre a sibilância recorrente e a não recorrente (51).

Apesar de este ser um dos marcadores mais utilizados no diagnóstico e monitorização da asma, ainda é necessário padronizar o método, os pontos de corte e a relevância clínica do seu uso na idade pré-escolar (52).

### ***Temperatura do ar exalado***

A medição da temperatura do ar exalado (EBT) tem sido usada como marcador da inflamação e da remodelação das vias aéreas, parecendo ter potencial interesse no estudo da asma em crianças (53).

É um teste não invasivo e simples, admitindo-se que possa reflectir o balanço entre a vasodilatação inflamatória da mucosa e a redução do calibre das vias aéreas, os quais produzem efeitos opostos, de aumento e redução da EBT, respectivamente (53,54).

Vários métodos têm sido propostos para avaliar a temperatura do ar exalado, com recurso a respiração única ou em volume corrente, assim como ao uso de diferentes parâmetros, *ratio* de aumento, valor do pico e valor do *plateau* no final da expiração, entre outros, não existindo estandardização para o uso da EBT (53,54).

Tanto quanto é do nosso conhecimento, os estudos da EBT realizados no contexto da asma na idade pré-escolar são escassos ou mesmo inexistentes, devendo os seus resultados ser enquadrados com o facto de parecer existir um aumento da EBT com a idade, volumes pulmonares e temperatura ambiente, entre outros factores (55–57).

Relativamente à associação da EBT com a variação dos níveis de controlo de asma, apesar de não ser possível realizar uma comparação directa dos resultados devido à diferença de metodologias dos estudos, parece que estes deixam transparecer alguma controvérsia. Assim, Hammil e col. (55) não encontrou diferenças entre grupos de crianças com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada, contrariamente a Wojsyk-Banaszak e col., em que o grupo com asma exacerbada mostrou ter EBT mais elevada, quando comparado com o grupo em que a asma estava clinicamente estável (58).

### ***pH do condensado do ar exalado***

O condensado do ar exalado (EBC) é um biofluido que contém numerosos biomarcadores sistémicos e pulmonares (40,59). Constituído maioritariamente por água, inclui uma pequena fracção de macromoléculas voláteis e não voláteis (59), que supostamente reflectem os processos inflamatórios e bioquímicos pulmonares, assim como a composição do lavado broncoalveolar (59).

A medição do pH do EBC na criança com asma tem merecido a atenção de alguns investigadores (60), tendo sido reportada diminuição dos seus valores (acidificação) na criança com asma grave quando comparada com formas mais ligeiras de asma, assim como na asma não controlada *versus* controlada (61). Apesar das diferenças encontradas entre o pH e os níveis de controlo da asma, não têm sido reportadas diferenças entre grupos de crianças asmáticas e controlos (62).



## 2. OBJECTIVOS

### 2.1. OBJECTIVO GERAL

Este projecto tem por finalidade dar resposta a um grupo de questões relacionadas com a ausência do controlo da asma em idade pré-escolar, no período entre crises:

- Quais são os factores de risco associados?
- Qual é o papel da obstrução brônquica, tipo de resposta ao broncodilatador (BD) e padrão de inflamação das vias aéreas na ausência de controlo da asma?
- Qual é a caracterização dos fenótipos de asma?

O objectivo geral é explorar as possíveis associações entre características clínicas, funcionais e de inflamação das vias aéreas, com o nível de controlo da asma, na criança em idade pré-escolar.

Pretende-se verificar a hipótese de que na asma brônquica não controlada o grau de obstrução brônquica e o nível de inflamação são maiores que na asma controlada e identificar fenótipos de asma.

### 2.2. OBJECTIVOS ESPECÍFICOS

- Recrutar uma coorte de crianças com asma brônquica e um grupo de controlo de crianças saudáveis e caracterizar os dois grupos quanto aos parâmetros demográficos, clínicos e funcionais.
- Proceder à adaptação cultural para português do questionário para avaliação de controlo da asma em idade pré-escolar, TRACK e validar as suas propriedades psicométricas.

- Quantificar os indicadores de obstrução brônquica espirométricos e oscilométricos e avaliar a existência de associação entre ambos.
- Quantificar os indicadores de inflamação das vias aéreas.
- Avaliar a existência de associação entre o nível de controlo de asma e o grau da obstrução brônquica.
- Avaliar a existência de associação entre o nível de controlo de asma e o grau da inflamação brônquica.
- Identificar através do modelo de classes latentes para as crianças asmáticas, a existência de diferentes fenótipos, com base em características clínicas, funcionais e biomarcadores.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Realizou-se um estudo observacional, analítico, controlado e transversal.

O protocolo compreendeu avaliação clínica e um conjunto de exames efectuados em um ou dois dias, com um intervalo máximo de 7 dias entre a primeira visita (V1), realizada no Serviço de Imunoalergologia / Laboratório de Estudo da Função Respiratória, do HDE e a segunda visita (V2), no Laboratório de Fisiopatologia da NMS/FCM (Figura 1).

Visita 0 (V0) n=198 (A=181 e C=17)	Visita 1 (V1) n=121 (A=107 e C=14)	Visita 2 (V2) n=70 (A=56 e C=14)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• consentimento informado</li> <li>• verificação critérios elegibilidade</li> <li>• verificação critérios para PFR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• questionário TRACK</li> <li>• questionário médico</li> <li>• EBT*</li> <li>• F<sub>E</sub>NO*</li> <li>• IOS</li> <li>• espirometria</li> <li>• prova de BD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBT</li> <li>• F<sub>E</sub>NO</li> <li>• colheita EBC               <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH-EBC</li> </ul> </li> </ul>

- V0 e V1 – realizadas no HDE, preferencialmente no mesmo dia, respeitando sempre o cumprimento dos critérios para as PFR
- V2 – realizada na NMS/FCM, até 7 dias após a V1
- \* efectuados na V1 (casos em que não se realizou a V2)

**Figura 1** – Fluxograma do protocolo de avaliação

Os exames foram efectuados após avaliação clínica, de acordo com uma mesma sequência (Ver Fig 1):

- preenchimento pelos pais do questionário TRACK para avaliar o grau de controlo da asma na V1
- aplicação de questionário padronizado pelo médico na V1
- medição da temperatura do ar exalado na V1 ou V2
- medição da fracção exalada do óxido nítrico (F<sub>E</sub>NO) na V1 ou V2
- realização de OIS e espirometria com prova de broncodilatação na V1
- recolha do condensado brônquico do ar exalado na V2

### 3.2. POPULAÇÃO

Procedeu-se ao recrutamento de doentes consecutivos no Laboratório de Exploração Funcional Respiratória do Hospital de Dona Estefânia (HDE), entre Julho de 2014 e Outubro de 2016. O grupo controlo foi recrutado no Jardim de Infância de uma Instituição Particular de Solidariedade Social (IPSS) da área de referência do HDE por carta dirigida aos Pais, aplicação de questionário adaptado do ISAAC (ANEXO 1) e entrevista telefónica.

Os critérios de inclusão foram a idade, entre os 3 e os 5 anos, ter diagnóstico médico de asma brônquica, ter sido solicitado pelo seu médico assistente a realização de estudo funcional respiratório. No grupo de controlo para além de se respeitar o critério da idade, tinha que se excluir antecedentes pessoais de doença alérgica respiratória, antecedentes parentais de asma e a exposição a tabagismo passivo. Todos tinham que conseguir realizar a espirometria com sucesso. Para ambos os grupos, foram critérios de exclusão ter patologia cardíaca, metabólica, neurológica ou ser portador de deformações oro-faciais, assim como ter nascido com menos de 37 semanas de gestação ou com peso inferior ao percentil 5 (<2500g) (63).

O estudo teve a aprovação das Comissões de Ética do CHULC e da NMS/FCM e da Comissão Nacional de Protecção de dados. As normas aprovadas pela convenção de Helsínquia foram respeitadas.

Obteve-se o consentimento esclarecido e informado dos pais ou representantes legais das crianças, após convite e explicação detalhada do estudo pelo médico, em linguagem adequada e com recurso a suporte escrito.

### 3.3. QUESTIONÁRIO PADRONIZADO

Aplicou-se um questionário para recolha de dados demográficos e antropométricos, clínicos, incluindo perguntas sobre história pessoal de asma, nomeadamente início dos sintomas, nível de controlo, medicação, adesão à terapêutica, número de exacerbações, cursos de corticóides sistémicos, recursos ao Serviço de Urgência e hospitalizações pela asma, nos últimos 12 meses; rinite alérgica e gravidade da mesma; eczema atópico e alergia alimentar; história parental de asma e outras doenças alérgicas, atopia e exposição ao tabagismo passivo durante a gravidez, o qual foi aplicado a todos os participantes (ANEXO 2).

No questionário havia ainda questões sobre exposições ambientais em casa, nomeadamente tabagismo passivo, humidade e animais domésticos, no primeiro ano de vida e nos últimos 12 meses.

Neste estudo, as definições operacionais utilizadas são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1** - Definições operacionais das variáveis do estudo

Variáveis (fontes das questões (número da referência))	Definição
<b>Sibilância</b> (questionário ISAAC (64))	Resposta positiva à questão “O seu filho alguma vez teve pieira ou assobios (silvos) no peito?”
<b>Sibilância recorrente</b> (65)	Presença de 2 ou mais episódios de sibilância, com pelo menos 1 episódio nos últimos 12 meses
<b>Fenótipos de sibilância (ERS Task Force)</b> <b>Sibilância episódica viral</b> (20)	Sibilância desencadeada apenas pelas infecções respiratórias virais, período entre episódios com ausência da sibilância
<b>Sibilância por múltiplos trigger</b> (20)	Sibilância discreta com as infecções respiratórias virais, tendo também sintomas entre os episódios
<b>Crises da asma</b> (definição <i>a priori</i> (66))	Presença de pelo menos dois de três sintomas (tosse, dificuldade respiratória, ou sibilância) por mais do que 24 horas
<b>Controlo da asma (nas últimas 4 semanas)</b> (critérios do GINA (20))	Classificação em “controlado” e “não controlado”; incluindo os pacientes “parcialmente controlados” no último grupo
<b>Adesão ao tratamento</b> (reportada (67))	- “Boa adesão”: toma $\geq 80\%$ das doses; - “Má adesão”: toma $< 80\%$ das doses
<b>Rinite</b> (questionário ISAAC (64))	Resposta positiva à questão “O seu filho já alguma vez teve espirros, corrimento nasal ou nariz entupido quando NÃO ESTÁ constipado ou com gripe?”
<b>Rinite actual</b> (questionário ISAAC (64))	Presença de espirros e/ou prurido nasal ou rinorreia, ou obstrução nasal na ausência de constipação, nos últimos 12 meses
<b>Rinite moderada a severa</b> (gravidade, reportada)	Rinite com interferência “moderada” ou “severa” nas actividades diárias da criança, nos últimos 12 meses
<b>Eczema atópico</b> (questionário ISAAC (64))	Resposta positiva à questão “O seu filho alguma vez teve alterações na pele com comichão que aparecem e desaparecem, durante pelo menos 6 meses?”
<b>Alergia alimentar</b> (alergia alimentar, reportada)	Resposta positiva à questão ‘O seu filho tem alergia a algum alimento?’
<b>Atopia</b>	Testes cutâneos por picada e/ou determinações da IgE específica positivos para pelo menos um dos alérgenos inalantes*

ISAAC - International Study of Asthma and Allergies in Childhood; GINA - Global Initiative for Asthma; \* Alérgenos inalantes - *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Lepidoglyphus destructor*, epitélio de gato, epitélio de cão, *Alternaria alternata*, mistura de gramíneas, *Parietaria judaica* e oliveira.

Salienta-se o facto de todas as crianças com sibilância recorrente terem sido classificadas como asmáticas, tendo em consideração que os índices preditivos disponíveis para identificar esta doença neste grupo etário têm valor modesto quando utilizados na prática clínica (68).

### **3.4. QUESTIONÁRIO TRACK (TEST FOR RESPIRATORY AND ASTHMA CONTROL IN KIDS)**

#### **3.4.1. Protocolo de adaptação cultural e validação para Português do TRACK**

##### 3.4.1.1. Desenho do estudo

Foi conduzido um estudo de coorte, prospectivo, no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, entre Setembro de 2017 e Junho de 2018. O estudo compreendeu duas visitas com um intervalo de 2 a 6 semanas e o desenho teve em consideração a *checklist* COSMIN (69).

##### 3.4.1.2. População do estudo

Procedeu-se ao recrutamento de 141 cuidadores fluentes em português, de crianças abaixo dos 5 anos, com o diagnóstico médico ou com sintomas compatíveis com asma, após o consentimento dos primeiros.

Os critérios de inclusão das crianças foram o ter tido dois ou mais episódios de sibilância, dificuldade em respirar ou tosse, com uma duração superior a 24 horas, ou com melhoria dos sintomas respiratórios após o uso de um broncodilatador em aerossol. As crianças com outras doenças respiratórias que não fossem consideradas asma ou com outras doenças crónicas, ou anomalias congénitas, foram excluídas do estudo.

### 3.4.1.3. Questionário TRACK

É um questionário de preenchimento pelos pais, com cinco questões que pretende avaliar o controlo de asma nas crianças até aos 5 anos. As primeiras quatro questões avaliam a “limitação” baseada na frequência dos sintomas respiratórios, despertares nocturnos devido aos sintomas e limitação das actividades nas últimas quatro semanas, e frequência do uso de medicação de alívio nos últimos 3 meses. A quinta questão é sobre a frequência do uso dos corticosteróides sistémicos no último ano, ou seja, sobre o domínio do “risco”.

Para cada questão existem cinco respostas possíveis, sendo que para cada uma dessas respostas é atribuída uma pontuação diferente, correspondendo aos vários múltiplos de 5, entre 0 e 20 pontos. Deste modo, a pontuação total do questionário varia entre 0 e 100 pontos.

As pontuações mais elevadas do TRACK refletem um provável melhor controle da asma enquanto as pontuações menores que 80 sugerem a possibilidade de a asma não estar controlada. Mudanças de 10 ou mais pontos nos scores do TRACK representam a mínima diferença clinicamente relevante (MCID) (25).

Este questionário é uma patente da AstraZeneca, pelo que a empresa nos concedeu a permissão para proceder à tradução e uso do mesmo (Anexo 3). Também concordaram em cooperar em todas as etapas do processo de tradução-retroversão, de modo a garantir a fidelidade da adaptação cultural para o português de Portugal do TRACK.

#### 3.4.1.3.1. Adaptação cultural do questionário TRACK

A elaboração da versão final do questionário TRACK decorreu entre Dezembro de 2013 e junho de 2014 e envolveu os seguintes procedimentos (69,70):

- 1) tradução realizada por dois tradutores independentes, fluentes em inglês e português, nascidos em Portugal

2) reconciliação das traduções realizada por dois imunoalergologistas, ambos fluentes em inglês e português

3) retroversão da versão reconciliada para o inglês realizada por dois outros tradutores independentes, fluentes em ambas as línguas e que desconheciam a versão original e um supervisor independente que comparou os textos com o questionário original em termos de equivalência conceptual

4) pré-teste realizado por entrevistas presenciais com os cuidadores de 10 crianças representativas da população do estudo, discutindo-se quaisquer dúvidas suscitadas pelas questões e respostas do questionário TRACK.

#### 3.4.1.3.2. Colheita de dados

Foram registados os dados sociodemográficos (idade e género da criança e escolaridade da mãe e do pai) e clínicos com base no seguinte protocolo:

- Na consulta inicial (V1) e de acompanhamento (V2)

- Cuidador preenche a versão em português do TRACK

- Cuidador e médico classificam o nível de controle da asma da criança nas últimas quatro semanas através do uso da escala visual analógica (EVA) de controlo de asma de 0 a 10 cm (completamente controlada a não controlada) (71)

- Médico avalia o nível de controle da asma nas últimas 4 semanas, classificando-a como controlada, parcialmente controlada e não controlada com base nos critérios do programa GINA (20) e o número de exacerbações da doença que necessitaram de um curso de corticosteróides sistémicos orais (OCS), recursos ao Serviço de Urgência e hospitalizações durante o último ano.

- Na V2, o médico procede ao ajuste terapêutico, de entre três categorias de decisões possíveis: subir, manter ou reduzir o nível da terapêutica.

A localização temporal dos sintomas respiratórios foi definida tendo por base a presença ou ausência de sintomas compatíveis com asma (episódios de sibilância /assobios no peito, falta de ar ou tosse) nas últimas quatro semanas e nos últimos 12 meses. Assim, considerou-se “sintomático atual”, o reporte de episódios nas últimas quatro semanas, “sintomático no passado recente”, relato de episódios nos últimos 12 meses, mas ausência destes, nas últimas quatro semanas, e “assintomático”, sem sintomas por mais de 12 meses.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central e os consentimentos informados por escrito de todos os cuidadores das crianças incluídas no estudo foram obtidos.

### 3.4.1.3.3. Validação do questionário TRACK

No cálculo do número necessário de indivíduos para estudar da fiabilidade do questionário, considerou-se um kappa de 0,5 para a hipótese nula, um kappa de 0,7 para a hipótese alternativa, um nível de significância estatística de 0,05 (teste bilateral) e um poder de 80% (72). Assim, o tamanho da amostra calculado foi de 124 pacientes.

Descreveram-se as variáveis utilizando frequências absolutas e percentagens para as variáveis categóricas e mediana e intervalo interquartil (IQR: P25-P75) para as variáveis contínuas.

Avaliou-se a consistência interna do TRACK através da aplicação do coeficiente alfa de Cronbach das respostas dadas por todos os pais / cuidadores na consulta inicial e na de acompanhamento. Considerou-se aceitável uma estimativa do coeficiente alfa de Cronbach  $\geq 0,7$ .

A fiabilidade teste-reteste do TRACK foi avaliada através do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e do coeficiente de correlação de concordância de Lin. Além disso, foi construído o gráfico de Bland e Altman das pontuações do TRACK entre visitas. Nesta análise foram apenas considerados os pacientes sintomáticos no passado recente ou assintomáticos que permaneceram clinicamente estáveis na visita de acompanhamento, 2 a 4 semanas depois.

A validade de critério foi avaliada pela comparação das pontuações obtidas com a aplicação do questionário TRACK entre grupos de pacientes com níveis diferentes de controle tendo por base os critérios GINA. Além disso, a acuidade discriminativa do TRACK foi determinada pela curva ROC (curva característica de operação do receptor), assumindo a hipótese de que *scores* mais altos aumentavam a probabilidade da asma se encontrar controlada. Também se calculou a percentagem de pacientes correctamente classificados, tendo o *score* de 80 por ponto de corte (23).

A validade de construção foi verificada comparando as pontuações do TRACK nas três categorias da localização temporal dos sintomas respiratórios e nas três opções possíveis de decisão terapêutica.

Na avaliação da capacidade discriminativa do TRACK utilizou-se um comparador adicional, a EVA de controlo da asma. Atendendo ao facto de não haver consenso sobre os pontos de ancoragem a usar na classificação dos níveis de controlo da asma, decidiu-se atribuir intervalos iguais para cada um deles. Assim, considerou-se que os pacientes com pontuações <3,3 tinham a asma controlada, entre 3,3 e 6,6 a asma estava parcialmente controlada e >6,6 a asma estava não controlada. Utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis na comparação da mediana da pontuação do TRACK dos grupos.

O poder de resposta ou capacidade do questionário TRACK em detectar alterações, foi medido através da comparação das medianas dos scores do TRACK dos pacientes que entre visitas mudaram de nível de controlo, de asma parcial ou não controlada (score do GINA  $\geq 1$ ) para asma controlada (score GINA = 0). Estimaram-se os coeficientes de correlação de Spearman entre a mudança absoluta dos scores entre visitas (V2-V1) do TRACK e da EVA de controlo de asma obtidos no decurso da avaliação dos cuidadores e médicos (69).

### **3.4.2. Fiabilidade e acuidade discriminativa do TRACK em crianças com 5 anos**

Procedeu-se à análise exploratória da acuidade discriminativa do questionário TRACK relativamente ao controlo da asma nas crianças entre os 5 anos e os 5 anos e 364 dias porque o questionário está apenas validado para uso até aos 5 anos. Nesta sub-análise foram incluídos cuidadores de 71 crianças com 5 anos (dos 5 anos aos 5 anos e 364 dias).

### **3.4.3. Questionário TRACK**

O Teste de Controle Respiratório e Asma em Crianças (TRACK) é uma ferramenta para avaliar o controlo da asma em crianças em idade pré-escolar. Após se ter procedido à adaptação cultural para português de Portugal do questionário TRACK, aplicou-se o questionário a todas as crianças asmáticas incluídas no estudo, na visita 1 (ver 3.1.).

## **3.5. Estudo da função respiratória**

O estudo da função respiratória compreendeu a realização de oscilometria de impulso (IOS) e espirometria com o equipamento Jaeger Master Screen (v4.6., Jaeger Co, Würzburg, Germany). Todos os testes foram realizados de acordo com os *guidelines* da *American Thoracic Society* (ATS) por uma técnica qualificada e com treino na realização de ambos procedimentos (31).

Recorreu-se à utilização de um *software* com incentivos (73) no intuito de se estimular a colaboração das crianças a executarem as manobras expiratórias máximas da espirometria (curva débito-volume). Para evitar possíveis respostas broncoconstrictoras induzidas pelas manobras expiratórias forçadas, o exame com a oscilometria de impulso foi sempre efectuado antes da espirometria.

A medicação broncodilatadora foi suspensa 24 horas antes da realização da avaliação da função respiratória. Se a criança tivesse tomado salbutamol como medicação de alívio nas últimas 24 horas ou no caso de ter tido uma infecção respiratória nas duas semanas prévias, os exames eram adiados.

Procedeu-se à avaliação da função respiratória antes (avaliação basal) e 15 minutos após a administração de broncodilatador (400 mg de salbutamol), com recurso a uma câmara expansora com bocal.

Os resultados dos vários parâmetros da IOS e espirometria foram expressos em valor absoluto, percentagem do valor previsto e Z-score (31). Todos os Z-scores acima de 2 para IOS ou abaixo de -2 para os parâmetros da espirometria foram considerados anormais e acima de 1,64 ou menores que -1,64 foram considerados sugestivos da presença de obstrução brônquica, respectivamente.

A resposta ao BD foi avaliada através da variação percentual ( $\Delta$ ) dos parâmetros espirométricos e oscilométricos, em relação aos valores basais (31). Exemplificando, o  $\Delta FEV_1$  foi calculado através da seguinte fórmula:  $[(FEV_1 \text{ após broncodilatador em Litro} - FEV_1 \text{ inicial em Litro}) / FEV_1 \text{ inicial em Litro}] \times 100$ . Procedeu-se ainda à análise exploratória dos pontos de corte para classificar as variações do  $FEV_1$  e FVC, como clinicamente significativas (32,33).

### 3.5.1. Oscilometria de Impulso

Para a análise final, foram consideradas como variável resposta, a R5 (resistência a 5 Hz), a R5-20 (diferença entre a resistência a 5 e 20 Hz), a R5-20% (diferença relativa da resistência a 5 e 20 Hz) e a AX (área sob a curva de reactância). As equações de referência utilizadas foram as obtidas por Dencker e col (74).

### 3.5.2. Espirometria

As variáveis de resposta utilizadas foram a FVC (capacidade vital forçada), o FEV<sub>1</sub> (volume expiratório forçado no primeiro segundo), o FEV<sub>0.75</sub> (volume expiratório forçado no 0.75 do segundo) e o FEF<sub>25-75%</sub> (débito expiratório entre 25 e 75% da capacidade vital forçada). Os resultados foram expressos de acordo com as equações de referência GLI 2012 (75).

## 3.6. Estudo da inflamação das vias aéreas

### 3.6.1. Medição da temperatura do ar exalado

A medição da temperatura do ar exalado (EBT) foi efectuada com o equipamento portátil X-Halo® (Delmédica, Singapura).

O aparelho consiste num colector de ar exalado, semelhante a uma garrafa térmica, no qual o paciente expira repetidamente, por meio de um bocal com válvula, por 5 a 10 minutos, até à estabilização da temperatura medida por termómetro digital. A cada nova expiração, o ar que está no compartimento é forçado a sair, sendo substituído e condicionando a elevação gradual da temperatura do tubo central de metal.

A ligação por USB a um computador permite então a visualização da curva de temperatura após instalação dum programa desenvolvido para o efeito.

### **3.6.2. Medição de óxido nítrico no ar exalado (FENO)**

O F<sub>E</sub>NO foi medido *online*, antes da espirometria, recorrendo a um analisador portátil, o NObreath® (Bedfont, Kent, UK), aparelho em que o débito expiratório deve ser mantido a 50 mL/s. Foram seguidas as recomendações da American Thoracic Society e da European Respiratory Society (46). Este analisador possui um sensor electroquímico diferente do de quimioluminescência existente nos analisadores de bancada. As suas medições encontram-se validadas e comparadas com os analisadores convencionais (70,71), podendo ser utilizado em adultos e em crianças. A inspiração profunda é feita até à capacidade pulmonar total, seguindo-se uma expiração através dum bocal com filtro para o interior do analisador, em que o débito é controlado através de um incentivo visual, de manter a bola no meio de uma faixa assinalada. Realizam-se três medições e regista-se a média dos valores obtidos (76).

### **3.6.3. Condensado brônquico do ar exalado (EBC)**

O EBC foi recolhido e processado de acordo com as recomendações da American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) (78,79).

#### **3.6.3.1. Recolha**

Para a recolha do EBC foi utilizado o equipamento EcoScreen® (*Viasys GmbH - Erich Jaeger, Hoechberg, Alemanha*). Neste dispositivo, com um braço extensível, o bocal está acoplado a válvula de saída única para separar o fluxo expiratório do fluxo inspiratório. Deste modo, o ar expirado é conduzido através de um condensador laminar com um colector de amostra inserido numa câmara refrigerada através dum sistema eléctrico. O condensador mantém durante a recolha da amostra uma temperatura baixa, constante, entre os - 10 e - 20°C.

A recolha foi feita no Laboratório de Fisiopatologia da NMS/FCM. As crianças não podiam ingerir nenhum alimento na hora anterior ao exame. Antes de se iniciar a recolha, pedia-se que estas bochechassem com água, três vezes. A colheita foi efectuada em volume corrente, com uso de mola nasal. O tempo de colheita foi de 20 minutos, obtendo-se um volume de 1 a 1.5 mL de condensado. Durante o processo, a criança estava sentada confortavelmente, respirava pela boca, tendo sido instruída a deglutir a saliva periodicamente e a evitar tossir ou expirar forçadamente. Este procedimento era interrompido no caso de ocorrer tosse ou na presença de saliva excessiva, reiniciando-se a colheita quando o episódio ficava resolvido. Após a recolha, o volume de condensado foi armazenado em tubos de *ependorf* e congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$ , para análise posterior do pH.

### 3.6.3.2. Análise do pH

A análise do pH foi efectuada no Laboratório de Fisiopatologia da NMS/FCM, até três meses após a colheita do EBC. Para a medição deste parâmetro foi utilizado um microeléctrodo de vidro HI9025C (HANNA® Instruments Inc., Woonsocket, EUA), calibrado duas vezes por dia, com três soluções de calibração de pH de 4, 6 e 8. Entre cada utilização procedia-se a lavagem com água bidestilada.

No procedimento, era realizada uma medição inicial do pH, introduzindo o microeléctrodo na amostra original, que se encontrava colocada num tubo de *ependorf*, registando-se o valor obtido após estabilização. Em seguida, essa mesma amostra era borbulhada com argon a 300 mL por segundo, durante um período de 10 minutos, com o intuito de extrair o  $\text{CO}_2$ . No final deste tempo, o microeléctrodo era colocado de novo na amostra e efectuava-se nova medição. Obtinham-se assim dois valores de pH: o da amostra original e o da amostra submetida ao argon. Nas medições e recolha do condensado, foram seguidas as recomendações da ATS/ERS (78,79).

### 3.7. Identificação de fenótipos

Foram introduzidos nesta análise, o total de pacientes que concluíram o estudo, ou seja, as 107 crianças asmáticas, com o intuito de captar a heterogeneidade da doença e o nível de controlo associado.

Na identificação e caracterização de subtipos de asma foi utilizada a análise de classes latente (LCA), tendo sido incluídas as seguintes variáveis, previamente dicotomizadas: controlo da asma nas últimas 4 semanas (critérios GINA), atopia, variação do FEV<sub>1</sub> após inalação de broncodilatador, recurso ao Serviço de urgência no último ano devido à asma, F<sub>E</sub>NO e tabagismo materno actual.

Considerou-se que o aumento do FEV<sub>1</sub> de pelo menos 15% após inalação de broncodilatador traduziria uma boa resposta à medicação broncodilatadora e um F<sub>E</sub>NO igual ou superior a 10ppb reflectiria a presença de inflamação eosinofílica nas vias aéreas.

### 3.8. Análise estatística

As variáveis de interesse foram descritas usando a mediana e o intervalo interquartil (percentil 25; percentil 75) para as variáveis contínuas. Relativamente às variáveis categóricas foram apresentadas as frequências (percentagens).

O teste Shapiro Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis contínuas. Os testes não paramétricos Qui-quadrado, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram também utilizados.

Para o estudo da associação entre o nível de controlo da asma com os parâmetros funcionais, as variáveis demográficas e as características clínicas utilizaram-se modelos de regressão generalizados, aditivos. Procedeu-se à modelação da idade com *splines* devido à existência de uma associação não linear com o nível de controlo da asma. Todas as variáveis com um valor de  $p \leq 0.25$  entraram na análise multivariável.

O poder discriminativo e preditivo dos modelos foi avaliado pela área sob a curva (AUC) da característica de operação do receptor (Receiver Operating Characteristic – ROC) e por gráficos de calibração, respectivamente.

No ajustamento dos vários modelos, apenas foi incluído um dos parâmetros espirométricos da resposta ao teste broncodilatador para evitar problemas de colinearidade, pois esses parâmetros estão associados entre si. Decidimos também excluir o “uso de corticosteróides inalados brônquicos nos últimos três meses” porque a medicação preventiva tinha sido ajustada previamente ao nível de controlo da asma.

O nível de significância considerado foi  $\alpha = 0.05$ . Todos os dados foram analisados usando o Statistical Package for the Social Sciences for Windows 21.0 (IBM Corp., lançado em 2012. IBM SPSS Statistics para Windows. Armonk, NY: IBM Corp.) e R (R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Equipe principal, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria, ano = 2014, <http://www.R-project.org>).

Na análise de classes latente (LCA) foi utilizado o programa STATA (StataCorp LP, Stata Statistical Software, versão 15, Texas, E.U.A.). Partiu-se inicialmente de um modelo com duas classes latentes, tendo-se aumentado progressivamente esse mesmo número de classes até ao limite máximo possível de estimar. Os modelos foram comparados através do *Bayesian Information Criteria* (BIC). Adicionalmente, foi tido em consideração o potencial de interpretação, do ponto de vista clínico, desse mesmo modelo. Por último, calculou-se para o modelo final, a probabilidade de pertencer às classes latentes encontradas e procedeu-se a uma análise descritiva de cada uma das classes.

## **4. RESULTADOS**

Para facilitar a leitura do documento, a discussão relativa aos resultados obtidos foi realizada de modo parcelar e inserida no capítulo dos resultados. Posteriormente apresenta-se o capítulo da discussão e das considerações finais em que se procedeu à análise global dos resultados que consideramos mais relevantes, quer em termos de ganhos de conhecimento, quer relativamente às limitações do estudo.

### **4.1. Questionário TRACK – Adaptação cultural e validação**

A adaptação cultural e validação do questionário TRACK foi alvo de publicação (74), apresentando-se em seguida os principais resultados.

#### **4.1.1. Adaptação cultural para português**

No processo de adaptação cultural do questionário foram identificados problemas com o reconhecimento do nome dos medicamentos, quer do princípio activo quer dos nomes comerciais, assim como do tipo de medicação de alívio rápido e dos corticóides orais.

Assim, na versão final do questionário TRACK para a população Portuguesa, foram realizados pequenos ajustes, adicionando “SOS” à medicação de alívio rápido na 4ª questão e “emergência” aos corticóides orais na 5ª questão. Os nomes dos fármacos de ambas as questões, também foram alterados para os de uso mais comum no nosso país (Figura 2).



**Tabela 2** - Caracterização dos pacientes na visita inicial

	<b>Total (n = 141)</b>
Sexo masculino, n (%)	81 (57.4)
Idade média, anos (DP)	3.67 (1.15)
Grupo etário, n (%)	
0-2	36 (25.5)
3-5	105 (74.5)
<b>Educação parental*</b> , n (%)	
Secundário não concluído	26 (18.4)
Secundário	37 (26.2)
Licenciatura ou pós-graduação	60 (42.6)
<b>Avaliação sintomas pelo cuidador</b> , n (%)	
Sintomático nas últimas 4 semanas	87 (61.7)
Assintomático recente	22 (15.6)
Assintomático último ano	32 (22.7)
<b>Avaliação controle pelo cuidador**</b> , n (%)	
Controlado	88 (62.4)
Parcialmente controlado	35 (24.8)
Não controlado	18 (12.8)
<b>Controlo asma GINA</b> , n (%)	
Controlado	54 (38.3)
Parcialmente controlado	48 (34.0)
Não controlado	39 (27.7)
<b>Crises de asma</b> , n (%)	
Cursos OCS (≥1)	80 (56.7)
Visitas Serviço Urgência (≥1)	86 (61.0)
Hospitalização (≥1)	9 (6.4)

\*Total das percentagens inferior a 100 porque alguns cuidadores não responderam a todas as questões; \*\* através da escala visual analógica

A mediana (IQR) da pontuação do TRACK dos 141 pacientes incluídos no estudo foi de 75.0 (65.0–90.0) e 80.0 (65.0–90.0) pontos nas visitas inicial e de seguimento, respectivamente.

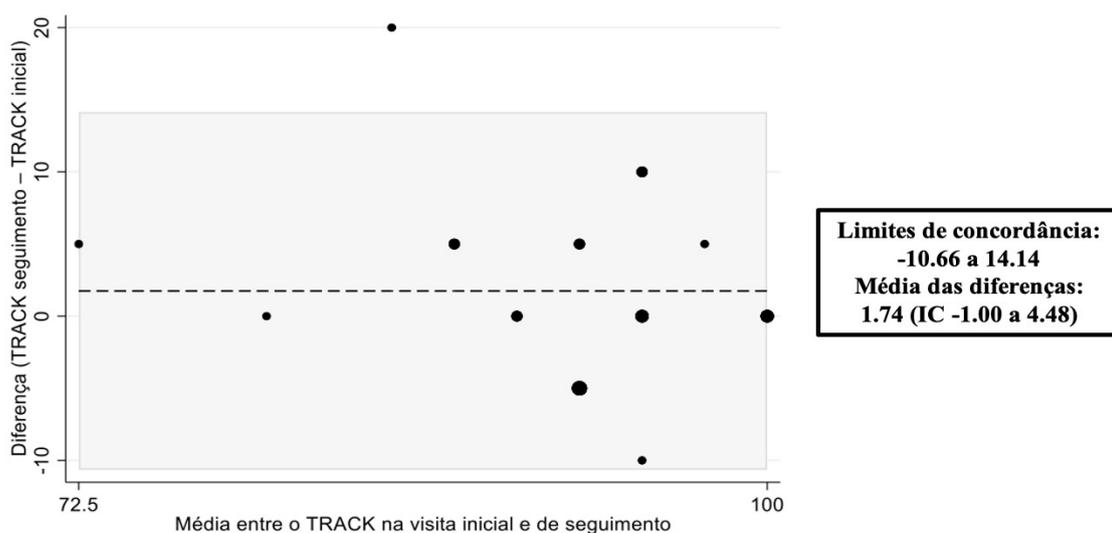
Relativamente à avaliação do controlo da asma, os cuidadores tendem a sobrestimar o controlo da asma quando comparado com os médicos que usem os critérios GINA (i.e. 62% vs 38%).

### Consistência interna

O questionário TRACK apresentou um alfa de Cronbach de 0.79 na visita inicial e de 0.69 na visita de seguimento. A deleção de cada *item* fez diminuir este coeficiente excepto para a última questão em que condicionou um aumento do alfa de Cronbach para 0.81 e 0.73, respectivamente.

### Fiabilidade do teste–reteste

A estimativa do CCI entre visitas foi de 0.76 (IC 95%: 0.42–0.90), para os doentes estáveis ( $p < 0.001$ ). Não se encontraram diferenças significativas em relação à mediana (IQR) dos *scores* do TRACK das visitas inicial e de seguimento (95.0 (90.0–95.0) vs. 95.0 (90.0–100.0),  $p=0.225$ ). O coeficiente de correlação de Lin's foi de 0.56 (95% CI: 0.28–0.84). No gráfico de Bland e Altman está representada a concordância dos *scores* do TRACK entre as visitas inicial e de seguimento (Figura 3).



**Figura 3** – Concordância dos scores do TRACK entre visitas

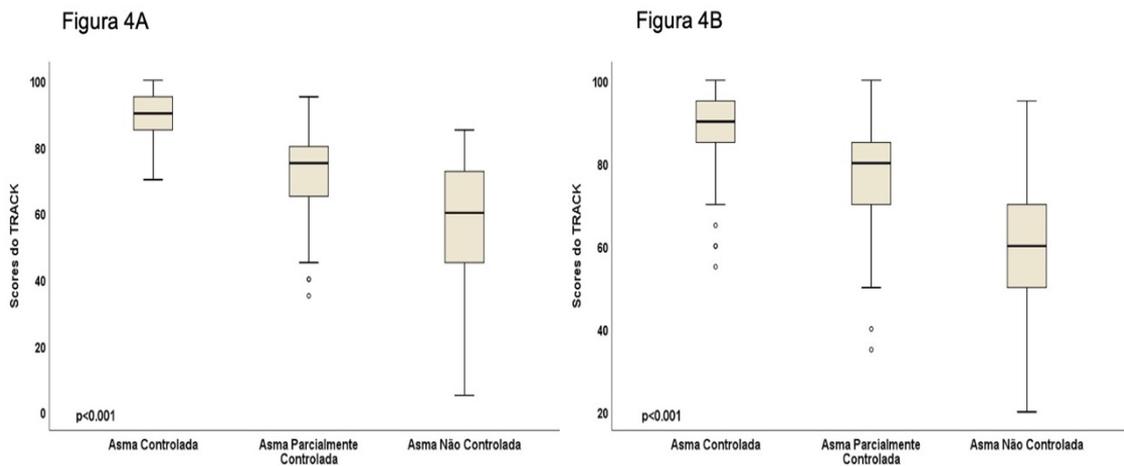
*Nota: O diâmetro dos pontos é proporcional ao número de observações com as mesmas coordenadas.*

**Validação do critério**

Os scores do TRACK foram significativamente diferentes entre pacientes com asma controlada, parcialmente controlada e não controlada, (Tabela 3 e Figuras 4A e 4B).

**Tabela 3** – Scores do TRACK por nível de controlo da asma (GINA)

	Avaliação do nível de controlo da asma - critérios GINA			
	Controlada	Parcialmente controlada	Não controlada	Valor p
<b>Scores TRACK V1</b>	90.0 (85.0; 95.0)	75.0 (65.0; 80.0)	55.0 (40.0; 70.0)	<0.001
Mediana (P25; P75) n (%)	54 (38.3)	48 (34.0)	39 (27.7)	
<b>Scores TRACK V2</b>	90.0 (85.0; 95.0)	75.0 (67.5; 85.0)	55.0 (45.0; 70.0)	<0.001
Mediana (P25; P75) n (%)	69 (48.9)	37 (26.2)	35 (24.8)	



**Figura 4** - Scores do TRACK por nível controlo na V1 (Figura 4A) e na V2 (Figura 4B)

A AUC relativa à capacidade do TRACK discriminar entre asma controlada e não controlada foi de 0.90 (IC 95%: 0.85-0.95) e 0.87 (IC 95%: 0.82-0.93) nas V1 e V2, respectivamente. O recurso ao ponto de corte previamente estabelecido para a distinção do nível de controlo da asma (< 80 versus ≥ 80), permitiu classificar correctamente 80.1% em V1 e 78.7% em V2 dos pacientes.

**Validação da construção**

Os scores do TRACK foram significativamente diferentes entre os pacientes classificados como sintomáticos actuais, sintomáticos no passado recente e assintomáticos (70.0 (50.0–80.0) vs. 85.0 (78.8–95.0) vs. 95.0 (90.0–95.0) e (70.0 (51.3–80.0) vs. 85.0 (78.8–90.0) vs. 95.0 (90.0–100.0), ambos os  $p < 0.001$ ), na visita inicial e no *follow-up*. Acrescente-se que os assintomáticos foram os que tiveram os valores mais elevados no TRACK enquanto os sintomáticos actuais apresentaram os mais baixos.

Baseado na aplicação da escala visual analógica (EVA) de controlo da asma, a mediana (IQR) dos scores do TRACK entre as crianças classificadas pelos seus cuidadores e médicos como tendo a asma controlada, parcialmente controlada e não controlada, foram significativamente diferentes na maioria dos casos, em ambas as visitas (Tabela 4).

**Tabela 4** – Scores do TRACK por nível de controlo da asma (scores da EVA).

	Avaliação pelo cuidador do nível controlo da asma - scores EVA			
	Controlada	Parcialmente controlada	Não controlada	Valor p
<b>Scores TRACK V1</b> Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ) n (%)	85.0 (75.0; 95.0) 88 (62.4)	65.0 (45.0; 80.0) 35 (24.8)	47.5 (37.5; 61.3) 18 (12.8)	<0.001
<b>Scores TRACK V</b> Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ) n (%)	85.0 (75.0; 95.0) 95 (67.4)	65.0 (50.0; 78.8) 36 (27.5)	52.5(35.0; 81.3) 10 (7.1)	<0.001
	Avaliação pelo médico do nível controlo da asma - scores EVA			
<b>Scores TRACK V1</b> Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ) n (%)	90.0 (80.0; 95.0) 73 (51.8)	75.0 (65.0; 80.0) 36 (25.5)	45.0 (40.0; 65.0) 32 (22.7)	<0.001
<b>Scores TRACK V2</b> Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> ) n (%)	90.0 (80.0; 95.0) 89 (63.1)	75.0 (63.8; 81.3) 22 (15.6)	50.0 (40.0; 65.0) 30 (21.3)	<0.001

Na comparação dos scores do TRACK entre os grupos cujas decisões foram “subir”, “não alterar” e “diminuir” a terapêutica encontraram-se valores progressivamente mais elevados (Tabela 5).

**Tabela 5** – Capacidade discriminativa do TRACK relativamente à terapêutica

	Recomendação terapêutica			Valor p
	Subir	Manter	Reduzir	
<b>Scores TRACK V2</b>	60.0 (50.0; 75.0)	85.0 (80.0; 90.0)	100.0(91.3; 100.0)	<0.001
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	55 (39.0)	70 (49.6)	16 (11.3)	
n (%)				

### Poder de resposta

A mediana dos scores do TRACK na visita inicial do grupo das crianças com a asma parcialmente controlada ou não controlada foi significativamente inferior ao obtido na visita de seguimento, nos casos em que a asma passou a estar controlada (67.5 (45.0–75.0) vs. 85.0 (70.0–86.3),  $p < 0.001$ ).

Os coeficientes de correlação de Spearman estimados para as alterações nos *scores* do TRACK e da EVA de controlo da asma entre as visitas, mostraram associações moderadas a fortes com ambos os  $p < 0.001$  (Tabela 6).

**Tabela 6** – Coeficientes de correlação das alterações dos scores TRACK e EVA

Alteração dos scores (V2-V1)	EVA asma Cuidadores	EVA asma Médicos
<b>TRACK</b>	-0.545	-0.684
Mediana (P <sub>25</sub> ; P <sub>75</sub> )	(-0.656; -0.410)	(-0.768; -0.578)

\*EVA: Escala Visual Analógica

### 4.1.3. Resultados nas crianças com 5 anos

O questionário TRACK apresentou um alfa de Cronbach de 0.45 na visita inicial e de 0.60 na visita de seguimento. A deleção de cada *item* fez diminuir este coeficiente excepto para a última questão em que condicionou um aumento do alfa de Cronbach para 0.60 e 0.61, respectivamente.

Relativamente à capacidade discriminativa, obtiveram-se AUCs de 0.93 (IC 95%: 0.88-0.99) e 0.83 (IC 95%: 0.74-0.93) nas V1 e V2, respectivamente. O recurso ao ponto de corte previamente estabelecido ( $< 80$  versus  $\geq 80$ ), permitiu classificar correctamente o nível de controlo da asma em 81.7% (V1) e 73.2% (V2) dos pacientes.

#### 4.1.4. Discussão dos resultados

O estudo realizado no âmbito da validação do questionário mostrou que a versão portuguesa (de Portugal) do TRACK é fiável e válida para avaliar os problemas da ausência de controle na asma, possuindo propriedades psicométricas adequadas e comparáveis às do estudo original de validação (23).

A consistência interna foi aceitável, semelhante à reportada por Murphy e col. (23), e aumentou após a exclusão do quinto item da escala, tal como no estudo de Chipps col. (24). É provável que este achado seja explicável por o referido *item* representar uma outra dimensão do controle, o risco ao invés da limitação (ver 3.4.1.3.).

Relativamente à fiabilidade do questionário TRACK, o intervalo de 2 a 4 semanas entre o teste-reteste e a flutuação comum dos sintomas de asma nas crianças em idade pré-escolar podem ter influenciado os nossos resultados. Não obstante, a fiabilidade encontrada foi moderada a boa (81). O intervalo de confiança do CCI apesar de bastante amplo, seguiu os resultados obtidos tanto na validação original do TRACK (24) como na da tradução em outras línguas (26–29).

Embora não exista consenso sobre quais os critérios que devem ser adoptados como padrão na classificação dos níveis de controlo da asma, optou-se por seleccionar os critérios GINA devido ao facto de terem boa aceitação por parte dos clínicos, assim como no contexto de investigação (20,22,82).

Relativamente às validações do critério e da construção, os nossos resultados foram semelhantes aos do estudo de validação original do TRACK (23,24). Assim, as medianas das pontuações obtidas diferiram significativamente e na direção esperada, de acordo com os níveis de controle respiratório definidos pelo GINA, localização temporal dos sintomas respiratórios, pontuações da EVA de controlo da asma e as recomendações para alteração do patamar de tratamento.

O TRACK mostrou boa capacidade discriminativa em relação à classificação do nível de controlo da asma. Os valores da AUC, de 0,90 e 0,87, foram semelhantes ou até mesmo melhores do que os obtidos nas amostras de desenvolvimento e validação do questionário original (23). Do mesmo modo, no nosso estudo, o TRACK classificou correctamente o nível de controlo da asma em cerca de 80% das crianças (23).

Evidenciou-se boa resposta à mudança do nível de controlo da asma definido pelos critérios GINA e pela EVA de controlo de asma, através da comparação das medianas de mudança dos scores do TRACK correspondentes. Assim, os resultados por nós encontrados mostraram paralelismo, com a progressão dos scores do TRACK a variar de acordo com o aumento do nível de controlo da asma, apoiando a validade discriminativa do questionário.

Verificou-se ainda que o TRACK teve um desempenho aceitável no grupo das crianças com 5 anos, o que nos leva a ponderar se a sua aplicabilidade não deveria ser estendida até aos 6 anos, de modo a cobrir toda a faixa etária considerada de idade pré-escolar.

A principal limitação deste estudo de validação do TRACK foi a inclusão de um número relativamente pequeno de pacientes de um único centro de referência de Alergologia Pediátrica. No entanto, é provável que esta versão do TRACK exiba propriedades psicométricas semelhantes quando aplicado noutros contextos, nomeadamente outros centros de Alergologia Pediátrica, assim como nos Cuidados de Saúde Primários.

Esperamos que o difundir do uso do TRACK e estudos adicionais permitam confirmar esta expectativa.

Um dos principais pontos fortes do nosso estudo é a inclusão na avaliação do controlo da asma de outros instrumentos validados, como os scores da EVA de controlo de asma (83) para além dos critérios GINA, ultrapassando qualquer possível desvantagem do padrão por nós selecionado.

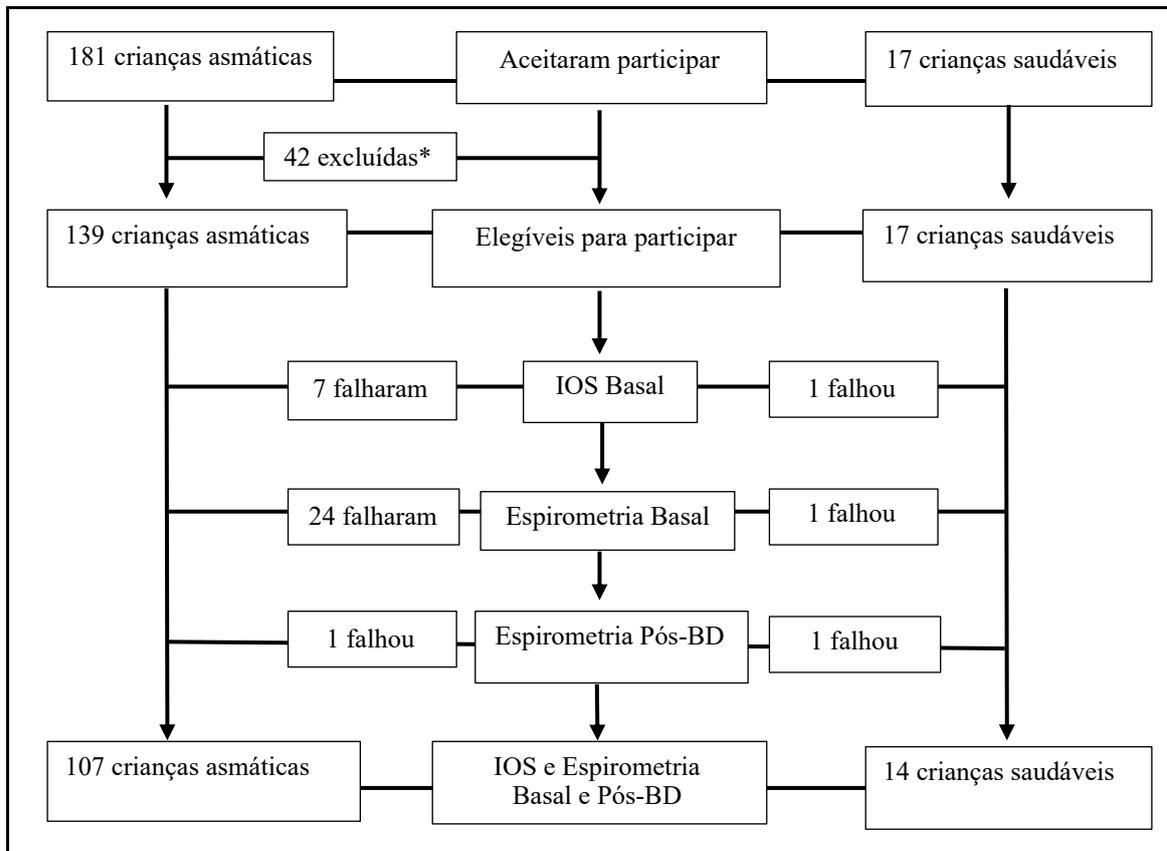
Com base nestes pressupostos, pensamos que a implementação do questionário TRACK como ferramenta de avaliação do controlo da asma nas crianças em idade pré-escolar pode melhorar a abordagem da asma, facilitando a identificação dos pacientes não controlados e os de risco, como preconizado (81). Estando a falar de pacientes cuja asma requer ajuste da medicação, tudo o que facilite a identificação dessas crianças poderá possivelmente conduzir a reduções significativas do impacto associado à doença.

### **4.2. Controlo da asma nas crianças em idade pré-escolar**

Os resultados que se irão apresentar foram alvo de publicação parcial, nomeadamente no que diz respeito à identificação dos factores que se associam à ausência de controlo asma (84).

#### **4.2.1. Coorte de crianças asmáticas e controlos**

Das 156 crianças elegíveis e que aceitaram participar no estudo, oito não conseguiram realizar a oscilometria de impulso (IOS), vinte e cinco não foram capazes de realizar a espirometria basal e duas não completaram a espirometria, nomeadamente a medição após a inalação do broncodilatador. Assim, 121 crianças completaram o estudo, 107 com asma (53 com asma não controlada) e 14 controlos saudáveis (Figura 5).



**Figura 5** - Fluxograma do estudo

\* Critérios de exclusão mais frequentes: etnia não-caucasiana, prematuridade e /ou baixo peso à nascença e recusa em participar.

As características demográficas, clínicas e sociais das crianças estão resumidas na Tabela 7.

**Tabela 7** - Características demográficas, clínicas e sociais das crianças por grupo visitas (V2-V1)

	Asma não controlada (n=53)	Asma controlada (n=54)	Controlos saudáveis (n=14)	p-valor
Idade, anos	5.1* (4.4; 5.5)	4.8** (4.4; 5.4)	4.3 (3.6; 5.1)	0.014 <sup>a</sup>
Sexo masculino, n (%)	27 (51)	34 (63)	7 (50)	0.403
Altura, cm	110.0* (105.0; 114.0)	108.3** (104.0; 112.3)	104.3 (100.8; 107.5)	0.017 <sup>a</sup>
Altura / idade z-score	0.15 (-0.47; 0.74)	0.04 (-0.73; 0.66)	-0.22 (-0.62; 0.24)	0.357 <sup>a</sup>
Peso, kg	20.0* (17.0; 21.0)	18.5 (17.0; 20.0)	17.0 (16.8; 18.0)	0.009 <sup>a</sup>
Peso / idade z-score	0.38 (-0.05; 0.87)	0.34 (-0.44; 0.96)	0.04 (-0.42; 0.43)	0.342 <sup>a</sup>
IMC (ajustado-idade z-score)	0.42 (0.06; 1.07)	0.49 (-0.27; 1.20)	0.32 (-0.14; 1.20)	0.699 <sup>a</sup>
>3 crises asma /12 meses, n (%)	26 (49)	11 (20)	-	0.002
Sibilância viral episódica, n (%)	24 (45)	25 (46)	-	0.916
≥1 curso de OCS /12 meses, n (%)	24 (45)	26 (48)	-	0.766
≥1 visita S. Urgência/12 meses, n (%)	29 (55)	33 (61)	-	0.503
Hospitalização/12 meses, n (%)	2 (4)	2 (4)	-	0.985
ICS ≥ /3 meses, n (%)	28 (53)	15 (28)	-	0.008
ICS / 4 semanas, n (%)	29 (55)	15 (28)	-	0.005
LTRA /4 semanas, n(%)	23 (43)	20 (37)	-	0.557
Adesão à terapêutica preventiva, n (%)	37/42 (88)	31/32 (97)	-	0.170
Rinite, n (%)	46 (87)	40 (74)	-	0.098
Rinite moderada a severa, n (%)	14 (26)	6 (11)	-	0.042
Eczema atópico, n (%)	25 (47)	19 (35)	-	0.208
Rinite e eczema /12 meses, n (%)	23 (43)	14 (26)	-	0.057
Atopia, n (%)	26 (49)	26 (48)	-	0.772
Tabagismo passivo, n (%)	9 (17)	6 (11)	-	0.382

Valores expressos como mediana e intervalo interquartil (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>); IMC – índice massa corporal; OCS – corticosteróides orais; ICS – corticosteróides inalados; LTRA – Antagonistas do receptor dos leucotrienos; <sup>a</sup> Teste Kruskal–Wallis, restantes valores de p obtidos pelo teste Qui-quadrado; \*diferenças significativas entre asma não controlada e controlos saudáveis; \*\*diferenças significativas entre asma controlada e controlos saudáveis.

Os grupos das crianças asmáticas, controladas e não controladas tinham uma mediana da idade e altura ligeiramente superior à do grupo controlo, saudável ( $p=0.011$  e  $0.040$  para a idade;  $p=0.014$  e  $0.038$  para a altura, respectivamente). Relativamente ao peso, este foi superior no grupo das crianças asmáticas não controladas quando comparado com o dos controlos saudáveis ( $p=0.008$ ). Não existiram diferenças significativas entre os grupos com asma, não controlada e controlada para o género e z-scores da altura-, peso- e IMC- ajustados à idade (Tabela 7).

Quanto à terapêutica, o grupo da asma não controlada reportou maior uso diário de corticosteróides inalados nas últimas quatro semanas. Observou-se que cerca de metade das crianças asmáticas reportaram ter tido que tomar pelo menos um curso de corticosteróides sistémicos, no último ano, independentemente do nível de controlo da sua asma.

Encontrou-se uma frequência maior do reporte de “mais do que três crises de asma nos últimos 12 meses” no grupo de crianças com asma não controlada relativamente às que tinham a asma controlada, sendo a diferença estatisticamente significativa.

Não se encontraram diferenças significativas entre grupos com diferentes níveis de controlo da asma, relativamente à frequência de comorbilidades, incluindo rinite e /ou eczema, ou atopia (Tabela 7).

#### **4.2.2. Controlo da asma: comparação de métodos (GINA vs TRACK)**

Avaliou-se a concordância entre métodos passíveis de ser utilizados na avaliação do controlo da asma na criança em idade pré-escolar, critérios GINA e questionário TRACK.

## RESULTADOS

---

Relativamente à asma, esta apresentou-se não controlada em 34% e 50% pelo TRACK e GINA, respectivamente (Tabela 8). A concordância entre a classificação do TRACK e GINA foi moderada (Kappa=0.46),  $p < 0.0001$ . Os coeficientes de correlação de Spearman entre os scores do TRACK e da EVA de controle da asma do médico e do cuidador foram de -0.73 e -0.65, respectivamente, ambos os  $p < 0.001$ .

A AUC dos resultados do TRACK em relação à discriminação do controlo da asma foi de 0.87 (IC95%: 0.79-0.93), com o ponto de corte óptimo de 80, sensibilidade de 77.8 (64.4-88.0) e especificidade 84.9 (72.4-93.3).

**Tabela 8** – Avaliação do controlo da asma por diferentes métodos

	<b>Total (n = 107)</b>
<b>TRACK</b>	
Scores - mediana (P25; P75)	80 (75.0; 90.0)
Controlado, n (%)	71 (66.4)
Não controlado, n (%)	36 (33.6)
<b>Controlo asma GINA</b>	
Controlado, n (%)	54 (50.5)
Não controlado, n (%)	53 (49.5)
<b>Controlo asma EVA - médico</b>	
Controlado, n (%)	69 (64.5)
Não controlado, n (%)	38 (35.5)
<b>Controlo asma EVA - cuidador</b>	
Controlado, n (%)	70 (65.4)
Não controlado, n (%)	37 (34.6)

4.2.3. Avaliação da função respiratória

4.2.3.1. Comparação entre métodos: espirometria e IOS

Foram encontradas associações significativas entre alguns parâmetros da IOS e espirometria utilizados habitualmente para detectar a presença de obstrução das vias aéreas (Tabelas 9 e 10).

**Tabela 9** – Coeficientes de correlação de Spearman entre espirometria e OIS

		R5 (Z)		R5-20 (Z)		R5-20% (Z)		AX (Z)		
		Basal	Pós-BD	Basal	Pós-BD	Basal	Pós-BD	Basal	Pós-BD	
FEV <sub>1</sub> (%)	Basal	rho	-,193 <sup>*</sup>	-,152	-,318 <sup>**</sup>	-,191 <sup>*</sup>	-,326 <sup>**</sup>	-,186	-,296 <sup>**</sup>	-,200 <sup>*</sup>
		p	,046	,117	,001	,049	,001	,055	,002	,042
	Pós-BD	rho	-,180	-,207 <sup>*</sup>	-,203 <sup>*</sup>	-,210 <sup>*</sup>	-,183	-,168	-,230 <sup>*</sup>	-,221 <sup>*</sup>
		p	,064	,032	,036	,030	,059	,083	,019	,024
FEV <sub>0.75</sub> (%)	Basal	rho	-,214 <sup>*</sup>	-,167	-,355 <sup>**</sup>	-,216 <sup>*</sup>	-,369 <sup>**</sup>	-,214 <sup>*</sup>	-,331 <sup>**</sup>	-,222 <sup>*</sup>
		p	,027	,086	,000	,026	,000	,027	,001	,024
	Pós-BD	rho	-,194 <sup>*</sup>	-,212 <sup>*</sup>	-,232 <sup>*</sup>	-,229 <sup>*</sup>	-,214 <sup>*</sup>	-,189	-,254 <sup>**</sup>	-,240 <sup>*</sup>
		p	,045	,028	,016	,017	,027	,051	,009	,014
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	Basal	rho	-,210 <sup>*</sup>	-,085	-,368 <sup>**</sup>	-,194 <sup>*</sup>	-,406 <sup>**</sup>	-,238 <sup>*</sup>	-,289 <sup>**</sup>	-,098
		p	,030	,384	,000	,045	,000	,014	,003	,322
	Pós-BD	rho	-,088	-,057	-,291 <sup>**</sup>	-,191 <sup>*</sup>	-,311 <sup>**</sup>	-,190	-,222 <sup>*</sup>	-,108
		p	,368	,557	,002	,048	,001	,050	,024	,274
FEF <sub>25-75</sub> (%)	Basal	rho	-,196 <sup>*</sup>	-,115	-,389 <sup>**</sup>	-,229 <sup>*</sup>	-,394 <sup>**</sup>	-,252 <sup>**</sup>	-,307 <sup>**</sup>	-,169
		p	,043	,237	,000	,017	,000	,009	,002	,087
	Pós-BD	rho	-,186	-,156	-,376 <sup>**</sup>	-,246 <sup>*</sup>	-,390 <sup>**</sup>	-,225 <sup>*</sup>	-,359 <sup>**</sup>	-,195 <sup>*</sup>
		p	,055	,108	,000	,011	,000	,020	,000	,047

FEV<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1º s; FEV<sub>0.75</sub> - volume expiratório forçado nos 1º 0.75 s; FVC - capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75</sub> – débito expiratório forçado entre 25% e 75% da FVC; R5 – resistência respiratória a 5 Hz; R5-20 - diferença entre a resistência a 5 e 20Hz; R5-20% - diferença relativa de R5-20; AX - área sob a curva de reactância; Z – Z-score; rho – coeficiente de correlação de Spearman; p – valor de p

**Tabela 10** – Coeficientes de correlação de Spearman entre variações pós-BD

		$\Delta$ R5 (%)	$\Delta$ R5-20 (%)	$\Delta$ R5-20% (%)	$\Delta$ AX (%)
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> (%)	rho	-,274**	-,222*	-,185	-,221*
	p	,004	,022	,057	,026
$\Delta$ FEV <sub>0.75</sub> (%)	rho	-,260**	-,237*	-,195*	-,247*
	p	,007	,014	,044	,013

$\Delta$  (%) – variação percentual, em relação ao valor inicial do parâmetro; FEV<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1º s; FEV<sub>0.75</sub> - volume expiratório forçado nos 1º 0.75 s; FVC - capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75</sub> – débito expiratório forçado entre 25% e 75% da FVC; R5 – resistência respiratória a 5 Hz; R5-20 - diferença entre a resistência a 5 e 20Hz; R5-20% - diferença relativa de R5-20; AX - área sob a curva de reactância; Z – Z-score; rho – coeficiente de correlação de Spearman; p – valor de p

#### 4.2.3.2. Avaliação função respiratória nos diferentes grupos de crianças

Não se encontraram diferenças significativas na função respiratória basal, quando se compararam crianças com asma controlada, asma não controlada e sem asma, com recurso à espirometria e IOS (Tabela 11).

**Tabela 11** – Função pulmonar basal das crianças por grupos

	<b>Asma não controlada (n=53)</b>	<b>Asma controlada (n=54)</b>	<b>Controlos saudáveis (n=14)</b>	<b>Valor p<sup>a</sup></b>
<b>FEV<sub>1</sub> % pred</b>	93.2 (85.4; 99.7)	95.5 (88.1; 107.0)	97.1 (91.2; 106.2)	0.442
<b>FEV<sub>0.75</sub> % pred</b>	91.3 (84.0; 99.6)	93.9 (84.6; 104.4)	100.4 (90.9; 107.2)	0.244
<b>FVC % pred</b>	94.4 (86.1; 105.9)	99.0 (91.2; 110.1)	99.8 (90.4; 104.7)	0.336
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC % pred</b>	97.9 (93.1; 101.8)	97.1 (92.0; 101.3)	99.3 (96.1; 100.2)	0.667
<b>FEF<sub>25-75%</sub> % pred</b>	70.2 (59.6; 91.5)	74.0 (65.9; 86.4)	89.3 (62.0; 109.3)	0.147
<b>R5 z-score</b>	0.91 (0.27; 1.56)	1.20 (0.50; 2.20)	0.83 (-.09; 1.52)	0.187
<b>R5-20 z-score</b>	2.26 (1.16; 3.59)	2.62 (1.41; 3.86)	1.44 (1.07; 2.76)	0.128
<b>R5-20% z-score</b>	2.72 (1.31; 4.09)	3.01 (1.68; 4.56)	1.66 (1.11; 2.55)	0.063
<b>AX z-score</b>	5.01 (3.13; 8.20)	6.13 (3.81; 10.19)	3.66 (1.70; 4.63)	0.072

Valores expressos como mediana e intervalo interquartil (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>); FEV<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1<sup>o</sup> s; FEV<sub>0.75</sub> - volume expiratório forçado nos 1<sup>o</sup> 0.75 s; FVC - capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75</sub> – débito expiratório forçado entre 25% e 75% da FVC; R5 – resistência respiratória a 5 Hz; R5-20 - diferença entre a resistência a 5 e 20Hz; R5-20% - diferença relativa de R5-20; AX - área sob a curva de reactância; <sup>a</sup>teste Kruskal Wallis

## RESULTADOS

No entanto, quando se comparam as crianças asmáticas com os controlos saudáveis, encontrou-se no grupo das crianças asmáticas valores mais frequentemente alterados para R5-20, R5-20% e AX. Existiam ainda diferenças estatisticamente significativas nos Z-scores, expressos como medianas entre os grupos de crianças asmáticas e controlos para AX e R5-20% (Tabela 12).

**Tabela 12** – Função pulmonar basal das crianças asmáticas e controlos

	Asma Não controlada (n=53)	Asma Controlada (n=54)	p-valor <sup>a</sup>	Controlos saudáveis (C) (n=14)	Asma (A) (n=107)	Valor p <sup>a</sup> C vs. A
FEV <sub>1</sub> % pred	93.2 (85.4; 99.7)	95.5 (88.1; 107.0)	0.295	97.1 (91.2; 106.2)	94.3 (86.5; 106.1)	0.476
FEV <sub>0.75</sub> % pred	91.3 (84.0; 99.6)	93.9 (84.6; 104.4)	0.441	100.4 (90.9; 107.2)	92.7 (84.1; 102.3)	0.149
FVC % pred	94.4 (86.1; 105.9)	99.0 (91.2; 110.1)	0.140	99.8 (90.4; 104.7)	97.5 (89.3; 107.8)	0.974
FEV <sub>1</sub> /FVC % pred	97.9 (93.1; 101.8)	97.1 (92.0; 101.3)	0.658	99.3 (96.1; 100.2)	97.3 (92.4; 101.5)	0.427
FEF <sub>25-75%</sub> % pred	70.2 (59.6; 91.5)	74.0 (65.9; 86.4)	0.350	89.3 (62.0; 109.3)	72.6 (61.8; 87.5)	0.079
R5 z-score	0.91 (0.27; 1.56)	1.20 (0.50; 2.20)	0.073	0.83 (-.09; 1.52)	1.07 (0.39; 1.82)	0.303
R5-20 z-score	2.26 (1.16; 3.59)	2.62 (1.41; 3.86)	0.174	1.44 (1.07; 2.76)	2.42 (1.34; 3.85)	0.101
R5-20% z-score	2.72 (1.31; 4.09)	3.01 (1.68; 4.56)	0.319	1.66 (1.11; 2.55)	2.81 (1.61; 4.30)	0.029
AX z-score	5.01 (3.13; 8.20)	6.13 (3.81; 10.19)	0.198	3.66 (1.70; 4.63)	5.95 (3.41; 9.43)	0.009

Valores expressos como mediana e intervalo interquartil (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>); FEV<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1º s; FEV<sub>0.75</sub> - volume expiratório forçado nos 1º 0.75 s; FVC - capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75%</sub> – débito expiratório forçado entre 25% e 75% da FVC; R5 – resistência respiratória a 5 Hz; R5-20 - diferença entre a resistência a 5 e 20Hz; R5-20% - diferença relativa de R5-20; AX - área sob a curva de reactância; <sup>a</sup>teste Mann-Whitney; \* Asma – Asma não controlada+Asma controlada.

4.2.3.2.1. Obstrução brônquica e controlo da asma

Relativamente à frequência da obstrução das vias aéreas associada ao controlo de asma, não se encontraram diferenças significativas, independentemente dos vários indicadores espirométricos ou oscilométricos utilizados (Tabela 13).

**Tabela 13** – Frequência da obstrução das vias aéreas na avaliação basal

	Asma Não controlada (n=53)	Asma Controlada (n=54)	Valor p <sup>a</sup>	Controlos saudáveis (C) (n=14)	Asma (A) (n=107)	Valor p <sup>a</sup> C vs. A
<b>FEV<sub>1</sub></b> <i>z-score*</i>	5 (9.4)	4 (7.4)	0.742	1 (7.7)	9 (11.2)	0.702
<b>FEV<sub>0.75</sub></b> <i>z-score*</i>	9 (17.0)	8 (14.8)	0.797	2 (14.3)	17 (15.9)	0.814
<b>FEF<sub>25-75%</sub></b> <i>z-score*</i>	12 (22.6)	8 (14.8)	0.331	3 (21.4)	20 (18.7)	0.729
<b>R5</b> <i>z-score*</i>	7 (13.2)	14 (25.9)	0.099	1 (7.1)	21 (19.6)	0.258
<b>R5-20</b> <i>z-score*</i>	49 (92.5)	51 (94.4.)	0.680	13 (92.9)	100 (93.5)	0.933
<b>R5-20%</b> <i>z-score*</i>	31 (58.5)	37 (68.5)	0.286	5 (35.7)	68 (63.6)	0.046
<b>AX</b> <i>z-score*</i>	45 (86.5)	46 (88.5)	0.770	10 (71.4)	91 (87.5)	0.110

Valores expressos como frequência e percentagem - n (%); FEV<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1º s; FEV<sub>0.75</sub> - volume expiratório forçado nos 1º 0.75 s; FEF<sub>25-75</sub> – débito expiratório forçado entre 25% e 75% da FVC; R5 – resistência respiratória a 5 Hz; R5-20 - diferença entre a resistência a 5 e 20Hz; R5-20% - diferença relativa de R5-20; AX - área sob a curva de reactância; Z-score\* - Z-score <-1.64; <sup>a</sup>teste Qui-quadrado; \* Asma – Asma não controlada+Asma controlada

### 4.2.3.2.2. Prova de broncodilatação nos diferentes grupos

Após a inalação do broncodilatador (Tabela 14), quando se comparam os grupos de crianças com asma, nomeadamente com asma não controlada em relação à controlada, com a espirometria, verificou-se um aumento maior do FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>0.75</sub> e FVC nas crianças com asma não controlada, apesar dessas diferenças serem apenas significativas para FVC. Contrariamente, na oscilometria, não se encontrou diferença significativa relativamente à variação dos vários parâmetros oscilométricos dependente do nível de controlo da asma.

O melhor ponto de corte para discriminar a ausência de controlo da asma foi  $\Delta FVC > 6.7\%$ , tendo sensibilidade de 55% e especificidade de 70%. Relativamente à  $\Delta FEV_1$ , não foi encontrado um ponto de corte com significância do ponto de vista estatístico. No entanto, no grupo com asma não controlada foi significativamente mais frequente a ocorrência de uma  $\Delta FEV_1 \geq 15\%$  (34% vs. 17%,  $p=0.039$ ).

Comparando a resposta ao broncodilatador das crianças asmáticas com os controlos saudáveis (Tabela 14) encontraram-se diferenças significativas apenas na variação dos parâmetros espirométricos, ou seja, ocorreu aumento maior do FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>0.75</sub> e FVC nas primeiras.

Assim, no que diz respeito à discriminação entre asmáticos e controlos saudáveis com base na  $\Delta FEV_1$  e do FVC, o melhor ponto de corte foi para o aumento de pelo menos 5% e 6%, com sensibilidade de 64% e 52%, e especificidade de 69% e 82%, respectivamente.

**Tabela 14** – Resposta ao broncodilator nos diferentes grupos

	Asma Não controlada (n=53)	Asma Controlada (n=54)	p-valor <sup>a</sup>	Controlos saudáveis (C) (n=14)	Asma (A) (n=107)	p-valor <sup>a</sup> C vs. A
<b>FEV<sub>1</sub></b> (Var %)	10.2 (4.6; 17.8)	7.3 (3.2; 12.6)	0.078	1.9 (-1.1; 10.2)	8.8 (3.8; 14.8)	0.032
<b>FEV<sub>0.75</sub></b> (Var %)	11.1 (6.9; 17.3)	9.8 (4.9; 16.3)	0.380	3.8 (-1.7; 10.5)	11.0 (5.2; 17.1)	0.006
<b>FVC</b> (Var %)	7.6 (0.4; 15.3)	3.9 (0.0; 8.7)	0.045	-0.7 (-4.1; 2.5)	5.3 (0.0; 11.3)	0.007
<b>FEF<sub>25-75%</sub></b> (Var %)	19.4 (9.3; 30.7)	23.9 (12.3; 35.4)	0.404	19.5 (6.7; 32.3)	21.2 (10.1; 31.8)	0.795
<b>R5</b> (Var %)	-18.5 (-13.2; -24.4)	-20.0 (-14.1; -30.4)	0.418	-18.7 (-11.3; -25.7)	-19.1 (-13.8; -27.6)	0.734
<b>R5-20</b> (Var %)	-39.4 (-22.9; -50.2)	-42.0 (-26.7; -59.6)	0.254	-34.0 (-23.3; -49.7)	-40.0 (-23.8; -53.6)	0.549
<b>R5-20%</b> (Var %)	-32.2 (-14.9; -45.0)	-37.2 (-19.8; -53.9)	0.241	-23.6 (-11.0; -40.7)	-33.6 (-17.6; -46.1)	0.230
<b>AX</b> (Var %)	-48.7 (-30.6; -56.1)	-46.2 (-34.8; -65.6)	0.276	-51.3 (-36.7; -60.1)	-47.7 (-34.2; -60.8)	0.758

Valores expressos como mediana e intervalo interquartil (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>); FEV<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1º s; FEV<sub>0.75</sub> - volume expiratório forçado nos 1º 0.75 s; FVC - capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75</sub> – débito expiratório forçado entre 25% e 75% da FVC; R5 – resistência respiratória a 5 Hz; R5-20 - diferença entre a resistência a 5 e 20Hz; R5-20% - diferença relativa de R5-20; AX - área sob a curva de reactância; <sup>a</sup>teste Mann-Whitney; \* Asma – Asma não controlada+Asma controlada.

4.2.3.3. Ausência de controlo da asma: associação com parâmetros clínicos e funcionais.

Os resultados da análise univariada e da análise multivariada relativamente à asma não controlada estão representados na Tabela 15 e Tabela 16, respectivamente.

**Tabela 15** – Análise univariada e asma não controlada

Variáveis	OR - estimativa	IC 95%	Valor p
Idade	1.15	(0.65; 2.03)	0.641
Sexo masculino	0.61	(0.28; 1.32)	0.210
Obesidade	1.42	(0.46; 4.42)	0.543
Mãe com asma	0.72	(0.31; 1.65)	0.435
Pai com asma	0.53	(0.21; 1.35)	0.184
Pais com asma	0.49	(0.23; 1.05)	0.067
Pais com ensino secundário	0.44	(0.17; 1.15)	0.094
Sibilância viral episódica	0.96	(0.45; 2.05)	0.916
>3 crises/12 meses	3.76	(1.60; 8.84)	0.002
≥1 OCS curso/12 meses	0.89	(0.42; 1.91)	0.767
≥1 visita SU / 12 meses	0.77	(0.36; 1.66)	0.503
Início precoce	1.07	(0.25; 4.55)	0.927
Rinite	2.30	(0.85; 6.26)	0.098
Eczema atópico	1.65	(0.76; 3.58)	0.209
Rinite e eczema	2.19	(0.97; 4.95)	0.060
Rinite moderada a severa	2.87	(1.01; 8.17)	0.048
Alergia alimentar	1.02	(0.28; 3.75)	0.975
Atopia	1.12	(0.52; 2.39)	0.773
Corticóides inalados	3.14	(1.41; 7.02)	0.005
Adesão ao tratamento	0.24	(0.03; 2.15)	0.202
Tabagismo passivo actual	1.64	(0.54; 4.97)	0.385
Tabagismo materno, gravidez	1.37	(0.47; 4.00)	0.561
Tabagismo materno, 1º ano	1.18	(0.42; 3.32)	0.759
Tabagismo materno, actual	1.97	(0.71; 5.46)	0.195
Humidade casa, 1º ano	0.94	(0.41; 2.14)	0.885
Humidade casa, actual	1.03	(0.47; 2.27)	0.943
Animais em casa	0.97	(0.45; 2.06)	0.928
FVC (Var %)	1.05	(1.00; 1.10)	0.034
FEV <sub>1</sub> (Var %)	1.05	(0.99; 1.10)	0.081

OCS – corticosteróides sistémicos orais; FEV<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1º s; FVC - capacidade vital forçada; OR – *odds ratio*; IC – intervalo de confiança;

**Tabela 16** – Análise multivariável da asma não controlada

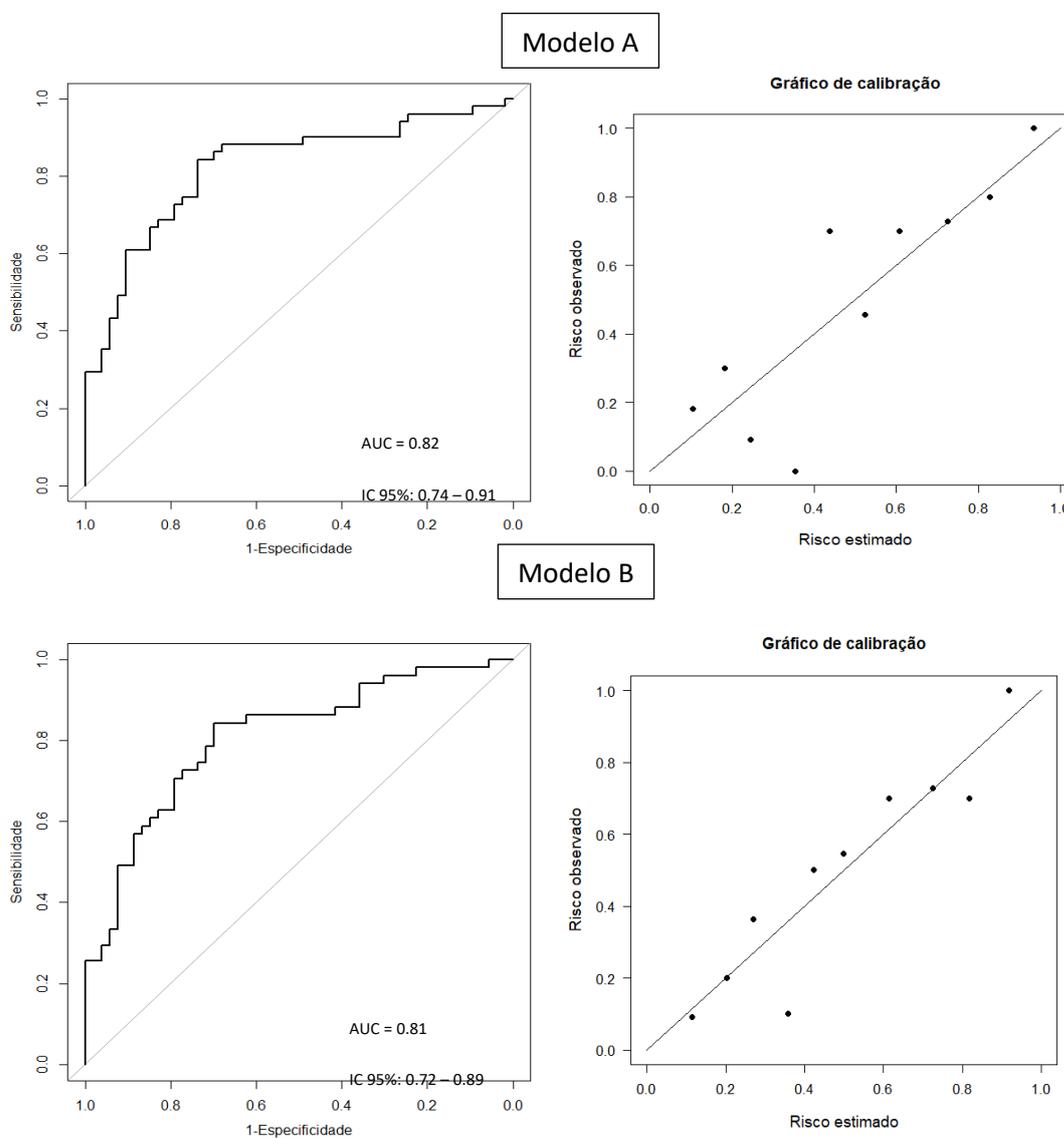
Variáveis	OR - estimativa	IC 95%	Valor p
<b>Modelo A</b>			
Pais com asma	0.29	(0.11; 0.78)	0.014
>3 crises/12 meses	5.16	(1.82; 14.60)	0.002
Rinite moderada a severa	4.85	(1.32; 17.76)	0.017
FVC (Var %)	1.08	(1.02; 1.15)	0.007
<b>Modelo B</b>			
Pais com asma	0.34	(0.13; 0.88)	0.027
>3 crises/12 meses	4.78	(1.74; 13.13)	0.002
Rinite moderada a severa	5.49	(1.53; 19.79)	0.009
FEV <sub>1</sub> (Var %)	1.08	(1.01; 1.15)	0.002

FEV<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no 1º s; FVC - capacidade vital forçada; OR – *odds ratio*; IC – intervalo de confiança; valores de p foram obtidos através de modelos aditivos generalizados de regressão; Modelo A – com características clínicas e variação relativa de FVC; Modelo B – com características clínicas e variação relativa de FEV<sub>1</sub>.

Foi possível construir dois modelos explicativos para a asma não controlada em idade pré-escolar com base nestes resultados, incluindo parâmetros clínicos e funcionais, associados neste último caso ao teste de broncodilatação com recurso à espirometria.

Nos modelos multivariáveis, após se ter procedido ao ajuste para a idade, encontraram-se as seguintes associações: a história parental de asma diminuiu o risco enquanto ter tido mais de 3 crises de asma e rinite moderada a severa nos últimos 12 meses aumentou em 4 a 5 vezes o risco relativamente à possibilidade da asma se encontrar “não controlada”. Relativamente à variação relativa da FVC e do FEV<sub>1</sub>, cada aumento unitário de cada um destes parâmetros, associou-se a mais 8% de probabilidade de ocorrer “não controlo” da asma.

Estes modelos multivariáveis demonstraram ter uma boa capacidade discriminativa entre os diferentes níveis de controlo da asma, ou seja, asma “não controlada” *versus* “controlada” (Figura 6).



**Figura 6** - Curvas ROC do modelo A e modelo B para a asma não controlada

#### **4.2.4. Discussão: Associação entre ausência de controlo com parâmetros clínicos e funcionais**

Os nossos resultados estão de acordo com os achados prévios de que cerca de metade das crianças com asma têm a sua doença não controlada. Este facto deve aumentar a nossa sensibilização para a real dimensão deste problema de saúde (3).

Contrariamente a outros estudos, não encontramos associação entre a asma não controlada e a presença de rinite, eczema atópico ou ambas, embora estas comorbilidades tenham sido mais frequentes no grupo com a asma não controlada (3,5,6). No entanto, as formas moderadas a severa de rinite associaram-se à ausência de controlo, tal como reportado previamente por alguns outros autores (3,6). Este achado, independente da presença da atopia, reforça o conceito de via aérea única (85).

Os períodos sintomáticos de tosse e sibilância com duração superior a 24 horas foram mais comuns na asma não controlada em comparação com a asma controlada, tal como esperado. Relativamente aos ICS, o uso diário nos últimos 3 meses foi mais frequente nas crianças com asma não controlada, à semelhança do reportado na literatura (41,50). Isto poderá reflectir causalidade reversa, em que a persistência dos sintomas conduziria ao uso continuado dos ICS, juntamente com uma possível resposta fraca à terapêutica devida à reconhecida heterogeneidade da resposta aos ICS deste grupo etário, particular (86).

O reporte do recurso a cursos de corticosteróides sistémicos no ano prévio foi comum, independentemente do nível de controlo da asma, o que, sendo uma surpresa, pode reflectir o risco aumentado de exacerbação da asma na criança pequena (87). As hospitalizações também não se associaram ao nível de controlo da asma.

A ausência de associação entre o nível de controlo da asma e o reporte da toma de corticosteroides sistémicos e hospitalizações prévias podem ser explicadas pelas definições operacionais utilizadas, em que o controlo da asma se baseia sobretudo nos sintomas, não tendo em consideração o domínio do risco. Acrescente-se que a relação entre o controlo dos sintomas e as crises na criança pequena carecem ainda de estudos (20) e todas as crianças incluídas podem ter uma forma mais severa de asma devido ao facto de serem seguidas num centro de referência terciário.

Salienta-se o efeito protector da história parental da asma em relação ao controlo da asma o qual não foi reportado previamente, tanto quanto seja do nosso conhecimento. Como não foram detectadas diferenças nas taxas de adesão à terapêutica, este achado pode resultar da influência de factores genéticos e epigenéticos relativamente ao nível de gravidade da doença (88) e tipo de resposta à terapêutica preventiva (89).

Encontrou-se o reporte de uma taxa de adesão à terapêutica elevada na nossa amostra, a qual poderá estar relacionada com o facto destas crianças terem sido incluídas num estudo e também por serem seguidas num Centro especializado de Imunoalergologia, com larga experiência na abordagem da asma na criança (90). No entanto, também não é possível excluir a presença de viés nos nossos resultados, ou seja, os pais podem ter sobre-reportado “boa adesão” ao tratamento (88 a 97%), devido à limitação da metodologia utilizada (8).

Um dos pontos fortes deste estudo foi a avaliação da função respiratória em todas as crianças com asma, independentemente do nível de controlo desta, e ainda num grupo controlo sem factores de risco conhecidos para a asma, através da oscilometria de impulso e espirometria.

Destaca-se ainda o ter-se encontrado uma associação significativa entre vários dos parâmetros espirométricos e oscilométricos avaliados, com valores de rho entre -0.20 e -0.40.

A elevada frequência de níveis anormais de R5-20, R5-20% e AX encontrados no grupo controlo de crianças saudáveis deverá alertar-nos para a possibilidade dos valores de referência utilizados no nosso estudo, baseados em populações nórdicas, não serem aplicáveis à nossa amostra.

Relativamente ao parâmetro oscilométrico R5, um dos indicadores mais frequentemente reportado nos estudos envolvendo crianças com asma, o seu uso não permitiu detectar diferenças entre níveis de controlo da asma, nem entre pacientes asmáticos e controlos, à semelhança de Knihtila e col. (34). No entanto, os pacientes asmáticos apresentaram valores maiores de R5-20% e AX que os do grupo controlo, diferença que se registou, independentemente do nível de controlo da asma, em linha com os achados de Shi Y (35), podendo reflectir maior capacidade destes índices detectarem a presença de obstrução brônquica, um achado comum na asma (34).

Como limitações do estudo, temos que reconhecer a inclusão de um número relativamente pequeno de crianças no grupo de controlo, o desenho do estudo não ser do tipo longitudinal e conseqüentemente não permitir estabelecer se a IOS é mais sensível na detecção da presença de obstrução brônquica que a espirometria (37) e/ou se estas alterações de limitação das pequenas vias aéreas são preditivas de perda de controlo asma (35). Assumimos ainda que a utilização de Z-scores para expressar os resultados da função respiratória terá permitido minimizar o problema da diferença de idade do grupo controlo em relação aos grupos dos asmáticos.

As diferenças no nível de controlo da asma não se associaram a nenhum dos múltiplos parâmetros espirométricos explorados, incluindo o rácio  $FEV_1/FVC$ , o que poderá traduzir uma associação muito fraca entre o nível de controlo da asma e a função pulmonar na criança (91), contrariamente aos resultados de estudos envolvendo adolescentes e adultos (92).

Contudo, na prova de broncodilatação foi encontrada uma maior  $\Delta FEV_1$  nas crianças com asma não controlada comparativamente à asma controlada, em linha com os achados de Ferrer e col (93), suportando o interesse das diferenças de variação dos parâmetros espirométricos  $FEV_1$  e FVC na avaliação do controlo da asma (93).

Na análise exploratória efectuada, apenas a  $\Delta FEV_1 \geq 15\%$  se associou à asma não controlada. Destacamos ainda a capacidade discriminativa da  $\Delta FVC$  na resposta à inalação do broncodilator, a qual ainda não tinha sido reportada na literatura, para este grupo etário. No entanto, pacientes com COPD também apresentam uma  $\Delta FVC$  maior, a qual tem sido associada à redução da hiperinsuflação (94).

Por fim, os dois modelos obtidos pretendem explicar o “não controlo” na asma e podem trazer uma ferramenta complementar para avaliar o risco da asma se encontrar não controlada na criança em idade pré-escolar. Enfatizam ainda a importância de incluir a reversibilidade brônquica nesta nova abordagem. Como os sintomas são reportados exclusivamente pelos pais na criança pequena, a integração do número de crises de asma no último ano, a presença e gravidade da rinite, a história parental da asma e a resposta ao broncodilatador através dos testes de função pulmonar (espirometria e IOS) podem providenciar informação adicional relevante, na prática clínica.

### 4.3. Inflamação das vias aéreas

#### 4.3.1. Amostra do estudo

A pesquisa dos biomarcadores de inflamação das vias aéreas foi realizada numa subamostra de conveniência (ver metodologia) que incluiu 70 crianças, 56 das 104 crianças asmáticas e os 14 controlos, as quais tinham realizado previamente estudo funcional respiratório.

**4.3.2. Biomarcadores do ar exalado**

No que se refere à variação dos níveis dos diferentes marcadores de inflamação das vias aéreas com a idade e a atopia, os resultados para o F<sub>E</sub>NO, EBT e pH EBC são apresentados na tabela 17.

**Tabela 17** – Influência da atopia e idade nos níveis dos biomarcadores

	Atópicos (n=28)	Não atópicos (n=25)	Valor p <sup>a</sup>	Associação com a idade	Valor p <sup>a</sup>
F <sub>E</sub> NO ppb	9.00 (6.25; 18.75)	7.00 (3.00; 10.50)	0.280	0.150 (n=53)	0.285
EBT °C	31.01 (29.90; 32.49)	31.23 (30.27; 32.51)	0.805	0.368 (n=56)	0.005
pH EBC	8.09 (7.97; 8.31)	8.08 (7.91; 8.31)	0.869	-0.006 (n=56)	0.964

Valores expressos como mediana e intervalo interquartil (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>); F<sub>E</sub>NO – fracção de NO no ar exalado; EBT – temperatura do ar exalado; pH EBC – pH do condensado do ar exalado; <sup>a</sup>teste Mann-Whitney; \* Asma – Asma não controlada+Asma controlada.

**4.3.2.1. F<sub>E</sub>NO**

Relativamente à exequibilidade do teste, três das 70 crianças, não conseguiram realizar a medição do F<sub>E</sub>NO (taxa de sucesso de 96%). Tratava-se de crianças com asma controlada, cujas idades variaram, tendo uma 3, outra 4 e ainda uma outra com 5 anos.

Encontrou-se associação dos valores de F<sub>E</sub>NO com a atopia, ou seja, as crianças atópicas apresentaram valores significativamente superiores de F<sub>E</sub>NO comparativamente às crianças não atópicas (Tabela 17). Contrariamente ao descrito na literatura, os valores de F<sub>E</sub>NO não se associaram à variação da idade da criança.

4.3.2.2. Temperatura do ar exalado (EBT)

No que respeita à EBT, encontrou-se uma associação significativa e positiva com a progressão da idade, ou seja, as crianças mais velhas apresentaram, em geral valores mais elevados da temperatura do ar exalado (Tabela 17).

4.3.2.3. pH do condensado brônquico

Apesar do pH EBC não se ter associado com a atopia nem com a idade (Tabela 17), encontrou-se uma associação significativa com o reporte da presença de sinais de humidade na casa, quer actual quer no primeiro ano de vida da criança (Tabela 18).

**Tabela 18** – Variação dos níveis do pH EBC com humidade na casa

	Humidade na casa, actual		Valor p <sup>a</sup>	Humidade na casa, no 1º ano		Valor p <sup>a</sup>
	Sim	Não		Sim	Não	
pH EBC	7.99 (7.78; 8.11)	8.22 (8.01; 8.34)	<0.001	8.01 (7.78; 8.09)	8.18 (7.99; 8.33)	0.006

Valores expressos como mediana e intervalo interquartil (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>); pH EBC – pH do condensado do ar exalado; <sup>a</sup>teste Mann-Whitney

**4.3.3. Caracterização da inflamação das vias aéreas**

Quanto aos níveis dos marcadores de inflamação das vias aéreas, estudados, F<sub>E</sub>NO, EBT e pH EBC, não se encontraram diferenças significativas dos vários parâmetros em função do nível de controlo da asma, nem entre crianças com e sem asma (Tabela 19).

**Tabela 19** – Marcadores da inflamação das vias aéreas

	Asma Não controlada (n=32)	Asma Controlada (n=24)	Valor p <sup>a</sup>	Controlos saudáveis (C) (n=14)	Asma (A) (n=56)	Valor p <sup>a</sup> C vs. A
F <sub>E</sub> NO ppb	8.50 (5.25; 14.75)	8.00 (6.00; 12.50)	0.964	4.50 (2.75; 13.25)	8.00 (6.00; 13.50)	0.219
EBT °C	31.06 (30.42; 32.13)	31.23 (30.08; 32.56)	0.914	30.65 (29.63; 32.83)	31.09 (30.18; 32.51)	0.490
pH EBC	8.10 (7.97; 8.31)	8.06 (7.95; 8.32)	0.508	8.22 (7.99; 8.29)	8.08 (7.96; 8.32)	0.445

Valores expressos como mediana e intervalo interquartil (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>); F<sub>E</sub>NO – fracção de NO no ar exalado; EBT – temperatura do ar exalado; pH EBC – pH do condensado do ar exalado; <sup>a</sup>teste Mann-Whitney; \* Asma – Asma não controlada+Asma controlada.

No entanto, as crianças asmáticas, quando comparadas com os controlos sem asma, apresentaram mais frequentemente valores de F<sub>E</sub>NO superiores a 6ppb, i.e. 77% vs 43% e p=0.017.

#### 4.3.4. Associação entre biomarcadores e parâmetros funcionais

Apenas a temperatura do ar exalado se associou significativamente com os Z scores de FEF<sub>25-75</sub> (rho=0.237, p=0.048). Por sua vez os Z scores de FEF<sub>25-75</sub> associaram-se ainda de modo directo com a idade (rho=0.254, p<0.001), à semelhança da própria EBT.

#### 4.3.5. Discussão: Controlo da asma e inflamação das vias aéreas nas crianças

Contrariamente ao esperado, não se encontraram diferenças entre os níveis dos marcadores de inflamação das vias aéreas, estudados, F<sub>E</sub>NO, temperatura do ar exalado e pH do condensado do ar exalado, dependentes do nível de controlo da asma. Este achado poderá dever-se ao uso mais frequente de corticóides inalados nas crianças cuja asma se encontrava não controlada quando comparado com as que tinham a sua asma controlada, isto é, em 73% versus 27% dos casos, respectivamente, p=0.058.

Relativamente ao  $F_{E}NO$ , este associou-se com a atopia, tal como expectável, não tendo sido possível confirmar a associação descrita com a idade nem com a altura, o que poderá dever-se à reduzida amplitude do espectro de idades das crianças incluídas no estudo. Acrescente-se que a presença de atopia não influenciou a prescrição médica de corticóides inalados, a qual rondou os 50% em ambos os grupos, com e sem atopia. Apesar de os níveis de  $F_{E}NO$  de pelo menos 6ppb terem sido significativamente mais frequentes na presença de asma, os nossos resultados não permitem suportar o uso de 6ppb como ponto de corte na discriminação da presença de asma (AUC=0.62,  $p=0.143$ ), nesta faixa etária, tal como descrito na literatura (51).

No que respeita à temperatura do ar exalado, para além de se ter encontrado aumento com a idade, altura e a própria temperatura ambiente, também se verificou aumento com os Z-scores dos débitos médios. Este último achado poderá ser reflexo da influência dos volumes na temperatura do ar exalado, já anteriormente reportado (55–57).

À semelhança de Hammil e col. (55) não encontramos diferenças entre a temperatura do ar exalado dos grupos de crianças com diferentes níveis de controlo da asma. É-nos impossível proceder à comparação dos nossos resultados com os obtidos por Wojsyk-Banaszak (58), cujas medições da EBT foram efectuadas em período de crise, enquanto as nossas avaliações foram realizadas no período entre crises de asma, altura em que é expectável que o nível de inflamação das vias aéreas seja menor, dificultando a detecção de diferenças entre os grupos.

Acrescente-se que estes resultados tiveram em consideração as possíveis influências dos parâmetros que interferem com a medição da temperatura do ar exalado, nomeadamente a inexistência de diferenças significativas entre o grupo de crianças com asma não controlada relativamente ao grupo com asma controlada, em termos de idade, altura e z-scores dos débitos médios para além das medições terem sido feitas em ambiente com a temperatura controlada (54–56).

Relativamente ao pH do EBC não se encontrou a esperada diminuição dos seus valores no grupo de crianças com a asma não controlada (61), o que pode dever-se ao facto da grande maioria destas crianças se encontrar medicada com corticóides inalados (94), como anteriormente referido. No entanto, a associação de valores mais baixos de pH com o reporte pelos pais da presença de sinais de humidade na casa, actual e no primeiro ano de vida da criança, podem reflectir a importância do controlo dos problemas de humidade nas casas das crianças com asma.

De acordo com outros autores, também não encontramos diferenças do pH do condensado do ar exalado, entre os grupos de crianças asmáticas e de controlo (62).

A ausência de associações entre os biomarcadores e os parâmetros funcionais respiratórios sugerem que estes traduzam processos complementares em termos da fisiopatologia da asma, pelo que a monitorização da criança asmática, particularmente nas formas mais graves de doença, deverá incluir a avaliação de ambos.

#### **4.4. Identificação de fenótipos de asma**

##### **4.4.1. Análise de classes latentes**

Foram feitas análises com base no agrupamento em 2, 3 e 4 classes. Os diferentes modelos foram comparados de modo a escolher a classificação que mostrou o melhor ajuste.

Encontrou-se um modelo de duas classes, denominadas de “não atópica, mãe fumadora” e “atópica, respondedora” com as probabilidades associadas de 0.13 (0.05; 0.29) e de 0.86 (0.70; 0.94), respectivamente.

Apresenta-se em seguida a descrição das classes tendo como base o nosso modelo, cuja distribuição probabilística da caracterização da amostra se encontra resumida na Tabela 20.

**Classe 1 (n=14) – “Não atópica, mãe fumadora”** - caracteriza-se por serem crianças não atópicas, cujas mães são maioritariamente fumadoras (66%). A asma não tem padrão de inflamação eosinofílica nas vias aéreas nem responde à medicação broncodilatadora (87%), condiciona recurso ao Serviço de urgência no último ano e em 41% dos casos não está controlada.

**Classe 2 (n=90) – “Atópica, mãe não fumadora”** – as mães não fumam (90%) e a maioria das crianças é atópica. Cerca de metade recorreu ao Serviço de urgência no último ano devido à asma e não tem a sua asma controlada. Aproximadamente um terço das crianças tem inflamação eosinofílica nas vias aéreas e a asma responde à medicação broncodilatadora.

**Tabela 20** – Distribuição probabilística da caracterização fenotípica da asma

Características	Classe 1	Classe 2
	Probabilidade IC 95%	Probabilidade IC 95%
Asma controlada (GINA)	0.59 (0.25-0.86)	0.49 (0.38- 0.59)
Atopia	0.00 (0.00-1.00)	0.57 (0.45- 0.68)
Tabagismo materno actual	0.66 (0.18- 0.94)	0.10 (0.04- 0.20)
Variação FEV <sub>1</sub> 15% positivo	0.13 (0.00- 0.99)	0.28 (0.20- 0.39)
Recurso Serviço Urgência	0.99 (0.00- 1.00)	0.51 (0.39- 0.62)
F <sub>e</sub> NO 10 ppb positivo	0.09 (0.00- 0.76)	0.35 (0.25- 0.47)

#### 4.4.2. Discussão: fenótipos de asma

Os resultados desta análise permitiram por um lado categorizar os asmáticos em dois subtipos com relevância clínica, assim como, por outro lado, colocar em destaque o facto da maioria destas crianças, independentemente do fenótipo, ter exacerbações graves, com necessidade de recurso ao Serviço de Urgência.

Relativamente ao subgrupo de crianças que recorriam ao SU por crises de asma e cujas mães eram fumadoras, a maioria era não atópica, a asma respondia mal à terapêutica broncodilatadora e não apresentavam evidência de possuir inflamação do tipo eosinofílico nas vias aéreas (ver metodologia). Assim, a implementação de medidas de evicção da exposição ao tabagismo passivo assume particular importância para promover a saúde respiratória e conduzir a uma provável redução da morbilidade associada à asma, neste grupo etário, particularmente vulnerável.

Quanto às crianças atópicas, apesar de apresentarem maior resposta ao broncodilatador e terem mais frequentemente valores elevados de  $F_{E}NO$ , reflexo de provável inflamação eosinofílica das vias aéreas, aproximadamente metade tinham a sua asma não controlada. Acrescente-se que o uso de corticóides inalados (CI) não se associou nem à atopia (42% atópicos vs 40% não atópicos,  $p=0.811$ ) nem à presença de níveis aumentados do  $F_{E}NO$  (36% vs 28%,  $p=0.462$ ) o que poderá dever-se à possível subutilização dos CI nestes casos particulares, justificando a taxa elevada de ausência de controlo da asma encontrada.

Apesar de alguma subjectividade inerente à interpretação destes modelos, as variáveis seleccionadas aparentam ter relevância clínica, o que poderá constituir uma mais-valia. Aspectos como a gravidade da asma e recurso ao serviço de urgência, identificação de factor de risco modificável, resposta à terapêutica broncodilatadora (96), atopia (97) e presença provável de inflamação eosinofílica das vias aéreas indicadora de possível boa resposta à terapêutica com corticóides inalados brônquicos, estão contemplados.

Como limitações do estudo temos o tamanho da nossa amostra, o qual não permite identificar fenótipos pouco frequentes, com prevalências inferiores a 5% (98) e contribuiu para IC largos em algumas variáveis, o facto de se tratar dum estudo transversal, o que nos impede de captar a trajectória da doença, assim como confirmar a validade, em termos preditivos, das classes encontradas. Acrescente-se que quer a avaliação da função respiratória por espirometria, quer a medição do F<sub>E</sub>NO, são exames que se encontram reservados ao domínio da investigação, pelo que na prática clínica, a acessibilidade é muitíssimo limitada, neste grupo etário.

## 5. DISCUSSÃO

Os resultados deste projecto permitiram mostrar a heterogeneidade da asma e confirmar que a ausência de controlo desta doença é um problema de saúde que afecta cerca de uma em cada duas crianças em idade pré-escolar.

Com esta tese vamos passar a dispor dum novo instrumento, a versão portuguesa de Portugal do questionário TRACK para uso na nossa população, cuja utilização na prática clínica irá facilitar a identificação da asma não controlada neste grupo etário (80).

Consideramos que a sistematização da abordagem do controlo da asma no questionário TRACK deverá passar a ser o método padrão a utilizar, pelo menos na criança até aos 5 anos, uma vez que não se limita apenas a avaliar a percepção subjectiva dos cuidadores sobre os sintomas e limitações das crianças devidas à doença.

Atendendo à predisposição para a exacerbação da asma neste grupo etário, e tendo em conta a possibilidade da frequência das crises graves e dos sintomas poderem ser independentes, torna-se relevante a existência de questões específicas sobre ambos os domínios.

Quanto aos resultados, não foram encontradas diferenças significativas na frequência ou gravidade da obstrução brônquica, nem nos parâmetros de inflamação das vias aéreas quando se compararam diferentes níveis de controlo da asma ou grupos de asmáticos *versus* controlos sem asma.

Acrescente-se que, no grupo de controlo, entre uma (7%) a, três (21%) crianças apresentaram obstrução das vias aéreas de acordo com o índice espirométrico selecionado e, num desses casos, houve uma resposta positiva na prova de broncodilatação. Estes achados podem dever-se à limitação imposta pelo tamanho reduzido do grupo de controlo ou de alguma desadequação das equações de referência utilizadas (GLI 2012) para a população estudada.

Relativamente à inflamação das vias aéreas, as crianças asmáticas apresentaram mais frequentemente níveis aumentados de  $F_{E}NO$  comparativamente aos controlos - 77% vs. 43%. No entanto, os nossos resultados para esta faixa etária, não suportam o valor de corte descrito na literatura de pelo menos 6ppb.

Todos estes achados reforçam a importância de termos incluído um grupo controlo pois permitiu verificar a existência de uma significativa sobreposição, entre as crianças com asma e os controlos, nos valores de função respiratória, resposta à prova de broncodilatação e restantes biomarcadores.

O uso dos corticóides inalados nas crianças asmáticas pode ter atenuado as diferenças que supostamente podiam existir entre a asma não controlada e a asma controlada, assim como entre asmáticos e controlos, no que respeita à obstrução brônquica e inflamação das vias aéreas. Não obstante, esse mesmo factor já não permite explicar as alterações encontradas no grupo controlo.

No que diz respeito ao papel da IOS, confirmámos a reproductibilidade dos resultados através de estudo realizado no âmbito desta tese e cujos resultados foram objecto de apresentação na reunião anual da ERS de 2017 (99). Mostrou-se ainda a existência de associação entre os índices utilizados para avaliar a presença de obstrução das vias aéreas com os da espirometria. Acrescente-se que a IOS quando comparada com a espirometria pareceu detectar mais casos de obstrução das vias aéreas nos asmáticos relativamente aos controlos, em linha com o reportado na literatura (34–37).

Em resumo, os resultados da avaliação funcional respiratória, prova de broncodilatação e doseamento dos biomarcadores devem ser encarados como traços objectivos, que complementam a avaliação do controlo, devendo os mesmos ser alvo de monitorização para se poder compreender melhor as suas implicações futuras, tal como sugerido recentemente por Bush A e Saglanil S (100).



## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi apresentado e discutido um projecto de investigação clínica, transversal, envolvendo uma estreita colaboração entre o trabalho clínico e laboratorial, por um lado em termos de avaliação clínica e, por outro, a nível do estudo respiratório funcional e de biomarcadores de inflamação do ar exalado.

O intuito foi aprofundar o conhecimento sobre o controlo da asma em idade pré-escolar e a associação com características clínicas, presença de obstrução brônquica e a sua reversibilidade e inflamação das vias aéreas no período entre crises.

Mostrou-se que a asma não estava controlada em cerca de metade das crianças. Validou-se a versão portuguesa do questionário TRACK, a qual se revelou um instrumento fiável para avaliar o controlo da asma em idade pré-escolar na nossa população.

Estes achados são importantes porque a asma tem uma prevalência elevada em Portugal e o uso do TRACK pode auxiliar os médicos a superar as dificuldades em identificar a asma não controlada, o que impõe desafios acrescidos nesta faixa etária.

Não se encontraram diferenças significativas entre os níveis de obstrução das vias aéreas e os vários marcadores de inflamação, dependentes do nível de controlo da asma. No entanto, a prova de broncodilatação revelou-se útil na distinção entre a asma não controlada e a asma controlada, tendo-se verificado maior variabilidade do FEV<sub>1</sub> e da FVC nos casos de doença não controlada.

Criaram-se novos modelos para uso na clínica, incluindo o número de crises de asma no último ano, a presença e gravidade da rinite, a história de asma dos pais e a resposta ao broncodilatador por meio de testes de função pulmonar (espirometria ou IOS), como complemento à avaliação subjectiva, baseada na presença dos sintomas reportados pelos pais.

No que respeita à abordagem terapêutica, verificou-se que o motivo da prescrição de corticóides inalados foi a ausência de controlo da asma, não tendo em consideração a existência provável de um padrão de inflamação eosinofílica ou a presença de atopia, podendo explicar a taxa elevada de asma não controlada no nosso estudo.

Confirmou-se a heterogeneidade da asma nesta faixa etária, com a identificação de duas classes de crianças com asma, reforçando a importância de incluir variáveis objectivas, como a avaliação funcional respiratória, resposta à prova de broncodilatação e uso de biomarcadores para implementação de uma terapêutica personalizada e dirigida para o fenótipo/ endótipo. Esta tarefa deverá ser entendida como prioritária, sobretudo na monitorização das formas mais graves da asma.

Em conclusão, a asma é uma doença altamente heterogénea em termos fenotípicos neste grupo etário e a ausência de controlo é um problema comum, mesmo nas crianças acompanhadas em centros especializados.

Se por um lado este estudo permitiu responder às questões que nos propusemos estudar, também surgiram novas dúvidas, havendo a necessidade de prosseguir com a realização de estudos que permitam aprofundar o nosso conhecimento.

Contudo, espera-se que a acessibilidade a estes novos instrumentos, a versão portuguesa do questionário TRACK, o modelo preditivo encontrado, os novos métodos de avaliação funcional respiratória como a IOS e/ou espirometria e o uso de biomarcadores contribuam para melhorar o controlo da asma, neste grupo particularmente vulnerável de crianças.

## PROJECTOS FUTUROS

Entende-se importante prosseguir com novos estudos, de preferência prospectivos e de âmbito mais alargado, que se debrucem sobre:

- Trajectórias da função respiratória e variabilidade dos biomarcadores das vias aéreas, na criança com asma e num grupo controlo, a curto, médio e longo-prazo, numa coorte de crianças com 3 anos, controlando os factores passíveis de influenciar os resultados, como a idade, sexo, história familiar, exposições ambientais, medicação, entre outros.

Aproveitar-se-ia o estudo para validar os modelos preditivos de ausência de controlo da asma, identificados na análise multivariável, assim como para encontrar os melhores pontos de corte a usar para o F<sub>E</sub>NO nesta faixa etária.

Considera-se ainda necessário validar o uso do questionário TRACK para monitorização do controlo da asma a longo prazo e noutros contextos clínicos, tal como na Pediatria e na Medicina Geral e Familiar.

Num futuro próximo, dever-se-ia realizar um estudo com um grupo alargado de crianças entre os 3 e os 5 anos, controlos (63), para validação das equações GLI 2012 a usar na espirometria e das equações de Dencker e col. para a IOS (74) na nossa população.

Esta tese foi escrita de acordo com a antiga ortografia.



**BIBLIOGRAFIA**

1. Ferreira-Magalhães M, Sá-Sousa A, Morais-Almeida M, et al. Asthma-like symptoms, diagnostic tests, and asthma medication use in children and adolescents: A population-based nationwide survey. *J Asthma* 2016; 53:269-76.
2. Carreiro-Martins P, Viegas J, Papoila AL, et al. CO2 concentration in day care centres is related to wheezing in attending children. *Eur J Pediatr* 2014; 173(8):1041-9.
3. Ferreira-Magalhães M, Pereira AM, Sa-Sousa A, et al. Asthma control in children is associated with nasal symptoms, obesity, and health insurance: A nationwide survey. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:466-73.
4. Papwijitsil R, Pacharn P, Aregarnlert N, et al. Risk factors associated with poor controlled pediatric asthma in a university hospital. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 2013; 31:253-7.
5. de Blic J, Boucot I, Pribil C, Robert J, Huas D, Marguet C. Control of asthma in children: still unacceptable? A French cross-sectional study. *Respir Med* 2009; 103:1383-91.
6. Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, et al. Factors associated with asthma control in children: Findings from a national Web-based survey. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25:804-9.
7. Lu KD, Phipatanakul W, Perzanowski MS, Balcer-Whaley S, Matsui EC. Atopy, but not obesity is associated with asthma severity among children with persistent asthma. *J Asthma* 2016; 53:1033-44.
8. Klok T, Kaptein AA, Duiverman EJ, Brand PL. Long-term adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma: Observational study. *Respir Med* 2015; 109:1114-9.
9. Ferreira de Magalhães M, Amaral R, Pereira AM, et al. Cost of asthma in children: A nationwide, population-based, cost-of-illness study. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(7):683-91.
10. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391(10118):350–400

11. Belgrave DCM, Custovic A, Simpson A. Characterizing wheeze phenotypes to identify endotypes of childhood asthma, and the implications for future management. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(10):921-36.
12. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32(4):1096–110.
13. Fernandes, RM, Robalo, B, Calado, C, Medeiros S, Saianda A, Figueira J et al. The multiple meanings of "wheezing": a questionnaire survey in Portuguese for parents and health professionals. *BMC Pediatr.* 2011; 11, 112. doi: 10.1186/1471-2431-11-112.
14. Schultz A, Devadason SG, Savenije OEM, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PLP. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2010; 99(1):56–60.
15. Belgrave D, Henderson J, Simpson A, Buchan I, Bishop C, Custovic A. Disaggregating asthma: Big investigation versus big data. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(2):400-7.
16. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: Toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016; 47(2):410–9.
17. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391(10118):350–400
18. Yang CL, Gaffin JM, Radhakrishnan D. Question 3: Can we diagnose asthma in children under the age of 5 years? *Paediatric Respiratory Reviews.* 2019; 29: 25-30. doi: 10.1016/j.prrv.2018.10.003. Epub 2018 Oct 24.
19. Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma. *Front. Pediatr.* 2019; 7:68. doi: 10.3389/fped.2019.00068.
20. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention 2020). Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
21. Aujla SJ, Ross KR, Chmiel JF, Holguin F. Airway molecular phenotypes in pediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11(2):122-6.

22. Dinakar C, Chipps BE, Matsui EC, et al. Clinical tools to assess asthma control in children. *Pediatrics* 2017; 139(1): e20163438.
23. Murphy KR, Zeiger RS, Kosinski M, et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): A caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(4):833-839 e839.
24. Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, Mellon M, Schatz M, Kosinski M, et al. Longitudinal Validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in Pediatric Practices. *Pediatrics* 2011; 127(3):e737-47.
25. Zeiger RS, Mellon M, Chipps B, et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): Clinically meaningful changes in score. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(5):983–8.
26. Buyuktiryaki B, Sahiner UM, Yavuz ST, et al. Validation of the Turkish version of “test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK)” questionnaire. *J Asthma* 2013; 50(10):1096-101.
27. Rodríguez-Martínez CE, Nino G, Castro-Rodríguez JA. Validation of the Spanish version of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK) in a population of Hispanic preschoolers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(3):326-31.e3.
28. Zhang J, Zhao L, Zhao D, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK) in preschool children with asthma: A prospective validation study. *BMJ Open*. 2019; 9(8):e025378. doi:10.1136/bmjopen-2018-025378.
29. Wandalsen GF, Dias RG, Chong-Neto HJ, et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): Validation of the Portuguese version. *World Allergy Organ J* 2018; 11(1):1–7.
30. Dostaler SM, Olajos-Clow JG, Sands TW, Liciskai CJ, Minard JP, Loughheed MD. Comparison of asthma control criteria: Importance of spirometry. *J Asthma* 2011; 48(10):1069-75.

31. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(12):1304-45.
32. Raywood E, Lum S, Aurora P, Pike K. The bronchodilator response in preschool children: A systematic review. *Pediatr. Pulmonol* 2016; 51:1242-50.
33. Rosenfeld M, Allen J, Arets BHGM, et al. An official American Thoracic Society workshop report: Optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. In: *Annals of the American Thoracic Society* 2013; 10:S1-S11.
34. Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Pelkonen AS, Kalliola S, Mäkelä MJ, Malmberg LP. Sensitivity of newly defined impulse oscillometry indices in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52:598-605.
35. Shi Y, Aledia AS, Tatavoosian A V., Vijayalakshmi S, Galant SP, George SC. Relating small airways to asthma control by using impulse oscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:671-8.
36. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3):718-23.
37. Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Mäkelä MJ, Bondestam J, Pelkonen AS, Malmberg LP. Preschool oscillometry and lung function at adolescence in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50(12):1205–13.
38. Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(8):763-8.
39. Jochmann A, Artusio L, Robson K, et al. Infection and inflammation in induced sputum from preschool children with chronic airways diseases. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(8):778-86.
40. Davis MD, Fowler SJ, Montpetit AJ. Exhaled breath testing – A tool for the clinician and researcher. *Paediatr Respir Rev* 2019; 29:37-41.

41. Hoyte FCL, Gross LM, Katial RK. Exhaled Nitric Oxide: An Update. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38(4):573-85.
42. Ricciardolo FLM, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004; 84(3):731-65.
43. Guzik TJ, Korbust R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54(4):469–87.
44. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(5):602-15.
45. McDowell KM. Recent Diagnosis Techniques in Pediatric Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39(2):205-219.
46. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(8):912–30.
47. Pijnenburg MW. The role of FeNO in predicting asthma. *Front Pediatr.* 2019; 7:41. doi: 10.3389/fped.2019.00041.
48. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Longitudinal relationship between sputum eosinophils and exhaled nitric oxide in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(3):400-2.
49. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6):1130–6.
50. Harnan SE, Tappenden P, Essat M, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: A systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and Nobreath. *Health Technol Assess (Rockv)* 2015; 19(82):1-330.
51. Sayão LB, Britto MCA De, Burity E, et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic tool for wheezing in preschool children: A diagnostic accuracy study. *Respir Med* 2016; 113:15-21.

52. Lee YJ, Fujisawa T, Kim CK. Biomarkers for recurrent wheezing and asthma in preschool children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11(1):16-28.
53. Ferraro V, Carraro S, Bozzetto S, Zanconato S, Baraldi E. Exhaled biomarkers in childhood asthma: old and new approaches. *Asthma Res Pract.* 2018; 4:9. doi: 10.1186/s40733-018-0045-6.
54. Popov TA, Kralimarkova TZ, Labor M, Plavec D. The added value of exhaled breath temperature in respiratory medicine. *J. Breath Res.* 2017; 11(3):034001. doi: 10.1088/1752-7163/aa7801.
55. Hamill L, Ferris K, Kapande K, et al. Exhaled breath temperature measurement and asthma control in children prescribed inhaled corticosteroids: A cross sectional study. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(1):13–21.
56. Logie KM, Kusel MMH, Sly PD, Hall GL. Exhaled breath temperature in healthy children is influenced by room temperature and lung volume. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(11):1062–8.
57. Popov TA, Dunev S, Kralimarkova TZ, Kraeva S, DuBuske LM. Evaluation of a simple, potentially individual device for exhaled breath temperature measurement. *Respir Med* 2007; 101(10):2044–50.
58. Wojsyk-Banaszak I, Mikoś M, Szczepankiewicz A, et al. Evaluation of exhaled breath temperature (EBT) as a marker and predictor of asthma exacerbation in children and adolescents. *J Asthma* 2017; 54(7):699–705.
59. Davis MD, Montpetit AJ. Exhaled Breath Condensate: An Update. *Immunol. Allergy Clin North Am* 2018; 38(4):667-78.
60. Bannier M, Rosias P, Jöbsis Q, Dompeling E. Exhaled Breath Condensate in Childhood Asthma: A Review and Current Perspective. *Front Pediatr.* 2019; 7:150. doi: 10.3389/fped.2019.00150.
61. Navratil M, Plavec D, Erceg D, Bulat Lokas S, Živković J, Turkalj M. Urates in exhaled breath condensate as a biomarker of control in childhood asthma. *J Asthma* 2015; 52(5):437–46.
62. Maloča Vuljanko I, Turkalj M, Nogalo B, Bulat Lokas S, Plavec D. Diagnostic value of a pattern of exhaled breath condensate biomarkers in asthmatic children. *Allergol Immunopathol* 2017; 45(1):2–10.

63. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity: ATS Workshop on Lung Volume Measurements Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995; 8(3):492–506.
64. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8(3):483-91.
65. Gern JE, Calatroni A, Jaffee KF, et al. Patterns of immune development in urban preschoolers with recurrent wheeze and/or atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(3):836-44.e7.
66. Ducharme FM, Jensen ME, Mendelson MJ, et al. Asthma Flare-up Diary for Young Children to monitor the severity of exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(3):744-9.e6.
67. Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M, Larsson K. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir. Med.* 2013; 107(10):1481–90.
68. Savenije OEM, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(2):325–31.
69. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: An international Delphi study. *Qual Life Res* 2010; 19(4):539–49.
70. Epstein J, Santo RM, Guillemin F. A review of guidelines for cross-cultural adaptation of questionnaires could not bring out a consensus. *J Clin Epidemiol* 2015; 68(4):435–41.
71. Ohta K, Jean Bousquet P, Akiyama K, et al. Visual analog scale as a predictor of GINA-defined asthma control. The SACRA study in Japan. *J Asthma* 2013; 50(5):514–21.
72. Cantor AB. Sample-size calculations for Cohen’s kappa. *Psychol Methods* 1996; 1(2): 150–3.

73. Vilozni D, Barak A, Efrati O, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and “asthmatic” preschool children. *Chest* 2005; 128(3):1146–55.
74. Dencker M, Malmberg LP, Valind S, et al. Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2-11 years. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006; 26(4):247–50.
75. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40(6):1324–43.
76. Antus B, Horvath I, Barta I. Assessment of exhaled nitric oxide by a new hand-held device. *Assessment of exhaled nitric oxide by a new hand-held device. Respir Med.* 2010;104(9):1377-1380. doi:10.1016/j.rmed.2010.06.005.
77. Jeppegaard M, Veidal S, Sverrild A, Backer V, Porsbjerg C. Validation of ATS clinical practice guideline cut-points for FeNO in asthma. *Respir Med* 2018; 144:22-9.
78. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, et al. Exhaled breath condensate: Methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26(3):523–48.
79. Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, et al. A European Respiratory Society technical standard: Exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J* 2017; 49(4):1600965. doi: 10.1183/13993003.00965-2016.
80. Leiria-Pinto P, Marques J, Finelli E, Alves C, Alves M, Trincão D, Pinto N, Carreiro-Martins P, Papoila AL, Neuparth N. Cross-cultural validation of the Portuguese from Portugal version of the test for respiratory and asthma control in kids questionnaire. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020 Nov 12. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.174. Epub ahead of print.
81. Hamelmann E, von Mutius E, Bush A, Szeffler SJ. Addressing the risk domain in the long-term management of pediatric asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31(3): 233–42.

82. Voorend-Van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, De Jongste JC, Pijnenburg MW. Asthma control questionnaires in the management of asthma in children: A review. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50(2):202–8.
83. Wewers ME, Lowe NK. Wewers\_et\_al-1990-Research\_in\_Nursing\_&\_Health. *Resarch Nurs Heal* 1990; 13:227–36.
84. Leiria-Pinto P, Carreiro-Martins P, Peralta I, Marques J, Finelli E, Alves C, Belo J, Alves M, Papoila AL, Neuparth N. Factors associated with asthma control in 121 preschool children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020 Jul 21:0. doi: 10.18176/jiaci.0630. Epub ahead of print.
85. Bonner K, Roberts G. Does allergy explain why some children have severe asthma? *Clin Exp Allergy* 2018; 48(12):1594–605.
86. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(6):1608-1618.e12.
87. Mahut B, Trinquart L, Delclaux C. Influence of age on the risk of severe exacerbation and asthma control in childhood. *J Asthma* 2011; 48(1):65–8.
88. Hernandez-Pacheco N, Pino-Yanes M, Flores C. Genomic predictors of asthma phenotypes and treatment response. *Front Pediatr*. 2019; 7:6. doi: 10.3389/fped.2019.00006.
89. Vijverberg SJH, Farzan N, Slob EMA, Neerincx AH, Maitland-van der Zee AH. Treatment response heterogeneity in asthma: the role of genetic variation. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(1):55–65.
90. Ngahane BHM, Pefura-Yone EW, Mama M, et al. Evaluation of factors affecting adherence to asthma controller therapy in chest clinics in a sub-Saharan African setting: A cross-sectional study. *Afr Health Sci* 2016 ; 16(1):194–200.
91. Lee MS, Kao JK, Lee CH, et al. Correlations between pulmonary function and childhood asthma control test results in 5-11-year-old children with asthma. *Pediatr Neonatol* 2014; 55(3):218-24.
92. Heijkenskjöld Rentzhog C, Janson C, Berglund L, et al. Overall and peripheral lung function assessment by spirometry and forced oscillation technique in relation to asthma diagnosis and control. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(12):1546–54.

93. Ferrer Galván M, Javier Alvarez Gutiérrez F, Romero Falcón A, Romero Romero B, Sáez A, Medina Gallardo JF. Is the bronchodilator test an useful tool to measure asthma control? *Respir Med* 2017; 126:26–31.
94. Quanjer PH, Ruppel GL, Langhammer A, et al. Bronchodilator Response in FVC Is Larger and More Relevant Than in FEV1 in Severe Airflow Obstruction. *Chest* 2017; 151(5):1088–98.
95. Carraro S, Folesani G, Corradi M, Zanconato S, Gaston B, Baraldi E. Acid-base equilibrium in exhaled breath condensate of allergic asthmatic children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2005; 60(4):476–81.
96. Fitzpatrick AM, Bacharier LB, Guilbert TW, et al. Phenotypes of Recurrent Wheezing in Preschool Children: Identification by Latent Class Analysis and Utility in Prediction of Future Exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(3):915-24.e7.
97. Grunwell JR, Nguyen KM, Bruce AC, Fitzpatrick AM. Bronchodilator Dose Responsiveness in Children and Adolescents: Clinical Features and Association with Future Asthma Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(3):953–64.
98. Oksel C, Granell R, Mahmoud O, Custovic A, Henderson AJ. Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(5):1783-90.e11.
99. Pinto PCCVRL, Peralta I, Martins P, Neuparth N. Within-occasion repeatability of Impulse oscillometry in preschool wheezing children. *Eur Respir J* 2017; 50(suppl 61):PA1325.
100. Bush A, Saglani S. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of preschool asthma. *Allergy* 2020; 75(10):2711-2.

**ANEXOS**



**ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO DAS ESCOLAS – ISAAC**



**Módulo 1**

Este questionário tem **6 páginas** (3 folhas, frente e verso). Peço que leia cada uma das questões e, para cada pergunta, faça uma cruz (X) na resposta que para si é a correcta ou escreva nos espaços destinados para o efeito. Neste questionário “o seu filho” refere-se à criança que levou o questionário da escola para casa.

1. ID da escola: \_\_\_\_\_
2. ID da criança: \_\_\_\_\_
3. O seu filho é rapaz ou rapariga? Rapaz   
Rapariga
4. Qual é a idade do seu filho?  Anos  Meses ex:  Anos  Meses
5. Qual é a data de nascimento do seu filho? ----/----/----  
Dia/Mês/Ano
6. O seu filho nasceu em Portugal? Sim   
Não
- Se a resposta for não, em que país nasceu? \_\_\_\_\_
7. Os pais nasceram em Portugal?
- |  | Mãe                      | Pai                      |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Sim  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Não  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Se a resposta for não, em que país nasceu? |                          |                          |
8. Peso actual:  Kilos  Gramas ex:  Kilos  Gramas
9. Quanto mede o seu filho: \_\_\_\_\_ centímetros (cm) ex:  cm
10. Com que idade o seu filho entrou no infantário?  Anos  Meses  
 Ex:  Anos  Meses
11. Qual o ano escolaridade completado pelos pais?
- |     | ≤ 1º ciclo<br>(4º ano)   | ensino básico<br>(9º ano) | ensino<br>secundário<br>(12º ano) | licenciatura<br>(15º ano) | mestrado<br>(17º ano)    |
|-----|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Mãe | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>          | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> |
| Pai | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/>          | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> |
12. Em que data respondeu ao questionário? ----/----/----  
Dia/Mês/Ano
13. Caso concorde, qual o seu número de telefone para futuros contactos ao longo deste estudo? Tel: \_\_\_\_\_

**Módulo 2**

1. O seu filho já alguma vez teve pieira ou assobios (silvos) no peito? Sim   
Não

*SE RESPONDEU "NÃO" POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 7*

2. O seu filho teve pieira ou assobios (silvos) no peito nos últimos 12 meses? Sim   
Não

*SE RESPONDEU "NÃO" POR FAVOR PASSE À QUESTÃO 7*

3. Quantos ataques de pieira teve o seu filho nos últimos 12 meses? Nenhum   
1 a 3   
4 a 12   
Mais de 12

4. Com que idade é que o seu filho teve pieira ou assobios no peito pela primeira vez? Antes dos 12 meses   
Entre os 12 e 23 meses   
Entre os 2 e os 4 anos   
Com 5 anos ou mais

5. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, o seu filho acordou devido à pieira? Nunca acordou com pieira   
Menos de uma noite por semana   
Uma ou mais noites por semana

6. Nos últimos 12 meses, a pieira foi suficientemente forte para limitar a conversa a uma ou duas palavras, entre duas respirações? Sim   
Não

7. Já algum médico lhe disse que o seu filho tinha asma? Sim   
Não

8. Nos últimos 12 meses, alguma vez sentiu pieira no peito do seu filho durante ou depois de fazer exercício? Sim   
Não

9. Nos últimos 12 meses, o seu filho teve tosse seca à noite, sem ser a tosse associada à constipação ou infecção respiratória? Sim   
Não

10. Nos últimos 12 meses, o seu filho tomou Ventilan/Salbutamol para alívio da tosse e/ou pieira? Sim   
Não



**Módulo 4 (continuação)**

3. Estas lesões da pele com comichão afectaram alguma vez qualquer uma destas partes:
- |   |     |                          |
|---|-----|--------------------------|
| - Dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos | Sim | <input type="checkbox"/> |
| - Frente do tornozelo                     | Não | <input type="checkbox"/> |
| - Entre as nádegas                        |     |                          |
| - À volta do pescoço, orelhas ou olhos    |     |                          |

4. Já algum médico lhe disse que o seu filho tinha eczema?
- |  |     |                          |
|--|-----|--------------------------|
|  | Sim | <input type="checkbox"/> |
|  | Não | <input type="checkbox"/> |

**Módulo 5**

1. O seu filho teve alguma vez alergia a algum alimento?
- |  |     |                          |
|--|-----|--------------------------|
|  | Sim | <input type="checkbox"/> |
|  | Não | <input type="checkbox"/> |
2. O seu filho é actualmente alérgico a algum alimento?
- |  |     |                          |
|--|-----|--------------------------|
|  | Sim | <input type="checkbox"/> |
|  | Não | <input type="checkbox"/> |

3. Nos últimos 12 meses, quantas vezes o seu filho esteve doente com:

	<u>Nenhuma</u>	<u>1 a 3</u>	<u>4 a 6</u>	<u>Mais de 6</u>
- constipação ou infecção respiratória?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- otite?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<u>Nenhuma</u>	<u>1 (uma)</u>	<u>2 a 3</u>	<u>Mais de 3</u>
- pneumonia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. O seu filho tem alguma outra doença?
- |  |       |                          |
|--|-------|--------------------------|
|  | Sim   | <input type="checkbox"/> |
|  | Não   | <input type="checkbox"/> |
|  | Qual? | _____                    |

**Módulo 6:****Primeiros dias**

1. Quanto pesava o seu filho quando nasceu?
- |  |                 |                          |
|--|-----------------|--------------------------|
|  | Menos de 1999 g | <input type="checkbox"/> |
|  | 2000 a 2499 g   | <input type="checkbox"/> |
|  | 2500 a 3499 g   | <input type="checkbox"/> |
|  | Mais de 3500 g  | <input type="checkbox"/> |
|  | Não sei         | <input type="checkbox"/> |
2. O seu filho nasceu com quantas semanas de gestação (gravidez)?
- |  |                       |                          |
|--|-----------------------|--------------------------|
|  | Menos de 37 semanas   | <input type="checkbox"/> |
|  | Entre 37 e 42 semanas | <input type="checkbox"/> |
|  | Mais de 42 semanas    | <input type="checkbox"/> |
|  | Não sei               | <input type="checkbox"/> |
3. O seu filho tem algum irmão gémeo?
- |  |     |                          |
|--|-----|--------------------------|
|  | Sim | <input type="checkbox"/> |
|  | Não | <input type="checkbox"/> |
4. O seu filho nasceu por cesariana?
- |  |     |                          |
|--|-----|--------------------------|
|  | Sim | <input type="checkbox"/> |
|  | Não | <input type="checkbox"/> |
5. O seu filho foi amamentado?
- |  |     |                          |
|--|-----|--------------------------|
|  | Sim | <input type="checkbox"/> |
|  | Não | <input type="checkbox"/> |
5. A) Se a resposta for Sim, durante quanto tempo foi amamentado?
- |  |                  |                          |
|--|------------------|--------------------------|
|  | Menos de 4 meses | <input type="checkbox"/> |
|  | 4-6 meses        | <input type="checkbox"/> |
|  | 7-9 meses        | <input type="checkbox"/> |
|  | 10-12 meses      | <input type="checkbox"/> |
|  | Mais de um ano   | <input type="checkbox"/> |
6. O seu filho tem irmãos ou irmãs mais velhos?
- |  |     |                          |
|--|-----|--------------------------|
|  | Sim | <input type="checkbox"/> |
|  | Não | <input type="checkbox"/> |

**Doenças**

7. A mãe da criança teve alguma das seguintes doenças?  
(assinale todas as respostas aplicáveis)
- |  |                   |                          |
|--|-------------------|--------------------------|
|  | Asma              | <input type="checkbox"/> |
|  | Rinite            | <input type="checkbox"/> |
|  | Eczema            | <input type="checkbox"/> |
|  | Alergia alimentar | <input type="checkbox"/> |
8. O pai da criança teve alguma das seguintes doenças?  
(assinale todas as respostas aplicáveis)
- |  |                   |                          |
|--|-------------------|--------------------------|
|  | Asma              | <input type="checkbox"/> |
|  | Rinite            | <input type="checkbox"/> |
|  | Eczema            | <input type="checkbox"/> |
|  | Alergia alimentar | <input type="checkbox"/> |

9. Quais destes animais tem ou teve dentro de casa em contacto com a criança?

	Actualmente	Durante o primeiro ano de vida da criança
Cão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro animais com pêlo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pássaros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. A mãe da criança fuma ou fumou?

	Actualmente	Durante o primeiro ano de vida da criança	Durante a gravidez
Sim <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Presentemente, alguém fuma dentro da sua casa?

Sim   
Não

11. A) Se a resposta for Sim, quantos cigarros são fumados no total, por dia, em sua casa? (por ex., a mãe fuma 4 + o pai fuma 5 + outras pessoas fumam 3 = 12 cigarros)

Menos de 10 cigarros   
10-20 cigarros   
Mais de 20 cigarros

12. Em sua casa tem ou teve manchas de humidade nas paredes ou no tecto?

	Actualmente	Durante o primeiro ano de vida da criança
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Como descreveria o meio ambiente nos arredores da sua casa?

	Actualmente	Durante o primeiro ano de vida da criança
Rural, com grandes espaços ou com campo nas proximidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suburbano, com muitos parques ou jardins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Suburbano, com poucos parques ou jardins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Urbano, com parques e jardins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Urbano, sem parques nem jardins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. Qual o código postal da casa onde o seu filho vive?

\_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

**MUITO OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO!**

**ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO MÉDICO**



## ANEXO A

## Questionário de recrutamento

1. Número de Identificação: \_\_\_\_\_
2. Rapaz  ou Rapariga
3. Raça Causasiana  Negra  Asiática  Outra
4. Idade?  Anos  Meses ex:  Anos  Meses
5. Data de nascimento? -----/-----/----- (Dia/Mês/Ano)
6. Qual o ano escolaridade completado pelos pais?
- a. Mãe: ≤ 1º ciclo  ensino básico  ensino secundário  licenciatura  mestrado   
(4º ano) (9ºano) (12º ano) (15º ano) (17º ano)
- b. Pai: ≤ 1º ciclo  ensino básico  ensino secundário  licenciatura  mestrado
7. Data de resposta ao questionário? -----/-----/----- (Dia/Mês/Ano)
8. Número de telefone para futuros contactos ao longo do estudo? Tel: \_\_\_\_\_
9. Cumpre critérios de inclusão e não cumpre critérios de exclusão? Sim  Não
10. Autorização participação no estudo? Sim  Não
11. Assinatura do consentimento informado? Sim  Não
- Crítérios de inclusão:**
12. Tem entre 3 e 6 anos de idade? Sim  Não
13. Foi solicitado ao seu filho uma espirometria pré-escolar? Sim  Não
14. Tem diagnóstico médico de asma? Sim  Não
15. Tem diagnóstico médico de sibilância recorrente? Sim  Não
- Crítérios de exclusão:**
16. Tem alguma doença cardíaca? Sim  Não
17. Tem alguma doença metabólica? Sim  Não
18. Tem alguma doença neurológica? Sim  Não
19. Tem alguma deformação oro-facial? Sim  Não
20. Nasceu com menos de 37 semanas de gestação? Sim  Não
21. Nasceu com menos de 2500 gramas? Sim  Não
- Diagnóstico de asma**
22. Teve já alguma vez pieira ou assobios (silvos) no peito? Sim  Não
23. Teve nos últimos 12 meses pieira ou assobios (silvos) no peito? Sim  Não

## ANEXO A

24. Nos últimos 12 meses sentiu alguma vez pieira no peito durante ou depois de fazer exercício? Sim  Não
25. Nos últimos 12 meses teve pieira no peito associada à constipação ou infecção respiratória? Sim  Não  Se SIM, com febre? Sim  Não
26. Nos últimos 12 meses teve tosse seca à noite, s/ ser a tosse associada à constipação ou infecção respiratória? Sim  Não
27. Já algum médico lhe disse que o seu filho tinha asma? Sim  Não
28. Nos últimos 12 meses, tomou Ventilan / Salbutamol para alívio da tosse e/ou pieira? Sim  Não
29. Tomou diariamente algum medicamento últimos 3 meses, últimas 4 semanas
- corticoide inalado brônquico (CI)? Sim  Não  Sim  Não   
i. Se Sim, qual o nome e a dose diária: \_\_\_\_\_
  - associação CI e BD longa acção? Sim  Não  Sim  Não   
i. Se Sim, qual a dose diária: \_\_\_\_\_
  - montelucaste/singulair? Sim  Não  Sim  Não

**Critérios de remarcação da avaliação funcional respiratória:**

30. Teve alguma infecção respiratória nas últimas 2 semanas? Sim  Não
31. Respeitou a suspensão da medicação nas últimas horas? Sim  Não
- $\beta$ 2-agonistas curta-acção inalado e oral (< 8 horas) Sim  Não  NA
  - $\beta$ 2-agonistas longa acção (< 48 horas) Sim  Não  NA
  - teofilinas e antagonistas leucotrienos (< 24 horas) Sim  Não  NA
  - anti-colinérgicos curta acção (< 8 horas) Sim  Não  NA
32. Respeitou as condições para realização dos exames respiratórios? Sim  Não
- Se NÃO, qual a data de re-agendamento? ----/----/---- (Dia/Mês/Ano)
  - Se SIM, avance para avaliação alargada e comece por avaliar controlo pelos pais:
    - aplique o questionário TRACK e em seguida Escala visual analógica (0 a 10)
      - Pontuação do TRACK: \_\_\_\_\_
      - Pontuação Escala visual: \_\_\_\_\_

**Globalmente como avaliaria o controlo da asma do seu filho nas últimas 4 semanas?**



## ANEXO A

## Questionário clínico

## Asma

33. Quantos ataques (sintomas + de 24 horas) de pieira teve o seu filho nos últimos 12 meses?  
 Nenhum  1 a 3  4 a 12  Mais de 12
34. Com que idade é que teve pieira ou assobios (silvos) no peito pela primeira vez?  
 Antes dos 12 meses  Entre 12 e 23 meses  Entre 2 - 3 A  Com 4 A ou +
35. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, o seu filho acordou devido à pieira?  
 Nunca acordou c/ pieira  Menos de 1 noite por semana  1 ou + noites/ semana
36. Nos últimos 12 meses a pieira foi suficientemente forte para limitar a conversa a uma ou duas palavras, entre duas respirações? Sim  Não
37. Durante as últimas 4 semanas, o seu filho teve problemas respiratórios como pieira, tosse, ou falta de ar durante o dia, mais do que 1 x por semana e que durassem mais do que poucos minutos? Sim  Não
38. Durante as últimas 4 semanas, os problemas respiratórios como pieira, tosse, ou falta de ar, interferiram com a capacidade do seu filho brincar / correr? Sim  Não
39. Durante as últimas 4 semanas, necessitou de tratar os problemas respiratórios do seu filho (pieira, tosse, falta de ar) com medicação de alívio rápido (por ex, Ventilan®, salbutamol, Onsudil®, ou Propavente®), mais do que 1 x por semana? Sim  Não
40. Durante as últimas 4 semanas, o seu filho acordou durante a noite devido aos problemas respiratórios do seu filho (pieira, tosse, falta de ar)? Sim  Não
41. Durante as últimas 4 semanas, o seu filho tem tomado diariamente alguma medicação para o controlo da asma? Não  Sim  < 50%  ≥ 50 e < 75 %  ≥ 75%
42. Durante os últimos 12 meses, o seu filho teve crises graves em que precisou de tomar corticóides orais (prednisolona, deflazacort, betametasona, Celestone®, Rosilan®)?  
 Nunca  Uma vez  Duas vezes  Três vezes  4 ou mais vezes
43. Durante os últimos 12 meses, com que frequência o seu filho precisou de cuidados médicos não programados devido à asma:
- a. Consultas médicas 0 vezes  1 vez  2 vezes  3 vezes  ≥ 4 vezes
- b. Idas S. Urgência 0 vezes  1 vez  2 vezes  3 vezes  ≥ 4 vezes
- c. Internamentos 0 vezes  1 vez  2 vezes  3 vezes  ≥ 4 vezes
44. Globalmente como avaliaria o controlo da asma, nas últimas 4 semanas (médico)?
- a. Pontuação Escala visual: \_\_\_\_\_

Muito bom

Muito mau



## ANEXO A

## Rinite

45. Nos últimos 12 meses, teve crises de espirros, corrimento nasal, ou nariz entupido quando NÃO ESTÁ constipado ou com gripe? Sim  Não   
**Se respondeu “NÃO” por favor passe à questão 47**
46. Nos últimos 12 meses esses problemas foram acompanhados por olhos lacrimejantes e comichão? Sim  Não
47. Nos últimos 12 meses esse problema do nariz afectou as actividades diárias do seu filho?  
 Nada  Um pouco  Mais ou menos  Muito
48. Já algum médico lhe disse que o seu filho tinha rinite? Sim  Não

## Eczema

49. Nos últimos 12 meses o seu filho teve alterações da pele c/ comichão? Sim  Não
50. Essas lesões da pele com comichão afectaram alguma vez qualquer uma destas partes:  
 a. Dobras dos joelhos, atrás dos joelhos, frente do tornozelo, entre as nádegas, à volta do pescoço, orelhas ou olhos Sim  Não
51. Com que idade estas lesões da pele ocorreram pela 1ª vez?  
 Antes dos 12 meses  Entre 12 - 23 meses  Entre 2 e 3 A  Com 4 A ou +
52. Já algum médico lhe disse que o seu filho tinha eczema? Sim  Não
53. O seu filho teve alguma vez alergia a algum alimento? Sim  Não
54. O seu filho é actualmente alérgico a algum alimento? Sim  Não   
 a. Se Sim, quais os alimentos implicados? \_\_\_\_\_

## Atopia

55. Testes cutâneos inalantes: Positivos  Negativos  Inconclusivo  Não realizado   
 a. Se positivos, indique as positivities: Ácaros  Pólenes  Epitélios  Fungos
56. IgE específicas inalantes: Positivos  Negativos  Inconclusivos  Não realizado   
 a. Se positivos, indique as positivities: Ácaros  Pólenes  Epitélios  Fungos
57. Testes cutâneos e/ou IgE Específicas para alimentos:  
 Positivos  Negativos  Inconclusivos  Não realizados   
 a. Se positivos, indique positivities: Clara  Ovo  Leite  Outros

## Antecedentes Pessoais

58. Peso do seu filho quando nasceu? \_\_\_\_\_ 2500 a 3500 g  > 3500 g
59. O seu filho nasceu c/ quantas semanas gestação? \_\_\_\_\_ Entre 37 e 42 S  > 42 S

## ANEXO A

60. O seu filho tem algum irmão gémeo? Sim  Não
61. O seu filho nasceu por cesariana? Sim  Não
62. O seu filho foi amamentado? Sim  Não
- a. Se Sim, qto tempo? < 4 meses  4-6 meses  7-9 meses  10-12 meses  > 1A
63. O seu filho tem irmãos ou irmãs mais velhos? Sim  Não
- Antecedentes familiares** (assinale todas as respostas aplicáveis)
64. Mãe teve alguma destas doenças? Asma  Rinite  Eczema  Alergia alimentar
65. Pai teve alguma destas doenças? Asma  Rinite  Eczema  Alergia alimentar
- Casa e Ambiente** (assinale todas as respostas aplicáveis)
66. Quais destes animais tem ou teve dentro de casa em contacto com a criança?  
Cão  Gato  Pássaros  outros
67. A mãe fuma/ fumou? Actual/  No 1º ano de vida da criança  Na gravidez
68. Presentemente, alguém fuma dentro da sua casa? Sim  Não
- Se a resposta foi Sim, quantos cigarros são fumados no total, por dia, em sua casa?  
Menos de 10  entre 10 a 20  Mais de 20
69. Em sua casa tem ou teve manchas de humidade nas paredes ou tecto?  
a. Actualmente Sim  Não  b. No 1º ano de vida Sim  Não
70. Como descreveria o meio ambiente nos arredores da sua casa?  
Rural, c/ gdes espaços ou c/ campo nas proximidades   
Suburbano, c/ mtos parques/ jardins  Suburbano, c/ pcos parques/ jardins   
Urbano, sem parques nem jardins
71. Qual o código postal da casa onde o seu filho vive? \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_
- 72. Avaliação médica do controlo da asma, nas últimas 4 semanas:**  
Controlada  Parcialmente Controlada  Não Controlada
73. Conseguiu realizar c/ sucesso a OI, espirometria c/ BD e o X-Halo? Sim  Não
74. Qual o resultado do X-Halo? \_\_\_\_\_
75. Qual a temperatura auricular? \_\_\_\_\_
76. Aceita realizar a recolha do condensado ar exalado? Sim  Não
77. Qual a data de agendamento do exame na FCML? \_\_\_\_\_



**ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO TRACK**



### TRACK® – Teste para avaliação do Controlo Respiratório e da Asma em Crianças

#### Quem deve utilizar o TRACK?

Este teste simples pode ajudar a determinar se os problemas respiratórios da sua criança não estão controlados.

O teste foi elaborado para crianças:

- com idade até 5 anos e
- que tenham tido 2 ou mais episódios de pieira, falta de ar, ou tosse durante mais de 24 horas e
- a quem tenham sido previamente prescritos medicamentos broncodilatadores, também conhecidos como medicamentos de alívio rápido (por exemplo, salbutamol, Ventilan®, Onsudil®, ou Propavente®), para problemas respiratórios ou a quem tenha sido diagnosticada asma.

**Para  
crianças  
com  
idade até  
5 anos**

#### Como responder ao questionário “TRACK”

**Passo 1:** Assinale com uma cruz o quadrado por baixo de cada uma das respostas seleccionadas por si.

**Passo 2:** Escreva o número da sua resposta no quadrado de pontuação apresentado à direita de cada pergunta.

**Passo 3:** Some os números dos quadrados de pontuação para obter a pontuação total da sua criança.

**Passo 4:** Entregue o teste ao médico da sua criança para falarem sobre a pontuação total do TRACK.

		Pontuação																
<b>1</b>	Durante as <u>últimas 4 semanas</u> , com que frequência a sua criança foi incomodada por problemas respiratórios como pieira, tosse, ou falta de ar?																	
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td><u>1 vez.</u></td> <td><u>2 ou 3 vezes.</u></td> <td><u>4 ou mais vezes.</u></td> </tr> <tr> <td>Nunca</td> <td>todas as semanas</td> <td>por semana</td> <td>por semana</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 20</td> <td><input type="checkbox"/> 15</td> <td><input type="checkbox"/> 10</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 15</td> <td><input type="checkbox"/> 10</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> </tr> </table>		<u>1 vez.</u>	<u>2 ou 3 vezes.</u>	<u>4 ou mais vezes.</u>	Nunca	todas as semanas	por semana	por semana	<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
	<u>1 vez.</u>	<u>2 ou 3 vezes.</u>	<u>4 ou mais vezes.</u>															
Nunca	todas as semanas	por semana	por semana															
<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5															
<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 0															
<b>2</b>	Durante as <u>últimas 4 semanas</u> , com que frequência a sua criança acordou durante a noite devido a problemas respiratórios (pieira, tosse, falta de ar)?																	
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td><u>1 vez.</u></td> <td><u>2 ou 3 vezes.</u></td> <td><u>4 ou mais vezes.</u></td> </tr> <tr> <td>Nunca</td> <td>todas as semanas</td> <td>por semana</td> <td>por semana</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 20</td> <td><input type="checkbox"/> 15</td> <td><input type="checkbox"/> 10</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 15</td> <td><input type="checkbox"/> 10</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> </tr> </table>		<u>1 vez.</u>	<u>2 ou 3 vezes.</u>	<u>4 ou mais vezes.</u>	Nunca	todas as semanas	por semana	por semana	<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
	<u>1 vez.</u>	<u>2 ou 3 vezes.</u>	<u>4 ou mais vezes.</u>															
Nunca	todas as semanas	por semana	por semana															
<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5															
<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 0															
<b>3</b>	Durante as <u>últimas 4 semanas</u> , até que ponto os problemas respiratórios da sua criança, tais como pieira, tosse, ou falta de ar, têm interferido com a capacidade de brincar, ir à escola, ou participar nas actividades habituais de uma criança da sua idade?																	
	<table border="0"> <tr> <td><u>Nada</u></td> <td><u>Ligeiramente</u></td> <td><u>Moderadamente</u></td> <td><u>Bastante</u></td> <td><u>Extremamente</u></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 20</td> <td><input type="checkbox"/> 15</td> <td><input type="checkbox"/> 10</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> </tr> </table>	<u>Nada</u>	<u>Ligeiramente</u>	<u>Moderadamente</u>	<u>Bastante</u>	<u>Extremamente</u>	<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>						
<u>Nada</u>	<u>Ligeiramente</u>	<u>Moderadamente</u>	<u>Bastante</u>	<u>Extremamente</u>														
<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 0														
<b>4</b>	Durante os <u>últimos 3 meses</u> , com que frequência precisou de tratar os problemas respiratórios da sua criança, (pieira, tosse, falta de ar) com medicação de alívio rápido, de SOS (por exemplo, Ventilan®, salbutamol, Onsudil®, ou Propavente®)?																	
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td><u>1 vez.</u></td> <td><u>2 ou 3 vezes.</u></td> <td><u>4 ou mais vezes.</u></td> </tr> <tr> <td>Nunca</td> <td>todas as semanas</td> <td>por semana</td> <td>por semana</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 20</td> <td><input type="checkbox"/> 15</td> <td><input type="checkbox"/> 10</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 15</td> <td><input type="checkbox"/> 10</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> </tr> </table>		<u>1 vez.</u>	<u>2 ou 3 vezes.</u>	<u>4 ou mais vezes.</u>	Nunca	todas as semanas	por semana	por semana	<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>
	<u>1 vez.</u>	<u>2 ou 3 vezes.</u>	<u>4 ou mais vezes.</u>															
Nunca	todas as semanas	por semana	por semana															
<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5															
<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 0															
<b>5</b>	Durante os <u>últimos 12 meses</u> , com que frequência a sua criança necessitou de tomar corticóides orais de urgência (Celestone®, prednisolona, deflazacort, betametasona, Rosilan®) para os problemas respiratórios não controlados pela outra medicação?																	
	<table border="0"> <tr> <td><u>Nunca</u></td> <td><u>1 vez.</u></td> <td><u>2 vezes.</u></td> <td><u>3 vezes.</u></td> <td><u>4 ou mais vezes.</u></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 20</td> <td><input type="checkbox"/> 15</td> <td><input type="checkbox"/> 10</td> <td><input type="checkbox"/> 5</td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> </tr> </table>	<u>Nunca</u>	<u>1 vez.</u>	<u>2 vezes.</u>	<u>3 vezes.</u>	<u>4 ou mais vezes.</u>	<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/>						
<u>Nunca</u>	<u>1 vez.</u>	<u>2 vezes.</u>	<u>3 vezes.</u>	<u>4 ou mais vezes.</u>														
<input type="checkbox"/> 20	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 0														
	<small>As marcas aqui mencionadas são marcas registadas dos seus respectivos proprietários e não são marcas registadas do grupo AstraZeneca. Os fabricantes dessas marcas não são afiliados do grupo AstraZeneca.</small>	<b>TOTAL</b>																
	<b>Por favor veja no verso a explicação do que significa a pontuação total do questionário TRACK, da sua criança</b>	<input type="checkbox"/>																

**O que significa a pontuação do TRACK da sua criança?**

Se a pontuação da sua criança for:

**Menor que 80**

**Os problemas respiratórios da sua criança podem não estar controlados.**

- Certifique-se que está a seguir as recomendações que lhe foram dadas pelo médico da sua criança
- Fale com o médico sobre as razões dos problemas respiratórios poderem não estar controlados
- Pergunte ao médico que medidas devem ser tomadas para melhorar o controlo respiratório e da asma, de forma a reduzir os sintomas diurnos e nocturnos e a necessidade de utilização de medicação de alívio rápido

Se a pontuação do seu filho for:

**80 ou mais**

**Os problemas respiratórios da sua criança parecem estar controlados.**

- Monitorize regularmente os problemas respiratórios da sua criança e fale com o médico, sobre quaisquer preocupações. Mesmo que agora a sua criança não tenha problemas respiratórios, estes podem aparecer e desaparecer a qualquer momento
- Mantenha o médico informado sobre a evolução e aconselhe-se sobre o tratamento mais adequado para ela
- Um bom controlo respiratório e da asma pode ajudar a sua criança a dormir melhor, participar nas actividades de todos os dias, e a sofrer menos crises recorrentes de problemas respiratórios

**Fale com o médico da sua criança sobre a pontuação do TRACK**

A Rede de Inovação para a Melhoria da Qualidade (QuINN) da Academia Americana de Pediatria (AAP) participou na validação desta ferramenta

**ANEXO 4 – USER AGREEMENT TRACK**



**USER AGREEMENT:****TEST FOR RESPIRATORY AND ASTHMA CONTROL IN KIDS (TRACK™)**

This User Agreement ("Agreement") is between AstraZeneca Pharmaceuticals LP ("AstraZeneca") and the party identified below as "User."

**BACKGROUND**

- A. AstraZeneca has developed a protocol commonly referred to as "TRACK" (Test for Respiratory and Asthma Control in Kids).
- B. User wishes to use TRACK in connection with the clinical or trial or study described in Schedule A (the "Study"), subject to the following terms and conditions.

**TERMS AND CONDITIONS**

- 1) **TRACK License.** User may use TRACK in connection with the Study. No other use of TRACK is permitted without AstraZeneca's express written permission, and use of TRACK in connection with other studies or protocols will require a separate agreement.
- 2) **Ownership of TRACK.** Except for the license expressly granted under this Agreement, AstraZeneca retains all intellectual property rights to TRACK, including the copyright.
- 3) **Authorized Copies of TRACK.** User may make a reasonable number of copies of TRACK for use in connection with the Study and distribute them as necessary to conduct the Study (collecting all copies afterwards), consistent with the purposes of this Agreement. Otherwise, User will not distribute copies of TRACK to third parties by sale, rental, lease, lending, or any other means. Any copies of TRACK must include the following copyright notice: "© 2008 AstraZeneca Pharmaceuticals. All Rights Reserved."
- 4) **Translations.** User may not translate TRACK without AstraZeneca's prior permission. User assigns and agrees to assign to AstraZeneca all copyright rights to any translation of TRACK prepared by User or on User's behalf. If User retains a vendor to prepare the translation, User will have the vendor execute a comparable copyright assignment consistent AstraZeneca's ownership. AstraZeneca and User will cooperate reasonably to ensure an acceptable and effective translation of TRACK. Translations are subject to AstraZeneca's review and ultimate approval prior to use.
- 5) **Publication.** User will cite the following references in any paper describing the Study: "Murphy KR, Zeiger RS, Kosinsky M, Chipps B, Mellon M, Schatz M, Lampl K, Hanlon JT, Ramachandran S. 'Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK™): A Caregiver-Completed Questionnaire for Preschool-aged Children.'" User may not reproduce TRACK, in whole or in part, in its paper without AstraZeneca's prior permission. User will notify AstraZeneca of any publication and provide AstraZeneca with 1 reprints of the paper.
- 6) **Payment.** The parties agree that use of TRACK in connection with the Study will be royalty-free.
- 7) **Disclaimer.** ASTRAZENECA MAKES NO EXPRESS OR IMPLIED WARRANTIES INCLUDING, BUT NOT LIMITED TO, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE WITH RESPECT TO TRACK. TRACK IS LICENSED "AS IS" AND THE LICENSEE WILL ASSUME THE ENTIRE RISK, AS TO THE RESULTS AND PERFORMANCE OBTAINED.
- 8) **Miscellaneous.** This Agreement represents the parties' entire agreement with respect to this subject matter and can only be amended in a writing signed by both parties.

AstraZeneca Pharmaceuticals LP:

USER: Paula Leiria Pinto

By: Reis M. Leal  
 Print Name: Inés Vidue Huédel  
 Title: Medical Affairs Manager  
 Date: 12.12.13

By: Paula Leiria Pinto  
 Print Name: Paula Leiria Pinto  
 Title: MD, MSc  
 Date: 4/12/2013

## SCHEDULE A

[NOTE: This was adapted from another similar agreement. This info may be more or less than you want. It's totally for your own housekeeping convenience, so let me know if you have suggestions.]

## USER CONTACT INFO:

Name: Paula Leiria Pinto

Company: Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central

Title: MD, MSc

Address: Rua Jacinta Marto,  
1169-045 Lisboa

Country: Portugal

E-mail: pleiriapinto@gmail.com

Phone: +351964037770

Fax: +351213126654

## SUMMARY OF THE STUDY

Study Sponsor: Own funding. No funding will be received from any company.

Study or Protocol Title: : "Validation of the cultural adaptation to Portugal of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK) questionnaire"

Identification Number, if study entered into [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) : \_\_\_\_\_

Study drugs and comparators: \_\_\_\_\_

Disease, disorder, or type of subjects: \_\_\_\_\_

Type of Studies: 1 Clinical Trial      2 Outcomes Study      3 Epidemiologic Study  
4 Observational Study