

CRISTIANE DE ABREU TONELLI RICCI

**ESCARRO INDUZIDO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE:
Taxa de Sucesso, Segurança e Tolerabilidade**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a Dr^a Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2011**

Ricci, Cristiane de Abreu Tonelli.
R491e Escarro induzido em crianças e adolescentes com asma de difícil controle [manuscrito]: Taxa de Sucesso, Segurança e Tolerabilidade. / Cristiane de Abreu Tonelli Ricci. - - Belo Horizonte: 2011. 67f.
Orientador: Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar.
Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Escarro. 2. Asma. 3. Segurança de Equipamentos. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Lasmar, Laura Maria de Lima Belizário Facury . II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WF 553

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof^a Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a Benigna Maria de Oliveira

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde -

Saúde da Criança e do Adolescente: Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde -

Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof Francisco José Pena

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Michelle Ralil da Costa (Representante Discente)

À Deus, pela minha vida.

Aos meus queridos filhos, Pedro e Mariana, pelo carinho.

Ao meu marido, Eduardo, pelo apoio.

Aos meus pais, pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste projeto.

À querida amiga e Professora Laura Maria de L.B.F. Lasmar, por todo seu apoio nas horas mais difíceis, por acreditar em meu trabalho, pelo seu otimismo, alegria e pela tamanha força dispensada ao nosso projeto. A seu esposo, filhas e irmã, que me acolheram com muito carinho em suas residências.

Ao Dr. Raimundo Fontenelle Mascarenhas, por sua disponibilidade nas leituras das lâminas, sabedoria e atenção ao nosso projeto. Pessoa fundamental e que, sem ele, não conseguiríamos alcançar nossos objetivos.

À técnica de patologia clínica Márcia Isabel Moreira, pelo incansável e fundamental trabalho, pela disponibilidade no processamento e preparação das lâminas.

À Professora Silvana Spindola de Miranda, por nos ceder o laboratório e o microscópio com luz invertida, fundamental na qualidade dos nossos exames. Meu muito obrigada!

Ao Professor Paulo Márcio Condessa Pitrez, pela sua atenção em nos responder questões importantes ao nosso trabalho.

Ao Dr. Rafael Stelmach, Dr^a Regina C. Pinto, Dr. Sérvulo Azevedo, pela atenção e disponibilidade em nos receber na Universidade de São Paulo (USP).

À bióloga da USP, Vanessa Alvarenga, pela sua atenção e gentileza em nos receber.

À bibliotecária Sônia Maria Penido de Freitas, pela sua competência, amor ao trabalho e disponibilidade no auxílio à pesquisa bibliográfica.

Aos alunos da iniciação científica, Laurinha, Guilherme, Frederico, Cássio, Meiriele, Joana. Muito obrigada pela amizade, força, disponibilidade, incentivo e apoio.

Aos meus colegas do Centro Multidisciplinar para Asma de Difícil Controle (CEMAD), pela oportunidade de estarmos juntos e compartilharmos momentos de muita alegria.

Às minhas colegas do São Vicente, pela força e carinho.

À todos os meus amigos por acreditarem no meu trabalho. Especialmente a Ingrid e Patrícia, que me ajudaram nos momentos em que necessitei.

A toda a equipe de Enfermagem dos Hospitais Bias Fortes e São Vicente, que tiveram fundamental participação na obtenção e esterilização dos materiais necessários à minha pesquisa.

Aos pacientes, pais e familiares que participaram deste estudo com tanta paciência e carinho.

Aos meus queridos filhos, Pedro e Mariana, pela paciência, amor e carinho durante os dias mais difíceis.

Ao meu marido, Eduardo, que com seu carinho e apoio sempre me deu forças para seguir em frente e acreditou no meu potencial.

Aos meus pais, que sempre estão ao meu lado, em todos os momentos.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos, pelo apoio e carinho.

À minha secretária, Eva, que cuidou da minha família e da minha casa quando precisei.

NOTA EXPLICATIVA

De acordo com as normas estabelecidas pelo Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a dissertação será apresentada sob a forma de dois artigos:

Artigo 1 (Revisão) - Artigo de revisão: Taxa de sucesso, segurança e tolerabilidade da técnica do escarro induzido em crianças e adolescentes com asma.

Artigo 2 (Original) - Escarro induzido em crianças e adolescentes com asma de difícil controle: taxa de sucesso, segurança e tolerabilidade.

No artigo original, foi realizado o mais alto número de análises, de forma a explorar ao máximo os dados obtidos. O número de tabelas e de referências apresentadas supera o preconizado pelas normas editoriais vigentes e, após discussão e recomendação dos examinadores, a versão a ser submetida à publicação conterà menor número delas.

"Aqueles que passam por nós
não vão sós, não nos deixam sós.
Deixam um pouco de si,
levam um pouco de nós."

Antoine de Saint-Exupéry.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADC	Asma de difícil controle
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BD	Broncodilatador
CAMP	<i>The Childhood Asthma Management Program</i>
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CEMAD	Centro Multidisciplinar para Asma de Difícil Controle
CINL	Corticosteroide inalatório
CTI	Centro de Terapia Intensiva
CVF	Capacidade vital forçada
DTT	Ditiotreitól
EI	Escarro induzido
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EUA	Estados Unidos da América
FEF _{25-75%}	Fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF
HC	Hospital das clínicas
LBA	Lavado broncoalveolar
ND	Não disponível
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PFE	Pico do fluxo expiratório
SpO ₂	Saturação de oxigênio
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO¹

1 ARTIGO DE REVISÃO - TAXA DE SUCESSO, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA TÉCNICA DO ESCARRO INDUZIDO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA.....	11
2 ARTIGO ORIGINAL - ESCARRO INDUZIDO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE: TAXA DE SUCESSO, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE.....	31
APÊNDICES E ANEXOS.....	52

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

1 ARTIGO DE REVISÃO - TAXA DE SUCESSO, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DA TÉCNICA DO ESCARRO INDUZIDO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA

Resumo

Objetivos: revisar os artigos relevantes sobre a técnica geral da indução do escarro, suas taxas de sucesso, segurança e tolerabilidade em crianças e adolescentes com diferentes níveis de gravidade da asma. **Fonte de dados:** foi realizada uma revisão da literatura dos últimos anos nas bases de dados Lilacs, Scielo e Medline. **Síntese dos dados:** nesta revisão foram analisados os resultados das amostras de escarro induzido de 778 crianças e adolescentes com asma. A média da taxa de sucesso encontrada foi de $76,7 \pm 9,9$ (IC 95%, 76,0-77,4%), considerando diferentes pontos de corte de contaminação por células escamosas. A viabilidade celular foi relatada em 517 amostras e encontrou-se a taxa de $59 \pm 14,9\%$ (IC 95%, 55,5-58,5%). Houve redução dos valores de VEF₁ superiores a 20% em 2,9% (IC 95%, 1,7-4,8%) e em todos os pacientes houve elevação do VEF₁ após administração de β 2-agonista de curta ação. Os efeitos indesejados foram relatados em 18,4% (IC 95%, 15,7-22,0%) dos pacientes e os mais frequentes foram gosto salgado, aperto no peito, tosse e dor de garganta. Apenas três estudos informaram que a idade e/ou a gravidade da asma influenciaram na obtenção de uma amostra adequada de escarro. A maioria dos estudos analisados utilizou o nebulizador ultrassônico de alto débito com taxa de sucesso com variação de 60 a 95%. Apenas três (25%) deles utilizaram nebulizador de baixo débito e suas taxas de sucesso ficaram compreendidas entre 62,5 e 100%. **Conclusões:** a técnica de escarro induzido é segura e bem tolerada pelos pacientes com asma e a taxa de sucesso foi em torno de 76%.

Palavras-chave: Escarro. Asma. Criança.

1 REVIEW ARTICLE - RATE OF SUCCESS, SAFETY AND TOLERABILITY OF THE INDUCED SPUTUM TECHNIQUE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ASTHMA.

Abstract

Objectives: review the relevant articles on the general technique of sputum induction, its rates, safety and tolerability in children and adolescents with different levels of asthma intensity. **Data source:** A review of literature over recent years was performed using Lilacs, Scielo and Medline databases. **Data synthesis:** In this review, results of the induced sputum samples from 778 children and adolescents with asthma were analyzed. The average success rate found was 76.7 ± 9.9 (CI 95%, 76.0-77.4%), considering different cut-off points for contamination by squamous cells. Cellular viability was reported in 517 samples and a rate of $59 \pm 14.9\%$ (CI 95%, 55.5-58.5%) was found. There was a reduction of FEV₁ values greater than 20% in 2.9% (CI 95%, 1.7-4.8%) and there was raised FEV₁ in all patients after the short acting β_2 -agonist was administered. Side effects were reported in 18.4% (CI 95%, 15.7-22.0%) of patients, and among the most frequent were a salty taste, chest tightness, coughing and a sore throat. Only three studies reported that age and/or the asthma intensity had an influence on securing an adequate sputum sample. The majority of the studies analyzed used a high output ultrasonic nebulizer with success rate varying from 60 to 95%. Only three of them (25%) used a low output nebulizer and their success rates were between 62.5 and 100%. **Conclusions:** The induction sputum technique is safe and well tolerated in patients with asthma and the success rate was around 76%.

Keywords: Sputum. Asthma. Child.

1 Introdução

A coleta de células da mucosa brônquica para a avaliação da atividade inflamatória da via aérea inicialmente era realizada por biópsia pulmonar, considerado procedimento invasivo e de risco, sendo substituída pelo lavado broncoalveolar (LBA) como alternativa menos invasiva¹. No entanto, por serem procedimentos invasivos, não podem ser aplicados repetidamente na monitorização do processo inflamatório das vias aéreas ou da resposta clínica ao tratamento, principalmente em crianças^{2,3}.

Como uma forma menos invasiva para a avaliação do processo inflamatório das vias aéreas, a técnica do escarro induzido (EI), realizada por inalação de solução salina, foi inicialmente introduzida em 1958 por Bickerman *et al.* para a investigação de câncer no pulmão⁴.

Já na década de 80 a técnica do EI demonstrou sua aplicabilidade e eficácia no diagnóstico da infecção por *Pneumocystis carinii* em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)⁵.

Entretanto, foi na década de 90, após a primeira descrição de um método padronizado e adaptado por Pin *et al.* (1992), que o número de publicações tornou-se crescente, utilizando o escarro induzido para o estudo do processo inflamatório das vias aéreas em adultos e crianças asmáticas^{6,7,8}.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, em que várias células estão envolvidas, particularmente neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfócitos, mastócitos e células epiteliais^{7,9}.

O processo inflamatório da asma pode ser avaliado por meio do EI e vários estudos têm demonstrado a eficácia e segurança da técnica, apesar das diferenças metodológicas tanto no processo de indução quanto da análise^{10,11,12}.

Para que o exame citológico do escarro possa contribuir no estudo do processo inflamatório, é necessário que uma boa amostra seja coletada. Os objetivos do presente estudo são: rever a técnica geral da indução do escarro, a taxa de sucesso, segurança e tolerabilidade em crianças e adolescentes com diferentes níveis de gravidade de asma.

1.2 Fonte dos dados

Foi realizada revisão não sistemática da literatura nos últimos 21 anos nas bases de dados Lilacs e Scielo a partir dos descritores asma, escarro, adulto, criança; e na base de dados Medline pela combinação dos descritores *sputum*, *asthma*, *adults*. Devido à importância histórica, foi incluído um artigo do ano de 1958.

Com esses descritores foram encontrados 225 resumos, mas quando foi retirado o descritor *adults* e acrescentado *child* e *adolescents*, foram encontrados apenas 25 resumos e, entre eles, apenas um estudo sobre o uso da técnica do escarro induzido em crianças e adolescentes com asma de difícil controle.

Na literatura brasileira, foram encontrados somente dois estudos sobre o uso da técnica do EI em crianças e adolescentes asmáticos.

Foram examinados inicialmente o título e os resumos de cada artigo e incluídas revisões bibliográficas e artigos originais que objetivaram descrever a técnica, a tolerabilidade, segurança e taxa de sucesso do escarro induzido em crianças e adolescentes com asma.

1.3 Técnica de indução de escarro

A técnica de indução do escarro consiste na inalação de solução salina (fisiológica ou hipertônica) por períodos variáveis de tempo e a expectoração do mesmo em um recipiente de coleta estéril e descartável^{2,6,8,10-13}. Para que o estudo citológico contribua para a avaliação do processo inflamatório, é necessário seguir determinados procedimentos, objetivando assegurar a eficácia e a segurança da técnica.

Assim, são necessários equipe capacitada, administração de broncodilatador (BD) pré-indução, monitorização da função pulmonar, nebulizador adequado, concentração da solução salina, duração da inalação, técnica da expectoração, frequência da indução, obtenção de amostra adequada e satisfatória, além do processamento adequado¹⁰.

A observação de todos esses fatores assegura a reprodutibilidade, acurácia e segurança da técnica, especialmente em crianças^{10,11}.

1.4 Local da indução e equipe

Embora a técnica de escarro induzido seja viável para avaliar a inflamação das vias aéreas de forma não invasiva, a indução e o processamento da amostra requerem técnicos bem treinados e equipamentos laboratoriais específicos¹³.

É de fundamental importância durante a indução a presença de profissionais aptos a prestar assistência em caso de broncoespasmo durante o procedimento¹⁰.

A indução do escarro requer alto grau de cooperação do paciente e é recomendável que esse procedimento seja realizado em ambiente preparado, separado das atividades de rotina e conduzido por profissional qualificado sob a supervisão de equipe médica experiente¹⁴.

As soluções salinas estéreis devem ser preparadas imediatamente. Toda medicação de emergência deve estar disponível, bem como as normas de controle de infecção e proteção da equipe devem ser consistentes com a política de infecção hospitalar do local onde está sendo realizado o procedimento^{10,14}.

Com vistas a se obter sucesso na implementação da técnica de indução, é necessária a cooperação entre os setores de Pneumologia e do Laboratório de Patologia. Um técnico e um patologista experientes asseguram o adequado processamento da amostra e boa leitura das lâminas preparadas⁵.

1.5 Monitorização da função pulmonar e administração de broncodilatador

Considerando a baixa sensibilidade do pico do fluxo expiratório (PFE), a espirometria é utilizada preferencialmente para avaliar o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e detectar sua possível redução^{1,15-22}. A espirometria deve ser realizada conforme as normas da *American Thoracic Society (ATS)*²², antes e após cada intervalo de indução, para monitorizar a segurança do procedimento.

O potencial de a indução do escarro causar broncoconstrição não deve ser subestimado. Assim, a administração de medicação broncodilatadora previamente à indução é útil na prevenção de possível broncoespasmo secundário à indução com solução salina hipertônica, além de auxiliar na obtenção de amostras mais

adequadas, sem alterar a contagem diferencial e a celularidade da amostra^{6,12,18,23}.

As causas da broncoconstrição secundárias à inalação da solução salina são discutidas, destacando-se, entre elas, a possibilidade de ativação dos mastócitos das vias aéreas e a estimulação de terminações nervosas¹⁸.

Vários protocolos têm sido utilizados descrevendo intervalos diferentes para a realização da espirometria, doses de broncodilatadores a serem administradas e pontos de corte dos valores do VEF₁ para escolha da solução salina a ser nebulizada (fisiológica ou hipertônica)^{12,18,23}.

Além de prevenir o broncoespasmo, a administração de β2-agonista de curta ação pode elevar a taxa de sucesso, o que é atribuído à broncodilatação. Esta permite que a solução salina alcance as vias aéreas mais inferiores, causando um gradiente osmótico para o movimento da água dentro do lúmen e, conseqüentemente, produzindo melhor amostra de escarro¹⁸.

1.6 Nebulizadores e solução salina

A indução do escarro era inicialmente realizada por nebulizadores a jato e o aperfeiçoamento da técnica com o emprego dos nebulizadores ultrassônicos implicou um salto de qualidade nas taxas de sucesso.

Nesta revisão bibliográfica todos os estudos utilizaram o nebulizador ultrassônico, variando-se apenas o débito e o diâmetro mediano aerodinâmico da massa. Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica o tamanho ideal das partículas gira em torno de 2 a 3 μm²⁴.

O tipo de nebulizador utilizado pode influenciar na taxa de sucesso da indução, sendo os nebulizadores ultrassônicos de alto débito os que produzem maiores volumes de escarro^{2,25}. Por outro lado, nebulizadores de baixo débito (abaixo de 1 mL/minuto) causam menos desconforto respiratório, o que pode ser mais adequado para seu emprego em crianças^{2,10}.

Entretanto, em estudo transversal envolvendo 49 pacientes com asma, que objetivou avaliar os dois tipos de nebulizadores, os pesquisadores não encontraram aumento dos efeitos adversos com o nebulizador de alto débito em relação ao de baixo débito. Observaram, ainda, melhor rendimento na obtenção

do escarro, mas não foram observadas diferenças estatisticamente significantes quanto à celularidade do escarro²⁵.

Outro fator importante é a concentração da solução salina, que varia conforme diversos protocolos. As nebulizações podem ser realizadas com concentrações crescentes (3, 4 e 5%)^{2,6,21,26,27} ou com a mesma concentração (3, 3,5 e 4,5%) durante todo o período da indução^{12,15-18,23,28-32}.

Mas, nos pacientes em exacerbação, nos que não toleram nebulizações com solução salina hipertônica e/ou apresentam valores do VEF₁ inferiores a 60%, as soluções salinas fisiológicas (0,9%) devem ser utilizadas^{14,15}.

1.7 Frequência e tempo da técnica de indução

A duração da inalação é um fator importante, pois neutrófilos e eosinófilos aparecem na amostra coletada mais precocemente e linfócitos e macrófagos mais tardiamente³³. Assim, diferentes compartimentos são amostrados e, por este motivo, a duração da inalação deve ser descrita nos estudos.

A reprodutibilidade da técnica do escarro induzido é determinada pelo intervalo de tempo entre as induções. Curto intervalo não é recomendado, pois pode afetar a reprodutibilidade desta²¹.

O intervalo de uma semana entre as induções em pacientes asmáticos é o suficiente para reduzir os fatores que acometem negativamente a reprodutibilidade do escarro²¹.

O tempo gasto na realização da técnica tem sido discutido na literatura com amplitudes variáveis de 30 segundos até o máximo de 30 minutos e intervalos de um, dois ou cinco minutos entre as induções^{15,17-19,21,23,29,33,34}. Entretanto, as normas redigidas nas diretrizes da *European Respiratory Society* recomendam que se utilize tempo acumulado de 15 a 20 minutos de nebulização¹⁰.

1.8 Amostra adequada

A obtenção de uma amostra satisfatória de escarro exige instruções adequadas ao paciente. A diferença entre limpar a garganta e provocar uma tosse profunda deve ser explicada como sendo o primeiro passo para a obtenção de uma boa amostra. Os pacientes deverão ser informados sobre a necessidade de

forçar a tosse em rápida sucessão e o estímulo verbal é necessário em todo o processo de indução^{5,19}.

A contaminação da amostra por células escamosas tem sido considerada um problema no processamento do escarro, por vários pesquisadores^{3,26}. E, para minimizá-la, os estudos relatam a necessidade de se pedir ao paciente para lavar a boca com água, assoar o nariz antes do procedimento, entre as induções e no momento da coleta, pois esses procedimentos auxiliam na redução da contaminação^{7,19,26}.

A definição de amostra adequada a partir dos citospins que estimam a contagem diferencial de células depende do ponto de corte que se considera como contaminação mínima por células escamosas¹⁸.

Desta forma, alguns autores consideram adequadas as amostras com contaminação inferior a 50% e com macrófagos^{12,18,30}. A existência de macrófagos alveolares pulmonares confirma que a amostra é procedente do trato respiratório inferior¹⁸.

Não há consenso na literatura quanto ao ponto de corte para se considerar a contagem total de células não escamosas - com valores inferiores a 20% e até 80% de contaminação^{2,15,18,19,23,26,27,29-31}.

Já quanto à viabilidade celular, há consenso na literatura de que são adequadas as amostras cujos valores são superiores a 50%^{2,17,21,23,25,31,35}.

A viabilidade celular é importante para a identificação precisa das células da via aérea. Quando esta é inferior a 50%, a reprodutibilidade da contagem de células é menor²⁶.

Preocupados com a contaminação por células escamosas, que de certa forma invalida várias amostras, os pesquisadores analisaram escarros com percentuais destas variando de 20 a 80%. A contagem percentual progressivamente mais baixa de células escamosas não demonstrou correlação com o aumento de células inflamatórias, exceto macrófagos, que se elevaram nas amostras com menos de 20% de células escamosas²¹.

Com o objetivo de padronizar a técnica da indução do escarro, uma tarefa coordenada pela *European Respiratory Society* elaborou um documento publicado em 2002 trazendo as principais recomendações para indução e processamento do escarro:

- Fornecer informações detalhadas e instruções claras ao paciente antes do procedimento;
- verificar a segurança dos equipamentos e a configuração da saída do nebulizador ultrassônico;
- realizar medida do VEF₁ pré-BD;
- administrar 200 µg de salbutamol;
- após 10 minutos, realizar a medida pós-BD do VEF₁;
- usar concentração de solução salina estéril fixa (3 ou 4,5%) ou em concentrações crescentes (3, 4 e 5%);
- iniciar a indução com intervalos de cinco minutos por tempo inferior ou igual a 20 minutos. Alternativamente, a indução pode ser conduzida com intervalos mais curtos;
- medir os valores do VEF₁ ao final de cada intervalo. Interromper a indução se houver queda do VEF₁ superior ou igual a 20%, comparado com a medida pós-BD ou presença de sintomas;
- pedir ao paciente para tossir e cuspir após cada intervalo das induções ou sempre que tiver vontade de fazê-lo¹⁰.

Como alternativa para os pacientes considerados de risco, isto é, com valores do VEF₁ pós-BD inferiores a 60% do previsto, foram inseridas algumas modificações no protocolo a fim de garantir mais segurança durante o procedimento. Para esse grupo de pacientes recomenda-se iniciar a indução com solução salina 0,9% por tempo igual ou inferior a 20 minutos. Se a amostra for insatisfatória, e dependendo dos valores do VEF₁, aumentam-se progressivamente as concentrações da solução. Se a solução salina fisiológica for suficiente para a obtenção de uma amostra satisfatória de escarro, não há necessidade de progredir para maiores concentrações¹⁰.

1.9 Processamento do escarro

A maioria dos estudos recomenda que após a coleta do escarro a amostra deva ser processada o mais rápido possível, em até duas horas, pois isto

assegura a reprodutibilidade, viabilidade e boa contagem diferencial das células inflamatórias^{2,12,15,19,23,26,30,34}.

Amostras processadas em até duas horas exigem complexa logística de laboratório. Os tempos necessários à indução e o processamento limitam o número de exames a serem realizados em um único dia, que, se não planejado, pode inviabilizar o procedimento^{2,28}.

Para entender melhor as implicações do tempo entre a coleta e o processamento na viabilidade celular, pesquisa comparou amostras que foram processadas em duas, nove e 18 horas. Os pesquisadores concluíram que as amostras podem ser processadas em até nove horas após sua coleta quando armazenadas a 4°C. Não houve alterações na contagem total de células, viabilidade ou morfologia celular²⁸.

A separação da porção da amostra de escarro para o processamento pode ser feita de duas formas; em uma delas, seleciona-se macroscopicamente (a olho nu) a porção que parece estar mais livre da contaminação de saliva. Na outra, as amostras que parecem mais homogêneas com a saliva são visualizadas e separadas por intermédio de um microscópio com luz invertida²⁶.

A utilização do método de separação da porção do escarro com uso do microscópio com luz invertida apresenta vantagens em relação à técnica com separação do *plug* a olho nu. A seleção por meio do microscópio minimiza a contaminação por células escamosas no material a ser processado e melhora a qualidade da lâmina no que diz respeito ao aumento da contagem total de células não escamosas e células viáveis²⁶. A desvantagem é a necessidade desse equipamento de alto custo nos laboratórios de pesquisa¹⁹.

1.10 Taxa de sucesso e viabilidade celular

Vários fatores contribuem para a taxa de sucesso durante a técnica de indução. A Tabela 1 traz os resultados de estudos sobre as taxas de sucesso e da viabilidade celular em crianças e adolescentes com asma.

TABELA 1 - Taxa de sucesso e viabilidade celular da técnica de indução do escarro

Autor Ano País	Desenho N Doença	Técnica	Idade (Média±DP)/ Mediana (amplitude)	Critérios para amostra adequada	Taxa de sucesso N (%)
Grootendorst et al.²³ (1999) - Holanda	Transversal 20 Asma	Nebulizador: alto fluxo Solução: 4,5% Tempo:15 min	14,9 (12-18)	Escamosas: <80% Viabilidade: 85,3% Volume: 0,5-1 g Macrófagos: ND Total de células: 500	19 (95%)
Wilson et al.¹⁷ (2000)- Inglaterra	Transversal 60 Asma	Nebulizador: alto fluxo Solução: 4,5% Tempo:30 min	10,2(8,4-11)	Escamosas:42%(26-50) Viabilidade: 50-89% Volume: ND Macrófagos: ND Total de células: 500	36 (60%)
Jones et al.¹⁸ (2001) - Austrália	Transversal 53 Asma	Nebulizador: alto fluxo Solução: 4,5% Tempo: 11 min e 30 seg	11 ± 2,0	Escamosas: <50% Viabilidade: 43% Volume: ND Macrófagos: presentes Total de células: ND	49 (92%)
Gibson et al.¹⁹ (2003) - Austrália	Transversal 146 Asma	Nebulizador: alto fluxo. Solução: 4,5% Tempo: 11 min e 30 seg	6 - 17	Escamosas:16%(3-40) Viabilidade: ND Volume: >0,5 mL Macrófagos presentes Total de células: 400	ND (78%)
Covar et al.²⁹ (2004) - EUA	Coorte 117 Asma	Nebulizador: alto fluxo. Solução: 3% Tempo: 4-12 min	11-15	Escamosas: <80% Viabilidade: ND Volume >1 mL Macrófagos: ND Total de células: ND	90 (76,9%)
Rytilä et al.²⁷ (2004)- Finlândia	Transversal 60 Asma	Nebulizador: baixo fluxo. Solução: 5% Tempo:15 min	5 6 7-10 >10	Escamosas: <80% Viabilidade: ND Volume: ND Macrófagos: ND Total de células: 400	67% (5anos) 75%(6 anos) 86%(7-10 a) 100%(acima de 10 anos)
Palomino et al.² (2005) - Brasil	Transversal 86 Asma	Nebulizador: baixo fluxo. Solução: 3,4 e 5% Tempo:30 min	6-18	Escamosas:< 80% Viabilidade: ≥ 50% Volume:>0,5 mL Macrófagos: ND Total de células: 400	68 (70,8%)
Li et al.³⁰ (2005) - Japão	Transversal 60 Asma	Nebulizador: alto fluxo. Solução: 4,5% Tempo:15 min. e 30 seg	7-17	Escamosas: <50% Viabilidade: ND Volume: ND Macrófagos: ND Total de células: 400	45 (75%)
Lex et al.¹² (2005) - Inglaterra	Transversal 38 Asma de difícil controle	Nebulizador: alto fluxo. Solução: 3,5% Tempo:20 min	6 - 16	Escamosas: <50% Viabilidade: >40% Volume: ND Macrófagos presentes Total de células: 400	28 (74%)
Drews³⁵ (2009) - Brasil	Transversal 55 Asma	Nebulizador: alto fluxo Solução: 4,5% Tempo:20 min	11 - 15	Escamosas: ≤ 20% Viabilidade: >50% Volume: ND Macrófagos: ND Total de células: 400	55 (72,4%)

Continua

Autor Ano País	Desenho N Doença	Técnica	Idade (Média±DP)/ Mediana (amplitude)	Critérios para amostra adequada	Taxa de sucesso N (%)
Vismanos et al.²⁵ (2010) Espanha	Transversal - 34 15 Asma	Nebulizador: alto fluxo baixo fluxo Solução:3,4,5% Tempo:21 min	11 (7-15)	Escamosas: < 20% Viabilidade: >60% Volume: ND Macrófagos: ND Total de células: ND	20 (69%) 5 (62,5%)
Araújo et al.³⁷ (2011) Portugal	Transversal - 34 Asma	Nebulizador: alto fluxo Solução: 4,5% Tempo: 20 min	12,8 (3,3)	Escamosas: <80% Viabilidade: 57,7% Volume: > 1 mL Macrófagos: ND Total de células: 500	43 (74%)

ND: não disponível. Dp: desvio-padrão. EUA: Estados Unidos da América

Como se pode observar, foram variáveis os critérios para se considerar uma amostra como satisfatória baseando-se no percentual de células escamosas. A taxa de sucesso ficou compreendida entre 60 e 100% e a viabilidade celular entre 40 e 89%. Na maioria dos estudos essa taxa ficou em cerca de 70%.

A partir de análise estatística dos dados da Tabela 1, os valores medianos das taxas de sucesso e da viabilidade foram de 74,7% (60-95%) e 54% (40-85,3%), respectivamente. Ressalta-se que quatro (33,3%) dos 12 estudos não descreveram a viabilidade celular.

Para melhor compreensão da variabilidade da taxa de sucesso e da viabilidade celular, é importante descreverem-se alguns estudos.

Desta forma, em estudo transversal realizado na Holanda envolvendo 20 adolescentes com asma grave e mediana de idade de 14,9 anos, os pesquisadores consideraram adequada a amostra que continha menos de 80% de células escamosas. As taxas de sucesso e de viabilidade foram 95% e de 85,3%, respectivamente²³. A análise desse estudo foi prejudicada pelo fato de os pesquisadores não relatarem os valores médios do percentual de células escamosas. E estas, em valores inferiores a 80%, são consideradas por muitos autores como elevado percentual, o que poderia justificar a taxa de sucesso de 95%.

Por sua vez, em pesquisa envolvendo crianças com asma não controlada, os autores consideraram como amostras adequadas as que apresentavam contaminação de células escamosas entre 26 e 50%. Observou-se taxa de sucesso de 60%¹⁷. Nesse estudo foi encontrada baixa taxa de sucesso, apesar do

uso de nebulizador de alto fluxo. A possível explicação para essa taxa foi o ponto de corte mais baixo (42%) para o percentual de células escamosas.

Já em pesquisa realizada na Austrália, envolvendo pacientes com as formas intermitente e persistente da asma, encontrou-se taxa de sucesso de 92%. Foram consideradas adequadas as amostras que apresentavam valores de contaminação, por células escamosas, inferiores a 50% e macrófagos alveolares¹⁸. Os autores atribuíram essa elevada taxa às diferenças das técnicas de indução, especialmente à utilização de nebulizador de débito mais elevado. Ressalta-se que os autores não discriminaram qual foi o débito do nebulizador usado, relatando apenas que foi de elevado fluxo.

Entretanto, em outro estudo australiano envolvendo crianças com as formas persistente, episódica e intermitente da asma, a contaminação mediana foi de 16% (3-40%). Os pesquisadores classificaram as amostras utilizando um sistema de escore que variou de zero a seis, em que zero referia-se à qualidade inferior e seis à boa qualidade da amostra³⁶. A taxa de sucesso dessa pesquisa foi de 78% e não houve diferenças entre os diversos níveis de gravidade da asma e a taxa de sucesso¹⁹.

Em investigação com delineamento transversal aninhada à coorte intitulada *The Childhood Asthma Management Program (CAMP)*, envolvendo crianças com as formas leve e moderada da asma, a taxa de sucesso foi de 76,9%. Esse estudo considerou amostras adequadas aquelas com contaminação por células escamosas com valores inferiores a 80%²⁹.

Já em estudo finlandês envolvendo crianças com diagnóstico recente da forma leve da asma e empregando nebulizador de baixo fluxo, os pesquisadores consideraram adequadas as amostras também com valores inferiores a 80% de células escamosas. Ao se verificar a taxa de sucesso dessa pesquisa, observou-se que ela era idade-dependente. As taxas de sucesso foram de 67, 75, 86 e 100% em crianças de cinco, seis, sete a 10 e maiores de 10 anos, respectivamente. Verificou-se também que após seis meses de tratamento a taxa de sucesso caiu para 68%²⁷. É interessante enfatizar que esse foi o único trabalho que obteve sucesso com crianças de cinco anos de idade e, ainda, que todos os pacientes foram altamente cooperativos com a técnica de indução.

Na presente revisão de literatura, foram encontrados dois estudos brasileiros. O primeiro deles, realizado na cidade de São Paulo, envolveu

pacientes com as formas leve, moderada e grave da asma e alguns pacientes em exacerbação. As amostras foram consideradas satisfatórias quando a contaminação por células escamosas era inferior a 80%². Para a indução de escarro foi utilizado nebulizador de baixo fluxo e a taxa de sucesso encontrada foi de 67%. Os autores concluíram que, mesmo nos pacientes estáveis clinicamente, houve percentual de eosinófilos superior a 2,5%, o que demonstra processo inflamatório mesmo em pacientes controlados².

É possível que a taxa de sucesso esteja mais relacionada às características individuais dos pacientes do que a fatores técnicos durante a coleta do material¹⁰.

A outra pesquisa brasileira foi realizada na cidade de Porto Alegre e objetivou comparar crianças com asma atópica, não atópica e controles sadios. Foi considerada amostra satisfatória quando a viabilidade era superior a 50% e constatavam-se no máximo 20% de células escamosas. Os autores encontraram taxa de sucesso de 72,4%³⁵. Esses resultados são consistentes com alguns estudos que usaram ponto de corte mais alto (80%)^{2,29,31}.

Nos outros estudos, nos quais as amostras foram consideradas satisfatórias quando os valores se encontravam entre 50 e 80% de células escamosas, as taxas de sucesso ficaram compreendidas entre 70 e 75%^{12,30}.

Estudo espanhol que comparou os dois tipos de nebulizadores, de baixo e alto fluxo quanto à obtenção de amostra de escarro, evidenciou que, dos pacientes que utilizaram o nebulizador de alto fluxo, em 85,3% deles obteve-se escarro, contra 53% dos que utilizaram (p=0,04) os de baixo fluxo. Entretanto, quando se levaram em consideração os critérios de amostra satisfatória com valores inferiores a 20% de células escamosas, não foram encontradas diferenças significativas nos diferentes grupos. Nas induções com nebulizadores de alto fluxo a taxa foi de 69% contra 62,5% (p=0,7) nas que utilizaram os de baixo fluxo. Os autores descreveram também que não observaram diferenças entre os diversos níveis de gravidade da asma²⁵.

O ponto de corte do percentual de células escamosas para se considerar uma amostra satisfatória, ou não, variou nos diversos estudos revisados, o que pode explicar, parcialmente, as diferentes taxas de sucesso^{2,12,17,18,23,27,29-31}.

Concluindo, a taxa de sucesso depende, em parte, do ponto de corte dos valores de contaminação por células escamosas, havendo lacunas no

conhecimento sobre a interferência da gravidade da doença, da idade dos pacientes e do fluxo do nebulizador. Entretanto, não há dúvidas de que as taxas de sucesso aumentam com a administração prévia de broncodilatadores, com a utilização de nebulizadores ultrassônicos e, possivelmente, com o nível de colaboração dos pacientes.

1.11 Tolerabilidade e segurança

Os riscos da técnica de indução do escarro são aceitáveis e não há relatos de óbitos ou hospitalizações, entretanto, é reconhecido que a indução com solução salina isotônica ou hipertônica pode provocar broncoespasmo, que é rapidamente revertido após administração de β 2-agonista de curta ação^{10,14}. Excessiva broncoconstrição, com exacerbação grave e um óbito, ocorreu após a inalação com água destilada, não devendo esta ser utilizada^{14,37}.

Uma das mais importantes contribuições que a técnica do escarro induzido trouxe para o estudo da fisiopatologia da asma é a sua segurança em relação aos outros métodos, pois é um procedimento considerado tolerável e seguro¹⁴.

De acordo com o documento redigido por especialistas da *European Respiratory Society*, o procedimento só não é seguro quando houver, durante a técnica, redução dos valores do VEF₁ ou PFE superiores ou iguais a 20% do valor pós-BD^{10,11,14}.

A Tabela 2 traz os resultados de alguns estudos com os valores médios de redução do VEF₁ e os principais efeitos indesejados em crianças e adolescentes com asma.

TABELA 2 - Segurança e tolerabilidade da técnica do escarro induzido

Autor Ano País	N Gravidade e/ou apresentação clínica da asma	% Queda do VEF₁ ou PFE	N (%) de redução doVEF₁	Sintomas clínicos	N (%)
Grootendorst et al.²³ (1999) - Holanda	20 grave	VEF ₁ < 13%	20 (100%)	ND	ND
Jones et al.¹⁸ (2001)- Austrália	53 episódica frequente; episódica infrequente; persistente	VEF ₁ > 15%	2 (4%)	Tosse Gosto salgado	2 (4%) 1 (2%)
Covar et al.²⁹ (2004) - EUA	117 leve moderada	VEF ₁ 30,4±13,1 %	9 (7,7%)	Náusea Gosto salgado Formigamento Desconforto	4 (3,4%) 2 (2%) 1 (1%) 1 (1%)
Rytilä et al.²⁷ (2004) - Finlândia	60 leve	PFE > 10%	6 (10%)	Náusea	1 (2%)
Papadopouli et al.³⁷ (2006)-Grécia	15 leve	VEF ₁ >20%	0 (0%)	ND	ND
Palomino et al.² (2005) - Brasil	86 leve moderada grave	PFE 10% entre 10 e 20% > 20%	5 (7,35%) 3 (4,4%) 2 (3%)	ND	ND
Li et al.³⁰ (2005) - Japão	60 leve moderada	VEF ₁ > 20%	0 (0%)	Gosto salgado	1 (2%)
Lex et al.¹² (2005) - Inglaterra	38 Asma de difícil controle	VEF ₁ > 20%	3 (8%)	Tosse Aperto no peito Gosto salgado Sibilância	4 (14%) 4 (14%) 10 (26%) 4 (14%)
Vismanos et al.²⁵ (2010) - Espanha	49 ocasional frequente moderada e grave	VEF ₁ > 10%	4 (8,16%)	Aperto no peito Gosto salgado Dor de garganta Sibilância	13 (27%) 28 (57%) 14 (29%) 1 (2%)
Araújo et al.³¹ (2011) - Portugal	34 NR	PFE >20%	1 (2,94%)	Tosse Dispneia Aperto no peito Sibilância	1 (3%) 4 (12%) 1 (3%) 1 (3%)

ND: não disponível.

Ao analisar os estudos da Tabela 2, infere-se que os pacientes apresentaram diferentes níveis de gravidade e formas clínicas da asma^{2,18,23,25,27,29,30,37}.

Dos 10 estudos analisados, em sete deles (70%) utilizou-se o VEF₁ para verificar a segurança da técnica para possível ocorrência de broncoespasmo^{12,18,23,25,29,30,38}.

Somente três pesquisas (30%) utilizaram o PFE como referência para avaliar a broncoconstrição durante a técnica de indução^{2,27,31}.

É importante comentar que em um dos estudos os pesquisadores utilizaram os valores do VEF₁ antes da administração do β2-agonista²³, diferentemente das outras avaliações e das recomendações da *European Respiratory Society*¹⁰. Os autores consideraram que essa abordagem é clinicamente mais relevante, pois qualquer piora nos valores do VEF₁ após o procedimento está relacionada ao VEF₁ basal real dos pacientes. Nessa pesquisa, entre os 20 pacientes, 100% apresentaram queda dos valores do VEF₁ inferiores a 13% e não houve eventos adversos²³.

Dos trabalhos que usaram o PFE para avaliar a segurança do procedimento, apenas dois deles (3%) relataram quedas superiores a 20%^{2,31}.

Por sua vez, entre os estudos que utilizaram os valores do VEF₁, a redução deste variou de 10 a 34%^{23,18,29,25,37}. Entretanto, em três (43%) deles registraram-se reduções superiores a 20%^{2,12,29}.

Em acompanhamento a 49 pacientes com as formas moderada e grave da asma, descreveu-se em 13 deles (27%) aperto no peito, em 28 (57%) gosto salgado e em 14 (29%) dor de garganta. Entretanto, apesar desses sintomas, apenas quatro (8,16%) pacientes tiveram queda do VEF₁ inferior a 20%²⁵.

Na presente revisão, reduzido número de crianças apresentou reduções superiores a 20% dos valores do VEF₁, independentemente da gravidade da asma, sendo rapidamente revertida após a administração de β2-agonista de curta ação. Em nenhum dos estudos aqui tratados foram verificados eventos adversos graves nas crianças e adolescentes que participaram da técnica de indução do escarro.

Os sintomas indesejáveis mais frequentemente apresentados foram tosse e gosto salgado na boca. Esses sintomas podem ser minimizados com administração prévia de BD de curta ação e enxague bucal entre as induções.

Em conclusão, a técnica do escarro induzido foi realizada em pacientes com vários níveis de gravidade da asma de forma segura e bem tolerada.

Referências

1. Drews AC, Escouto DC, Stein RT. The use of induced sputum to evaluate inflammation of the airways in patients with asthma. *Sci Med (Porto Alegre)*. 2006; 16(3):126-32.
2. Palomino AL, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Nunes MP, Rodrigues JC. Escarro induzido em crianças e adolescentes com asma: segurança, aplicabilidade clínica e perfil das células inflamatórias em pacientes estáveis e durante exacerbação. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81:216-24.
3. Kim CK, Koh YY, Callaway Z. The validity of induced sputum and bronchoalveolar lavage in childhood asthma. *J Asthma*. 2009; 46:105-12.
4. Bickerman HA, Sproud EE, Barach AL. An aerosol method of producing bronchial secretions in human subjects: a clinical technique for detection of lung cancer. *Dis Chest*. 1958; 33(4): 347-62.
5. Lewis J. The diagnosis of *pneumocystis carinii* pneumonia by induced sputum. *Aids Patient Care*. 1991; 5(5) 237-41.
6. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, *et al*. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*. 1992; 47(1):25-9.
7. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J*. 2002; 20(37 suppl):1s-2s.
8. Morsch ALBC, Amorim MM, Barbieri A, Santoro IL, Fernandes ALG. Influência da técnica de pressão expiratória positiva oscilante e da técnica de expiração forçada na contagem de células e quantidade do escarro induzido em portadores de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(12):1026-32.
9. Sampson AP. Eosinophils: provokers or bystanders in asthma? *Clin Exp Allergy Rev*. 2001; 1(2):73-6.
10. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanovic R, Maestrelli P, *et al*. Sputum induction. *Eur Respir J*. 2002; 20(37 suppl):3s-8s.
11. Gibson PG, Grootendorst DC, Henry RL, Pin I, Ryttila PH, Wark P, *et al*. Sputum induction in children. *Eur Respir J*. 2002; 20(37 suppl):44s-6s.
12. Lex C, Payne DNR, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, *et al*. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39(4):318-24.
13. Fireman E, Toledano B, Buchner N, Stark M, Schwarz Y. Simplified detection of eosinophils in induced sputum. *Inflamm Res*. 2011; 60(8):745-50.

14. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanovic R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J*. 2002; 20(37 suppl):9s-18s.
15. Lex C, Jenkins G, Wilson NM, Zacharasiewicz A, Erin E, Hansel TT, *et al*. Does sputum eosinophilia predict the response to systemic corticosteroids in children with difficult asthma? *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(3):298-303.
16. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, Nicholson AG, Haslam PL, Haslam PL, *et al*. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive value of noninvasive tests. *Am J Resp Crit Care Med*. 2006; 174(12):1286-91.
17. Wilson NM, Bridge P, Spavanello A, Silverman M. Induced sputum in children: feasibility, repeatability, and relation of findings to asthma severity. *Thorax*. 2000; 55:768-74.
18. Jones PD, Hankin R, Simpson J, Gibson PG, Henry RL. The tolerability, safety, and success of sputum induction and combined hypertonic saline challenge in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1146-9.
19. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H, Henry RL. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax*. 2003; 58:116-21.
20. Rodrigues JC, Cardieri JMA, Bussamra MHCF, Nakaie CMA, Almeida MB, Silva Filho LVF, *et al*. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol*. 2002; 28(Suppl 3):s207-s21.
21. Bacci E, Cianchetti S, Carnevali S, Bartoli ML, Dente FL, Di Franco A, *et al*. Induced sputum is a reproducible method to assess airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm*. 2002; 11(5):293-8.
22. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(3):1107-36.
23. Grootendorst DC, van den Bos J-W, Romeijn JJ, Veselic-Charvat M, Duiverman EJ, *et al*. Induced sputum in adolescents with severe stable asthma. Safety and relationship of cell counts and eosinophilic cationic protein to clinical severity. *Eur Respir J*. 1999; 13(3):647-53.
24. Muchão FP, Silva Filho LVR. Avanços na inaloterapia em pediatria. *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(5):367-76.
25. Vismanos Lamotte G, Moreno Galdó A, Cruz Carmona MJ, Muñoz Gall X, Gómez Olles S, Mir Messa I, *et al*. Inducción de esputo en niños: desarrollo técnico. *An Esp Pediatr*. 2010; 72(3):199-204.
26. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, Hargreave FE, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. *Eur Respir J*. 1996; 9(6):1174-80.

27. Ryttilä P, Pelkonen AS, Metso T, Nikander K, Haahtela T, Turpeinen M. Induced sputum in children with newly diagnosed mild asthma: the effect of 6 months of treatment with budesonide or disodium cromoglycate. *Allergy*. 2004; 59(8):839-44.
28. Efthimiadis A, Jayaram L, Weston S, Carruthers S, Hargreave FE. Induced sputum: time from expectoration to processing. *Eur Respir J*. 2002; 19(4):706-708.
29. Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, Silkoff PE, Sundstrom DA, Murphy J, *et al*. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(3):575-82.
30. Li AM, Tsang TWT, Chan DFY, Sung RYT, Fok TF. Induced sputum in childhood asthma. *Hong Kong Med J*. 2005; 11:289-94.
31. Araújo L, Moreira A, Palmares C, Beltrão M, Fonseca J, Delgado L. Induced sputum in children: success determinants, safety, and cell profiles. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(3):216-21.
32. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, *et al*. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(10):1077-82.
33. Gershman NH, Liu H, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Fractional analysis of sequential induced sputum samples during sputum induction: evidence that different lung compartments are sampled at different time points. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104(2 Pt 1):322-28.
34. Belda J, Hussack P, Dolovich M, Efthimiadis A, Hargreave FE. Sputum induction: effect of nebulizer output and inhalation time on cell counts and fluid-phase measures. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(11):1740-4.
35. Drews AC. Características citológicas do escarro induzido em crianças com asma atópica e não atópica no sul do Brasil (Dissertação). Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2007.
36. Cai Y, Carty K, Henry RL, Gibson PG. Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with healthy children. *Eur Respir J*. 1998; 11(4):848-53.
37. Papadopouli E, Tzanakis N, Tsoumakidou M, Kyriakoy D, Plataki M, Mantzouranis EC, *et al*. Comparison of induced sputum inflammatory profiles between childhood and adult-onset asthma. *Respir Med*. 2006; 100(8):1442-50.
38. Gibson PG. Use of induced sputum to examine airway inflammation in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102(5) S100-1.

2 ARTIGO ORIGINAL - ESCARRO INDUZIDO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE: TAXA DE SUCESSO, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE.

Resumo

Objetivo: avaliar a taxa de sucesso, a segurança e a tolerabilidade da técnica do escarro induzido em crianças e adolescentes com asma de difícil controle. **Métodos:** realizou-se estudo descritivo envolvendo 18 pacientes com diagnóstico da asma de difícil controle. A indução do escarro foi realizada através de inalações com solução salina durante quatro períodos de cinco minutos, totalizando 20 minutos e utilizando nebulizador ultrassônico Soniclear® de baixo débito. Os pacientes estáveis, com valores do VEF₁ superiores ou iguais a 60% do previsto, pós-broncodilatador, realizaram nebulizações com solução salina hipertônica a 4,5%. Os estáveis com valores do VEF₁ pós-broncodilatador inferiores a 60% do previsto realizaram a indução solução salina a 0,9%. As amostras de escarro foram processadas em até duas horas após a coleta e consideradas satisfatórias quando apresentavam contaminação por células escamosas, inferiores a 20%, viabilidade celular superior a 50% e possibilidade de leitura de pelo menos 400 células. **Resultados:** entre os pacientes, 61% eram do gênero feminino e a média de idade foi de 13,8 anos. A maioria dos pacientes completou o tempo de indução de 20 minutos. A taxa de sucesso foi de 72,2% (IC 95%; 46,4-89,3). Nenhum paciente apresentou eventos adversos graves. Apenas um (5,6%) apresentou queda do VEF₁ superior a 20%. Os pacientes relataram eventos leves, entre eles a tosse (55,6%) foi o mais comum, seguida pelo gosto salgado (11,1%) e náuseas (11,1%). **Conclusão:** a maioria dos pacientes obteve amostras adequadas, com taxa de sucesso de 72,2%. O método foi seguro e bem tolerado em crianças com asma de difícil controle. Apesar de operacionalmente apresentar elevada complexidade, a indução do escarro tem seu mérito, por ser um método não invasivo e de custo acessível para o estudo do processo inflamatório na asma.

Palavras-chave: Escarro induzido. Criança. Adolescente. Asma. Segurança.

2 ORIGINAL ARTICLE - INDUCED SPUTUM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH ASTHMA DIFFICULT TO CONTROL: SUCCESS RATE, SAFETY AND TOLERABILITY.

Abstract

Objective: evaluate the rate of success, safety and tolerability of the induced sputum technique in children and adolescents with difficult asthma. **Methods:** a descriptive study was performed involving 18 patients with difficult asthma. The sputum induction was performed through saline solution inhalations for four periods of five minutes, totaling 20 minutes and using high output Soniclear[®] ultra-sonic nebulizer. Stable patients, with FEV₁ values greater than or equal to 60% of the predict - post-bronchodilator - performed nebulizations with hypertonic 4.5% saline solution. Stable patients with post-bronchodilator FEV₁ values lower than 60% of the predict were used for the induction, with a 0.9% saline solution. The sputum samples were processed up to two hours after collection and were considered satisfactory when they showed contamination by squamous cells lower than 20%, cellular viability greater than 50% and reading possibility of at least 400 cells. **Results:** 61% of the patients were female and the average age was 13.8 years old. The majority of patients completed the induction time in 20 minutes. The success rate was 72.2% (CI 95%; 46.4 – 89.3). No patient showed any serious adverse effects. Only one (5.6%) experienced a FEV₁ fall greater than 20%. The patients reported slight side effects, such as coughing (55.6%), which was the most common, followed by 'a salty taste' (11.1%) and nausea (11.1%). **Conclusion:** The majority of patients had samples appropriate to the 72.2% success rate. The method was safe and well tolerated in children with difficult asthma. Despite having a high operational complexity, sputum induction shows it merit in being a non-invasive and reasonably priced method for the study of the inflammatory process in asthma.

Keywords: Induced sputum. Child. Adolescent. Difficult asthma. Safety.

2.1 Introdução

A maioria das crianças e adolescentes com asma tem seus sintomas controlados com doses baixas de corticosteroides inalatórios (CINL). Entretanto, estima-se que aproximadamente 5% da população geral de asmáticos e 39-55% em ambulatório de referência possam apresentar a forma denominada asma de difícil controle (ADC) e necessitam de regimes complexos de tratamento¹⁻³.

A ADC é definida na ausência de controle, apesar de doses diárias de pelo menos 800 µg de budesonida ou equivalente, associados a um β2 de longa ação e/ou antileucotrieno por no mínimo seis meses, após investigação detalhada de diagnósticos alternativos, comorbidades e adesão⁴⁻⁶.

Apesar da simplicidade dessa definição clínica, os pacientes com ADC são um grupo heterogêneo e vários fenótipos patológicos têm sido descritos, determinados pela responsividade ao esteroide, reatividade da via aérea e pelos padrões da inflamação⁶⁻⁸.

As características do processo inflamatório da asma foram anteriormente estudadas por meio da broncoscopia com lavado broncoalveolar, mas este é um método invasivo⁹.

Entre os métodos não invasivos, disponíveis atualmente para avaliar o processo inflamatório, a técnica de indução do escarro vem sendo utilizada na identificação do fenótipo inflamatório e na monitorização da resposta ao esteroide^{10,11}.

Estudos prévios envolvendo crianças e adolescentes com diferentes formas e gravidade da asma demonstraram que as taxas de sucesso da técnica do escarro induzido variaram de 60 a 100% e que o método é seguro e bem tolerado¹²⁻²².

Embora várias pesquisas tenham sido publicadas sobre a taxa de sucesso, a segurança e a tolerabilidade do método do escarro induzido, apenas uma descreveu esses aspectos na asma de difícil controle²³.

Assim, a literatura é escassa em publicações sobre o escarro induzido na ADC; e devido à complexidade e heterogeneidade da doença, é importante que mais pesquisas sejam realizadas nesse subgrupo de pacientes.

Os objetivos do presente estudo foram: verificar a taxa de sucesso, a segurança e a tolerabilidade da técnica do escarro induzido em crianças e

adolescentes com asma de difícil controle; e introduzir a técnica no ambulatório de pneumologia pediátrica.

2.2 Pacientes e métodos

2.2.1 Local, período e delineamento do estudo

O estudo foi realizado no Centro Multidisciplinar para Asma de Difícil Controle (CEMAD), pertencente ao ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital Bias Fortes, Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais, com a coleta de dados feita no ano de 2011.

Foi realizado estudo descritivo envolvendo 18 pacientes com diagnóstico de asma de difícil controle⁴⁻⁶, firmado por pneumologistas do Grupo de Pneumologia Pediátrica do HC.

2.2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo, crianças ou adolescentes com diagnóstico de asma de difícil controle⁴⁻⁶ e aptas a realizar as manobras necessárias à realização da técnica de indução de escarro e da espirometria.

2.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídas as crianças e adolescentes com diagnóstico de outras doenças respiratórias, infecções virais, bacterianas e em exacerbação.

2.2.4 Protocolo de pesquisa e conceitos operacionais

Foi elaborado um formulário padronizado para coleta de dados contendo as variáveis: sociodemográficas, história pregressa da doença, avaliação clínica geral e relacionadas à espirometria e à indução do escarro (APÊNDICE A). Os dados foram coletados pela pesquisadora a partir de entrevista com as crianças e adolescentes e os pais ou responsáveis.

2.2.4.1 Variáveis sociodemográficas

Foram assim considerados a idade à avaliação e o gênero.

2.2.4.2 Variáveis relacionadas à história pregressa

Estas foram analisadas a partir de entrevista com os responsáveis e validadas pelo prontuário médico. Foram assim consideradas a idade de início dos sintomas (expressos em meses), número de internações, exacerbações no último ano e número de internações em centro de terapia intensiva (CTI) durante a doença.

2.2.4.3 Variáveis da avaliação clínica

Foram assim consideradas a altura, o peso, a ausculta pulmonar, a saturação periférica de oxigênio e as frequências cardíaca e respiratória.

Os medicamentos utilizados foram coletados dos prontuários médicos dos pacientes.

2.2.4.4 Variáveis espirométricas

Foram considerados os parâmetros espirométricos pré e pós-administração de broncodilatador (BD). Foram verificados os valores da capacidade vital forçada (CVF), VEF_1 , PFE, a relação VEF_1/CVF e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75}).

2.2.4.5 Asma de difícil controle

O diagnóstico de asma de difícil controle foi firmado pelos pneumologistas pediátricos do HC. Foram assim diagnosticados os pacientes que estavam em acompanhamento no ambulatório por seis meses ou mais, em uso de pelo menos 800 µg de budesonida ou equivalente, associados a um BD de longa ação e/ou antileucotrieno e mantinham os sintomas crônicos ou exacerbações frequentes⁴⁻⁸.

2.2.4.6 Critérios utilizados para se considerar satisfatória uma amostra

Foram consideradas satisfatórias as amostras que apresentavam contaminação por células escamosas inferiores a 20%, viabilidade celular superior a 50% e possibilidade de leitura de pelo menos 400 células^{13,24,25}.

2.2.5 Procedimentos

2.2.5.1 Avaliação clínica

As crianças incluídas no protocolo de indução de escarro são acompanhadas pela equipe do CEMAD a partir de protocolo padronizado adaptado⁴.

2.2.5.2 Avaliação espirométrica pré-indução

A espirometria com prova broncodilatadora foi realizada nos pacientes aptos às manobras necessárias aos testes e de acordo com os critérios de reprodutibilidade e aceitabilidade da *American Thoracic Society* (ATS)²⁶. Os testes funcionais foram realizados no laboratório de pneumologia pediátrica por médico capacitado.

A prova broncodilatadora foi considerada positiva quando houve elevação de 12% do VEF₁²⁷.

A espirometria foi realizada previamente à indução, utilizando-se o espirômetro MIR Spirobank II[®](Roma, Italy). Foram registradas as medidas espirométricas pré e pós-administração de 400 µg de salbutamol^{14,28} e os valores obtidos foram expressos em porcentagem dos valores previstos, segundo as equações de Polgar & Promadhat e Knudson^{29,30}.

Os critérios adotados para se garantir uma espirometria de boa qualidade basearam-se nas normas da ATS²⁶.

2.2.5.3 Técnica de indução do escarro

Os pacientes estáveis, com valores do VEF₁ pós-BD superiores ou iguais a 60% do previsto realizaram nebulizações com solução salina hipertônica a 4,5% preparada no momento do procedimento, durante quatro períodos de cinco minutos, totalizando tempo máximo de 20 minutos de indução, conforme recomendado pela literatura^{14,28,31}.

Nos pacientes estáveis, com valores do VEF₁ pós-BD inferiores a 60% do previsto, foi utilizada para a indução solução salina a 0,9%, pelos mesmos períodos descritos^{14,31}.

A indução do escarro foi realizada de acordo com o protocolo padronizado²⁸. Apenas modificou-se o nebulizador empregado, sendo empregado o nebulizador ultrassônico Soniclear[®] (Pulmossonic), com clipe nasal, adaptado a uma traqueia com peça bucal portando válvula expiratória, débito de 0,75 a 1,25 mL/minuto e emissão de partículas menores de 4 µm de diâmetro.

As medidas do VEF₁, da saturação de oxigênio (SpO₂), das frequências respiratória e cardíaca e da ausculta pulmonar foram registradas imediatamente após cada período de nebulização²⁸. Na vigência de dispneia, sibilância ou queda do VEF₁ superior ou igual a 20% da medida pós-BD, suspendeu-se a indução e administraram-se 400 µg de salbutamol inalatório^{14,28}.

Após cada nebulização foi solicitado ao paciente que enxaguasse a boca e assoasse o nariz a fim de minimizar a contaminação do escarro por saliva e, sequencialmente tossisse e escarrasse em um frasco de boca larga estéril^{14,24,25,28}. O frasco contendo a amostra de escarro foi colocado em geladeira a 4°C até o momento do processamento, realizado até duas horas após a coleta³².

Todo o procedimento foi realizado em sala separada do exame clínico e os procedimentos de desinfecção dos equipamentos seguiram as normas da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do HC, conforme preconizado pelas diretrizes redigidas pelos *experts* da *European Respiratory Society* (ERS)²⁸. A indução foi realizada na presença da equipe médica e todo o material de urgência estava disponível em caso de possível broncoconstrição.

2.2.5.4 Processamento da amostra

O processamento do escarro seguiu as normas de segurança do laboratório central do HC-UFMG, e foi realizado por técnico experiente. A leitura das lâminas foi realizada por patologista do HC, também de grande experiência.

Para o processamento foi utilizado protocolo já estabelecido e descrito pelas diretrizes da ERS³³.

O material coletado foi colocado em uma placa de Petri[®] e selecionado usando-se pipeta de Pasteur[®] de 0,5 mL em microscópio com luz invertida. O escarro foi então transferido para um tubo Falcon[®] previamente pesado e o volume total do escarro pesado e registrado. A seguir, foram adicionados à amostra quatro vezes o peso da amostra de ditioneitol (DTT[®], Carbiochem Corp, San Diego, CA) diluído a 0,1% de água destilada e agitada por 15 minutos. Adicionou-se 1:4 de *Phosphate Buffered Saline* (PBS) do peso da porção selecionada e agitou-se delicadamente. A solução resultante foi então passada em filtro de *nylon* de 40 µm (BD FalconTM, USA) umedecido em PBS para evitar perda da amostra nas fibras do filtro. Foi colocada em tubo Falcon[®] previamente pesado e registrou-se o peso da amostra³³.

A seguir, foram pipetados 10 µL da suspensão de células filtradas e adicionados 10 µL de azul de tripan a 4% e agitado. A amostra foi colocada na câmara de Neubauer[®] e, com o auxílio de um microscópio ótico, foi feita a contagem total de células e da viabilidade celular com base na fórmula²⁵:

$$\% \text{ viabilidade} = \frac{\text{número de células vivas}}{\text{número total de células}} \times 100$$

O restante da amostra foi então centrifugado por 10 minutos e o precipitado acrescentado ao PBS até a concentração final de 1×10^6 /mL. Foram preparadas duas lâminas de citospins com 60 µL da suspensão de células e centrifugadas por seis minutos. Pelo menos quatro lâminas foram preparadas para cada paciente, sendo coradas com May-Grumwald Giensa e lidas em microscópio ótico. Foram consideradas satisfatórias apenas as lâminas com no máximo 20% de células escamosas e viabilidade igual ou superior a 50%. A contagem diferencial de células inflamatórias foi realizada por patologista

experiente e os dados documentados e registrados em formulário próprio (APÊNDICE B).

2.2.6 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o parecer nº ETIC 0449.0203.000-10 (ANEXO A). Os pacientes foram avaliados após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B).

2.2.7 Tamanho amostral

A amostra foi não probabilística e incluiu todos os pacientes acompanhados no CEMAD que preencheram os critérios de inclusão.

2.2.8 Análise estatística

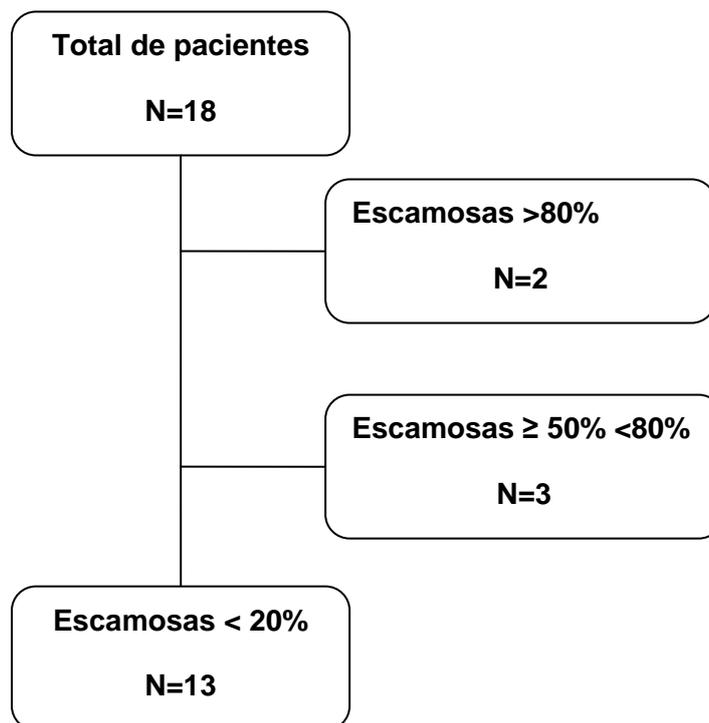
As análises descritivas foram realizadas a partir do cálculo das frequências, médias e medianas. Análises comparativas foram feitas utilizando-se os testes de t de Student, Qui-quadrado, Mann Whitney e Wilcoxon, dependendo da distribuição dos dados.

O nível de significância final foi de $p < 0,05$.

2.3 Resultados

O fluxograma da Figura 1 demonstra a seleção dos pacientes.

FIGURA 1 – Fluxograma da seleção de pacientes para o estudo



Dos 18 pacientes, dois deles (11,1%) apresentaram valores superiores a 80% de células escamosas, em três (16,6%) os percentuais de células escamosas ficaram compreendidos entre 50 e 79,9% e, portanto, foram excluídos da análise da taxa de sucesso. A amostra constituiu-se de 13 pacientes que preencheram os critérios de inclusão.

A Tabela 1 apresenta as características demográficas, clínicas e funcionais dos pacientes.

TABELA 1 - Características demográficas, clínicas e funcionais dos pacientes com asma de difícil controle (N=18)

Variáveis	N	%	Mediana (Amplitude)
Gênero feminino	11	(61)	
Idade à admissão na pesquisa			14 (6-18)
Início dos sintomas (meses)			7 (0,3-120)
Idade do diagnóstico (meses)			15 (1-168)
Nº internações último ano			0 (0-3)
Nº internações em CTI	4	(25)	
Exacerbação no último ano			3 (0-24)
Medicamentos			
Corticoide inalatório (µg)			1200 (800-2000)
Budesonida + formoterol	14	(78)	
Fluticasona + salmeterol	4	(22)	
Antileucotrieno	7	(39)	
Prednisona	6	(33,3)	
Valores espirométricos ¹			
CVF basal (% previsto)			89 (60-134)
CVF pós BD (% previsto)			89 (60-137)
VEF ₁ basal (% previsto)			81 (36-96)
VEF ₁ pós BD (% previsto)			88 (38-105)
VEF ₁ /CVF basal (%previsto)			85 (57-99)
FEF _{25-75%} basal (% previsto)			56 (16-88)
FEF _{25-75%} pós BD (% previsto)			75,5 (17-107)

CVF=capacidade vital forçada; VEF₁=volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF₂₅₋₇₅=fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF; BD=broncodilatador.

¹Valores espirométricos à admissão no ambulatório.

Observa-se que os pacientes iniciaram seus sintomas precocemente e a morbidade foi elevada nos últimos 12 meses, com média de 5,2 exacerbações, sendo que 25% da amostra necessitaram de internação em CTI durante a moléstia.

Os parâmetros espirométricos têm grande variabilidade, com valores do VEF₁ tão baixos quanto 36% do previsto, o mesmo ocorrendo com VEF₁/CVF e FEF_{25-75%}.

A Tabela 2 traz a distribuição das taxas de sucesso segundo o percentual de células escamosas.

TABELA 2 - Taxa de sucesso considerando o percentual de células escamosas e viabilidade celular superior a 50%

Variável	Escamosas < 20%			Escamosas < 80%		
	N	%	IC 95%	N	%	IC 95%
Taxa de sucesso	13	72,2	46,4 – 89,3	16	88,9	63,9 – 98,1

IC= Intervalo de confiança.

Considerando o percentual de células escamosas inferior a 20%, a taxa de sucesso encontrada foi de 72,2 (IC 95%; 46,4- 89,3%). Por sua vez, ao considerar valores inferiores a 80%, a taxa de sucesso se elevou para 88,9%.

A Tabela 3 descreve as características celulares do escarro segundo o percentual de células escamosas em dois pontos de corte, inferiores a 20% de células escamosas (n=13) e superiores a 20% de células escamosas (n=5).

TABELA 3 - Características do escarro segundo o percentual de células escamosas

Variáveis	< 20% (n=13)		20-100 % (n=5)		p
	Mediana (amplitude)	Média±DP	Mediana (amplitude)	Média ±DP	
Viabilidade %	93,5 (66,7-98,6)	90,8±2,3	66,7 (44,4-75,0)	64,8±5,3	0,004
Escamosas %	11,1 (0,3-18,7)	10,5±1,4	77,7 (50-98,6)	74,3±6,5	0,002
Neutrófilos %	59 (3-90)	45,5±9,1	56 (5-88)	47,6±17	0,9
Eosinófilos %	0,75 (0-18)	3,1±1,5	0 (0-10)	3,6 ±2,2	0,8
Macrófagos %	30,5 (7,8-88,5)	43,1±8,3	14 (0-60)	26,4±12,9	0,02
Linfócitos %	5,0 (0,75-15)	5,8±1,3	8 (0-10)	6,2±1,9	0,8
Epitélio brônquico%	1,5 (0-7,3)	2,5±0,7	20 (0-32)	15,4±5,9	0,003

DP= desvio-padrão.

Nota-se que as amostras com percentual de células escamosas inferiores a 20% apresentam valores medianos de viabilidade de 93,5%, com mínimo de 66,7%.

Não houve diferenças estatisticamente significantes para o percentual de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos.

A Tabela 4 descreve o tempo total de indução, a tolerabilidade e a segurança da técnica do escarro induzido.

TABELA 4 – Tempo, tolerabilidade e segurança da técnica de indução do escarro (N=18)

Variáveis	N	(%)	Mediana (amplitude)	Média ±DP
Tempo de indução (minutos)			20 (10-20)	18,4±1,07
Presença de tosse	10	55,6		
Sibilos	3	16,7		
Gosto salgado	2	11,1		
Náusea	2	11,1		
Total de pacientes c/ efeitos adversos	12	66,7		
Queda do VEF ₁ após a indução ¹	1	5,6	4 (0-22)	6,1±1,6

Da amostra total, 12 pacientes (66,7%) relataram algum tipo de desconforto durante a indução, porém em todos eles os efeitos indesejáveis foram leves. A maioria (66,7%) conseguiu cumprir todo o protocolo de indução, apenas em dois (11,1%) o tempo de indução foi de 10 minutos e, em quatro (22,2%), de 15 minutos.

Os valores médios de queda do VEF₁ pós-BD foram de 6,1%.

A Tabela 5 traz a comparação entre os pacientes que conseguiram e não conseguiram amostra adequada

Tabela 5 – Distribuição dos pacientes quanto aos critérios de amostra adequada.

	Amostra Adequada		valor p
	Sim (n=13)	Não (n=5)	
Masculino/Feminino	7/6	0/5	0,04
Idade ¹	14 (8-18)	12 (6-17)	0,3
VEF ₁ pré-indução(% previsto) ²	81,0 (36-96)	88,0 (80-99)	0,27

¹ Resultado expresso em mediana (amplitude).

² Resultado expresso em mediana (amplitude).

Verifica-se que o gênero masculino apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0,04$) quanto à produção de amostra adequada de escarro.

A idade dos pacientes e os valores do VEF₁ não demonstraram diferenças estatisticamente significantes.

2.4 Discussão

O presente estudo demonstrou que a taxa de sucesso do escarro induzido em crianças e adolescentes com asma de difícil controle foi de 72,2%, sendo a técnica segura e tolerável.

Esses resultados são consistentes com a literatura internacional e nacional, que demonstrou que as taxas de sucesso em pacientes pediátricos, com diferentes classificações de gravidade da asma, estão compreendidas entre 60 e 100%¹²⁻²².

Em estudo realizado na Inglaterra, com delineamento transversal, envolvendo 28 crianças e adolescentes com asma de difícil controle, utilizando nebulizador ultrassônico de elevado débito e ponto de corte de contaminação por células escamosas inferior a 50%, para se considerar a amostra adequada, os autores encontraram taxa de sucesso de 74%²³.

A taxa do presente estudo foi de 72,2%, com ponto de corte de contaminação por células escamosas inferiores a 20% para se considerar a amostra adequada. Essa taxa foi similar ao estudo inglês, a despeito de utilizarmos nebulizador ultrassônico de baixo débito.

Os pontos de corte para se considerar a amostra adequada podem, em parte, explicar as diferenças nas taxas de sucesso obtidas nas pesquisas envolvendo crianças e adolescentes com diferentes formas da asma^{12,14-17,20,21}.

Em estudo realizado na Holanda, envolvendo pacientes com a forma grave da doença, usando nebulizador ultrassônico de elevado débito e considerando como ponto de corte de contaminação por células escamosas o percentual de 80%, os autores encontraram elevada taxa de sucesso, de 95%²¹.

Entretanto, em estudo espanhol envolvendo crianças e adolescentes com a forma moderada e grave da asma, com o mesmo protocolo de indução,

nebulizador de elevado fluxo, mas com ponto de corte para contaminação de células escamosas inferiores a 20%, encontrou-se taxa de sucesso de 69%¹³.

No presente estudo, quando foi considerado o ponto de corte para contaminação por células escamosas com valores inferiores a 80%, a taxa de sucesso elevou-se para 88,9%.

Essa variabilidade metodológica de pontos de corte de contaminação por células escamosas dificulta a comparabilidade das taxas de sucesso e demonstra a necessidade de padronização dos valores máximos a serem considerados nas publicações.

Alguns autores discutem que quando se considera amostras com valores de contaminação por células escamosas inferiores a 20% e viabilidade celular superior ou igual a 60%, os resultados das taxas de sucesso são inferiores¹³.

Entretanto, no estudo realizado em Porto Alegre em 55 crianças com as formas atópica e não atópica da asma e controles sadios, utilizou-se como ponto de corte de contaminação por células escamosas valores inferiores a 20% e os pesquisadores encontraram taxa de sucesso de 72,4%¹⁵.

A contaminação por células escamosas dificulta a visualização de outras células e tem-se recomendado que a amostra seja adequada quando os valores de contaminação por células escamosas forem inferiores a 20%^{24,34,35}, viabilidade superior a 50%^{24,34} e a possibilidade de analisar pelo menos 400 células^{24,28,34}.

Além dos pontos de corte de contaminação por células escamosas, outros fatores podem interferir nas taxas de sucesso. A literatura tem descrito o débito do nebulizador, a idade do paciente e a gravidade da asma.

Em pesquisa que objetivou analisar a influência do débito do nebulizador sobre a taxa de sucesso, não foram encontradas diferenças estatisticamente ($p=0,7$) significantes entre os de baixo e elevado débito, concluindo-se que os de elevado débito podem ser desconfortáveis para crianças¹³.

Na presente investigação, foi utilizado um nebulizador ultrassônico de baixo débito e a taxa de sucesso foi similar às de pesquisas realizadas com nebulizadores de alto débito.

A literatura não é consensual quanto à influência do débito do nebulizador na taxa de sucesso^{14,13,28}. Mas não há dúvidas quanto ao nebulizador a ser usado, que deve ser ultrassônico^{10-13,15-21,23,24,28,31,34}.

A introdução desse nebulizador foi considerada um marco histórico na técnica de indução do escarro, substituindo os nebulizadores a jato. Essa modificação elevou as taxas de sucesso da indução^{20,36}.

Já a influência da idade foi analisada em pacientes com ADC. Para os que conseguiram adequada amostra, a mediana de idade foi de 13 anos; e para os que não conseguiram, a mediana foi de 10 anos, com diferença estatisticamente ($p=0,01$) significativa²³.

Outros autores analisaram a influência da faixa etária e evidenciaram que a taxa de sucesso aumentou com a elevação da idade, sendo que nas crianças com cinco anos a taxa foi de 67% e nos pacientes acima de 10 anos de 100%²².

No presente estudo não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes ($p=0,3$) em relação à idade entre os grupos que conseguiram (mediana de idade de 14 anos) ou não (mediana de idade de 12 anos) amostra adequada. A possível explicação seria a homogeneidade dos nossos pacientes quanto à faixa etária e ao reduzido número da amostra.

Entretanto, outros pesquisadores não encontraram diferenças quanto à idade, como na pesquisa que acompanhou 60 crianças com asma controlada, na qual as faixas etárias que conseguiram ou não amostra adequada foram muito homogêneas, com mediana de 10,1 e 9,6 e anos; respectivamente¹².

Achado inesperado no presente estudo foram as diferenças estatisticamente significantes entre o gênero masculino (0,04) e o feminino. Não foi possível encontrar na literatura estudo com este resultado. É pertinente a análise crítica quanto às diferenças encontradas, pois o tamanho da amostra é pequeno.

A mediana da taxa da viabilidade celular dos pacientes que apresentaram amostra adequada foi de 93,5% e dos que não apresentaram foi de 66,7%, com diferenças estatisticamente significantes ($p=0,004$), não sendo possível encontrar a explicação para essa diferença, já que foi utilizado o mesmo protocolo. Entretanto, apesar dessas diferenças, as taxas medianas foram superiores a 50%.

Esses valores estão compreendidos entre as taxas de 40 a 85,3%, descritas na literatura^{12-14,16,20,21,23,25}. Mas muitos pesquisadores não descreveram o percentual da viabilidade^{18,19,22,17}. Esta depende do tempo entre a coleta e o processamento e torna o método mais reprodutível³². Entretanto, em estudo que

comparou o processamento entre duas e nove horas não houve diferenças estatisticamente significantes na viabilidade e na celularidade³².

As diretrizes redigidas pelos especialistas da ERS recomendam o processamento do escarro, o tanto quanto possível, em duas horas, com vistas a obter citospins de boa qualidade³³.

Em estudo realizado em São Paulo em 86 pacientes com diferentes níveis de gravidade da asma, refere-se que o tempo de processamento de cerca de 60 a 90 minutos além do tempo de indução para produção do escarro limita o número de exames a serem analisados em um único dia. A disponibilidade de tempo e de pessoal especializado é fator a ser considerado quando se pretende a implantação dessa técnica como rotineira¹⁴.

Em relação à gravidade, alguns trabalhos não constataram diferenças entre esta e a taxa de sucesso^{12,13,23}. Alguns reportam que a taxa de sucesso é inferior em pacientes após tratamento²².

É possível que a taxa de sucesso esteja mais relacionada às características individuais dos pacientes do que a fatores relacionados à técnica durante a indução²⁸. Ademais, a taxa também pode estar relacionada ao grau de cooperação e compreensão do paciente sobre a técnica de indução³¹.

Se a literatura diverge quanto à interferência da idade, gravidade, débito do nebulizador e percentual de células escamosas na taxa de sucesso, não há dúvidas em relação à administração de BD previamente à indução.

Em trabalho no qual se compararam as taxas de sucesso com e sem administração de BD, estas foram de 92% no grupo que utilizou BD contra 70% no grupo que não o utilizou ($p=0,03$). Pôde-se concluir que a técnica foi mais bem tolerada nos que adotaram BD²⁰.

O broncodilatador previamente às induções foi utilizado na maioria dos trabalhos^{14,23,24,25,31,34,36}.

A outra variável importante na indução é a duração da inalação, sendo necessário manter tempo constante entre as induções, com tempo cumulativo de 15 a 20 minutos total^{20,28,36}.

A necessidade de se utilizar tempo constante tem aplicabilidade clínica, pois diferentes compartimentos do trato respiratório são amostrados em diferentes tempos de indução. As vias aéreas centrais são de amostras colhidas mais precocemente, com predomínio de neutrófilos e eosinófilos, enquanto amostras

de vias periféricas e alvéolos são amostrados mais tardiamente, com predomínio de macrófagos³⁶.

No presente estudo, o tempo médio de indução foi de 18,4±1,07 minutos e seis pacientes não completaram o protocolo de 20 minutos, apesar de tentar-se quanto possível completar os 20 minutos.

Quanto aos efeitos adversos, 12 pacientes (66,7%) relataram algum. Os mais comuns foram tosse (55,6%), gosto salgado (11,1%) e náuseas (11,1%).

É difícil a comparabilidade desses efeitos adversos com outros estudos, o que poderia ser explicado pela variabilidade individual. Mas várias pesquisas revelaram que os efeitos indesejáveis são leves, na maioria dos pacientes durante a técnica de indução do escarro^{13,16-18,20,22}.

Já quanto à segurança, nesta pesquisa apenas três (16,7%) pacientes exibiram sibilos e apenas um (5,6%) apresentou queda do VEF₁ superior a 20%.

Em estudo envolvendo pacientes com ADC houve queda do VEF₁ superior a 20% em três (8%) dos pacientes²³. Outras publicações ressaltam quedas superiores a 20%, que variaram de 2,9% a 7,7%^{14,16,18}.

Nosso estudo apresenta limitações e a mais importante delas é o reduzido número de pacientes.

Em conclusão, a obtenção de amostras adequadas para a análise da celularidade foi possível na maioria das crianças que participaram do estudo. A técnica de indução de escarro com inalação de solução salina mostrou-se método seguro e bem tolerado, mas de elevada complexidade operacional. Seu maior mérito é a possibilidade de avaliar o padrão inflamatório de forma não invasiva.

Referências

1. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, *et al*. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008; 63(8):1054-60.
2. Konradsen JR NB, Lidegran M, Pedroletti C, Grönlund H, van Hage M, Dahlen B, *et al*. Problematic severe asthma: A proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; In press.
3. Bracken M, Fleming L, Hall P, Van Stiphout N, Bossley C, Biggart E, *et al*. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child*. 2009; 94(10):780-4.

4. Lødrup Carlsen KC, Hedling G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, *et al.* Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J.* 2011; 37(2):432-40.
5. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, *et al.* Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1999; 13: 1198-1208.
6. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7:190-95.
7. Araújo ACS, Ferraz E, Borges MC, Filho JT, Vianna EO. Investigation of factors associated with difficult-to-control asthma. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(5):495-50.
8. Chipps BE, Szeffler SJ, Simons ER, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y, *et al.* Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy and Clin Immunol.* 2007; 119(5):1156-63.
9. Grootendorst DC, Sont JK, Willems LNA, Kluin-Nelemans JC, van Krieken JHJM, Veselic-Charvat M, *et al.* Comparison of inflammatory cell counts in asthma: induced sputum vs bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies. *Clin Exp Allergy.* 1997; 27(7):769-90.
10. Gibson PG, Norzila MZ, Fakes K, Simpson J, Henry RL. Pattern of airway inflammation and its determinants in children with acute severe asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28(4):261-70.
11. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J.* 2002; 20:suppl.37:1s-2s.
12. Wilson NM, Bridge P, Spavanello A, Silverman M. Induced sputum in children: feasibility, repeatability, and relation of findings to asthma severity. *Thorax.* 2000; 55:768-74.
13. Vismanos LG, Moreno GA, Cruz CMJ, Muñoz GX, Gomes OS, Mir MI, *et al.* Inducción de esputo en niños: desarrollo técnico. *Na Esp Pediatr.* 2010; 72(3): 199-204.
14. Palomino AL, Bussamra MH, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Nunes MP, Rodrigues JC. Escarro induzido em crianças e adolescentes com asma: segurança, aplicabilidade clínica e perfil das células inflamatórias em pacientes estáveis e durante exacerbação. *J Pediatr (Rio J).* 2005; 81:216-24.
15. Drews AC, Pizzichini MMM, Pizzichini E, Pereira MU, Pitrez PM, Jones MH, *et al.* Neutrophilic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children. *Allergy.* 2009; 64:1597-1601.

16. Araújo L, Moreira A, Palmares C, Beltrão M, Fonseca J, Delgado L. Induced sputum in children: success determinants, safety, and cell profiles. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(3):216-21.
17. Li AM, Tsang TWT, Chan DFY, Sung RYT, Fok TF. Induced sputum in childhood asthma. *Hong Kong Med J*. 2005; 11:289-94.
18. Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, Silkoff PE, Sundstrom DA, Murphy J, *et al*. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(3):575-82.
19. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H, Henry RL. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax*. 2003; 58:116-21.
20. Jones PD, Hankin R, Simpson J, Gibson PG, Henry RL. The tolerability, safety, and success of sputum induction and combined hypertonic saline challenge in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1146-9.
21. Grootendorst DC, van den Bos J-W, Romeijn JJ, Veselic-Charvat M, Duiverman EJ, *et al*. Induced sputum in adolescents with severe stable asthma. Safety and relationship of cell counts and eosinophilic cationic protein to clinical severity. *Eur Respir J*. 1999; 13(3):647-53.
22. Ryttilä P, Pelkonen AS, Metso T, Nikander K, Haahtela T, Turpeinen M. Induced sputum in children with newly diagnosed mild asthma: the effect of 6 months of treatment with budesonide or disodium cromoglycate. *Allergy*. 2004; 59(8):839-44.
23. Lex C, Payne DNR, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, *et al*. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39(4):318-24.
24. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, Hargreave FE, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. *Eur Respir J*. 1996; 9(6):1174-80.
25. Drews AC. Características citológicas do escarro induzido em crianças com asma atópica e não atópica no sul do Brasil (Dissertação). Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2007.
26. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(3):1107-36.
27. Global Initiative for Asthma – Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Update 2009. [Internet]. [cited Mar 2011]. Available from www.ginasthma.org

28. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanovic R, Maestrelli P, *et al.* Sterk PJ. Sputum induction. *Eur Respir J.* 2002; 20: Suppl. 37, 3s-8s.
29. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children. Philadelphia: WB Saunders; 1971. p.273.
30. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Knudson DE. Normal expiratory flow volume curve with growth and ageing. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 127:725-34.
31. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Leigh R, Djukanovic R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J.* 2002; 20(37 suppl): 9s-18s.
32. Efthimiadis A, Jayaram L, Weston S, Carruthers S, Hargreave FE. Induced sputum: time from expectoration to processing. *Eur Respir J.* 2002;19(4):706-8.
33. Efthimiadis A, Spanevello A, Hammid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, *et al.* Methods of sputum processing for cell counts, immunocytochemistry and in situ hybridization. *Eur Respir J.* 2002; 20(37 suppl):19s-23s.
34. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, *et al.* Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax.* 1992; 47(1):25-9.
35. Popov TA, Pizzichini MMM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, *et al.* Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J.* 1995; 8:559-65.
36. Gershman NH, Liu H, Wong HH, Liu JT, Fahy JV. Fractional analysis of sequential induced sputum samples during sputum induction: evidence that different lung compartments are sampled at different time points. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104(2 Pt 1):322-28.

Apêndices e Anexos

Apêndice A – Protocolo de escarro induzido



Centro Multidisciplinar para Asma de Difícil Controle
Unidade de Pneumologia Pediátrica

Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina da Universidade Federal de
 Minas Gerais

PROTOCOLO DE ESCARRO INDUZIDO

DATA:

Nome do Paciente: _____ Sexo: F M

Nome da Mãe: _____

Nome do Cuidador: _____

Endereço: _____ Telefone: () _____

<u>Dados sociodemográficos</u>	
1-Iniciais do nome: _____	INI: _____
2-Prontuário: _____	PRONT: _____
3-Número da pesquisa: _____	NPESQ: _____
4-Data de nascimento: __ __ / __ __ / __ __ __ __	DN: __ __ / __ __ / __ __ __
5-Data da avaliação: __ __ / __ __ / __ __ __ __	DAV: __ __ / __ __ / __ __

História pregressa

Idade de início sintomas (meses): _____ ID.INI: _____

Idade ao diagnóstico (meses): _____ ID.DIAG: _____

Idade ao encaminhamento (meses): _____ ID.ENC: _____

Número de internações anteriores: _____ N.INT.TOTAL: _____

Número de internações nos últimos 12 meses: _____ N. INT.ANO: _____

Diagnóstico da última internação: _____ DIAG. INTER: _____

Número de exacerbações nos últimos 12 meses: _____ N. EXA.ANO: _____

Medicamentos em uso: _____

Avaliação clínica

Altura (metros): _____

Peso (kg): _____

Ausculta: pulmonar: _____

SpO₂: _____%

FR: _____

FC: _____

FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória.Avaliação espirométrica

Parâmetros Pré-BD	Parâmetros Pós-BD
CVF: _____ L	CVF: _____ L
CVF: _____ %	CVF: _____ %
VEF ₁ : _____ L	VEF ₁ : _____ L
VEF ₁ : _____ %	VEF ₁ : _____ %
PFE: _____ L/s	PFE: _____ L/s
PFE: _____ %	PFE: _____ %
VEF ₁ /CVF _____ L	VEF ₁ /CVF _____ L
VEF ₁ /CVF _____ %	VEF ₁ /CVF: _____ %
FEF ₂₅₋₇₅ _____ L/s	FEF ₂₅₋₇₅ _____ L/s
FEF ₂₅₋₇₅ _____ %	FEF ₂₅₋₇₅ _____ %

OBS:

PARÂMETROS DA INDUÇÃO DE ESCARRO

INÍCIO DA INDUÇÃO:

Solução salina hipertônica 4,5% (10 mL) <input type="checkbox"/>					Frequência Respiratória
Solução salina fisiológica 0,9% (10mL) <input type="checkbox"/>					
	5 minutos	10 minutos	15 minutos	20 minutos	
Parâmetros					
VEF ₁ (L)					
SPO ₂ (%)					
Ausulta Pulmonar					
Tempo necessário para coleta do escarro					
Tempo em minutos					

OBS:

Apêndice B – Protocolo de escarro



Centro Multidisciplinar para Asma de Difícil Controle
Unidade de Pneumologia Pediátrica
 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

PROTOCOLO DE ESCARRO

Nome: _____

Registro: _____ Data: ___/___/___

Tipo de Coleta: Espontâneo Induzido

Coloração da Amostra:

Incolor Branco Cinza Verde Amarelo Marrom Vermelho

Aspecto:

Mucoide Purulento Misto

Amostra:

Satisfatória Insatisfatória

Peso da porção a ser processada (A): _____ mg	
Peso da suspensão de células após filtração (B): _____ mg	
Total de células (C): _____ x 10 ⁶ cels/mL	
Número absoluto de células (D): BxC _____ x 10 ⁶ céls	
Contagem Tot. céls por peso de escarro = D/A: _____ x 10 ⁶ cels/mL	
Viabilidade: _____ %	50-100

Contaminação de células escamosas: _____ %	< 20%
--	-------

Contagem Diferencial de Células		
Neutrófilos: _____ %		
Eosinófilos: _____ %	Grânulos livres: <input type="checkbox"/> Poucos <input type="checkbox"/> Mod. <input type="checkbox"/> Muitos	< 2,5
Macrófagos: _____ %		
Linfócitos: _____ %		
Epitélio Brônquico: _____ %		

OBS.:

Anexo A - Parecer ético

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0449.0.203.000-10

Interessado(a): Profa. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de novembro de 2010, o projeto de pesquisa intitulado "**Asma de difícil controle: aspectos clínicos, funcionais, radiológicos, dos marcadores inflamatórios e da qualidade de vida**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS

O seu (sua) filho (a) já faz controle no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas e tem o diagnóstico de asma de difícil controle. Ele (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa denominada: “Asma de Difícil Controle: Aspectos Clínicos, Funcionais, Radiológicos, dos Marcadores do Processo Inflamatório e da Qualidade de Vida”.

A asma de difícil controle é uma doença do pulmão que ocorre devido a uma inflamação que as crianças ou adolescentes têm, algumas vezes iniciada nos primeiros anos de vida e que causa chieira, tosse e cansaço. Ele (a) já utilizou várias bombinhas e outros medicamentos, porém não vem obtendo a melhora esperada, pois apesar do tratamento ainda tem chieira, tosse e cansaço. Isso ocorre, porque a asma de difícil controle é uma doença crônica, ou seja, é uma doença que dura por muitos anos, provavelmente a vida toda. Além de acometer os pulmões, a asma de difícil controle é uma doença que pode estar associada com outras doenças como rinite alérgica não controlada, refluxo gastroesofágico (que é o retorno do conteúdo do estômago) ou até mesmo controle inadequado do ambiente onde a criança vive bem como o uso irregular das bombinhas. Para que possamos melhorar o tratamento de seu (sua) filho (a) e de outros pacientes com asma de difícil controle, necessitamos fazer mais estudos a esse respeito.

Para entender melhor essa doença, estamos fazendo um estudo no Hospital das Clínicas da UFMG, chamado “Asma de Difícil Controle: Aspectos Clínicos, Funcionais, Radiológicos, dos Marcadores do Processo Inflamatório e da Qualidade de Vida”.

Nesse estudo serão revisados os registros médicos do seu (sua) filho (a), as tomografias computadorizadas do pulmão, já realizadas. Ele (a) fará exame médico completo e avaliação da qualidade de vida e saúde emocional através de questionários. Apenas se houver necessidade (tomografias com mais de dois anos) é que se realizarão novas tomografias. Além disso, nesse estudo ele (a) fará alguns outros exames: 1) testes de função pulmonar (que mede a capacidade respiratória) e teste de caminhada, para ver como está o condicionamento pulmonar de seu (sua) filho (a); 2) teste alérgico, para saber se a criança é alérgica; 3) pH-metria esofágica (para saber se seu filho (a) tem

retorno do conteúdo do estômago; 4) escarro induzido, que é uma avaliação do escarro da criança e é realizado com a nebulização de solução salina para facilitar a expectoração; 5) medida de óxido nítrico, que é feita através de um sopro longo em um aparelho; 6) broncoscopia (que é um exame realizado para avaliar os brônquios, e coletar células para saber melhor sobre a inflamação). Esses dois últimos exames são importantes para saber como é a inflamação da asma de difícil controle e são exames seguros. Em poucas crianças pode acontecer chieira quando fazem o escarro induzido ou após a broncoscopia, mas essa chieira é passageira com o uso de salbutamol. A broncoscopia somente será realizada se houver indicação e será realizada em ambiente hospitalar e sob a supervisão de médico capacitado a realizar a broncoscopia (broncoscopista) e o escarro induzido por fisioterapeuta respiratório capacitado a realizar o exame e sempre na presença de médico, que administrará salbutamol se houver necessidade.

Existe uma chance pequena de reação alérgica durante o teste alérgico, que geralmente é leve e desaparece com tratamento, porém este exame será também realizado em ambiente adequado com todo material necessário para melhor controle da reação alérgica.

O Sr (a) receberá todos os esclarecimentos necessários para entender tudo o que faremos e, se você concordar que seu filho (a) participe deste estudo, nós realizaremos esses exames e pediremos ao Sr (a) a colaboração para nos fornecer outras informações necessárias para esta pesquisa. Toda e qualquer informação lhe será prestada antes e durante o curso da pesquisa.

O Sr (a) e seu (a) filho (a) têm todo o direito de não participar ou desistir de participar deste estudo a qualquer momento, mas nem por isso seu filho (a) deixará de ser tratado (a) aqui no Hospital das Clínicas. É importante Sr (a) saber que os exames que serão feitos são os mesmos que seriam feitos se não participasse do estudo. É preciso que o Sr (a) saiba também que todas as informações que tivermos de você e de seu filho (a) serão mantidas em sigilo, ou seja, somente nós e você saberemos que estas informações são de seu (a) filho (a).

Finalmente, é necessário esclarecer a você que não haverá nenhuma despesa a mais e também nenhum pagamento a você e sua família.

CONSENTIMENTO

Considero que fui esclarecido (a) sobre os vários aspectos do estudo intitulado “Asma de Difícil Controle: Aspectos Clínicos, Funcionais, Radiológicos, dos Marcadores Inflamatórios e da Qualidade de Vida”, sua importância e seus riscos, e concordo com a realização dos exames em meu (minha) filho (a), bem como concordo que esses exames sejam utilizados para as finalidades da pesquisa.

Nome:

Belo Horizonte, de de .

Pesquisadores responsáveis

Prof.^a. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar (pesquisadora responsável)

Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof.^a. Cristina Gonçalves Alvim

Wenderson Clay Correia de Andrade

Cristiane de Abreu Tonelli Ricci

Mariana de Oliveira Santos

Telefone: (31) 3409-9773

Av. Prof. Alfredo Balena 190/ Sala 4061 - Belo Horizonte CEP 30130-100

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas

Gerais

Telefone: (31) 3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005

Campus Pampulha - Belo Horizonte CEP 31270-901

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA AS CRIANÇAS DE 7 A 12 ANOS E PAIS OU RESPONSÁVEIS

O seu (sua) filho (a) já faz controle no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas e tem o diagnóstico de asma de difícil controle. Ele (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa denominada: “Asma de Difícil Controle: Aspectos Clínicos, Funcionais, Radiológicos, dos Marcadores do Processo Inflamatório e da Qualidade de Vida”.

A asma de difícil controle é uma doença do pulmão que ocorre devido a uma inflamação que as crianças ou adolescentes têm, algumas vezes iniciada nos primeiros anos de vida e que causa chieira, tosse e cansaço. Ele (a) já utilizou várias bombinhas e outros medicamentos, porém não vem obtendo a melhora esperada, pois apesar do tratamento ainda tem chieira, tosse e cansaço. Isso ocorre, porque a asma de difícil controle é uma doença crônica, ou seja, é uma doença que dura por muitos anos, provavelmente a vida toda. Além de acometer os pulmões, a asma de difícil controle é uma doença que pode estar associada com outras doenças como rinite alérgica não controlada, refluxo gastroesofágico (que é o retorno do conteúdo do estômago) ou até mesmo controle inadequado do ambiente onde a criança vive bem como o uso irregular das bombinhas. Para que possamos melhorar o tratamento de seu (sua) filho (a) e de outros pacientes com asma de difícil controle, necessitamos fazer mais estudos a esse respeito.

Para entender melhor essa doença, estamos fazendo um estudo no Hospital das Clínicas da UFMG, chamado “Asma de Difícil Controle: Aspectos Clínicos, Funcionais, Radiológicos, dos Marcadores do Processo Inflamatório e da Qualidade de Vida”.

Nesse estudo serão revisados os registros médicos do seu (sua) filho (a), as tomografias computadorizadas do pulmão, já realizadas. Ele (a) fará exame médico completo e avaliação da qualidade de vida e saúde emocional através de questionários. Apenas se houver necessidade (tomografias com mais de dois anos) é que se realizarão novas tomografias. Além disso, nesse estudo ele (a) fará alguns outros exames: 1) testes de função pulmonar (que mede a capacidade respiratória) e teste de caminhada, para ver como está o condicionamento pulmonar de seu (sua) filho (a); 2) teste alérgico, para saber se a criança é alérgica; 3) pH-metria esofágica (para saber se seu filho (a) tem retorno do conteúdo do estômago); 4) escarro induzido, que é uma avaliação do escarro da criança e é realizado com a nebulização de solução salina para facilitar a expectoração; 5) medida de óxido nítrico, que é feita através de um sopro longo em um

aparelho; 6) broncoscopia (que é um exame realizado para avaliar os brônquios, e coletar células para saber melhor sobre a inflamação). Esses dois últimos exames são importantes para saber como é a inflamação da asma de difícil controle e são exames seguros. Em poucas crianças pode acontecer chieira quando fazem o escarro induzido ou após a broncoscopia, mas essa chieira é passageira com o uso de salbutamol. A broncoscopia somente será realizada se houver indicação e será realizada em ambiente hospitalar e sob a supervisão de médico capacitado a realizar a broncoscopia (broncoscopista) e o escarro induzido por fisioterapeuta respiratório capacitado a realizar o exame e sempre na presença de médico, que administrará salbutamol se houver necessidade.

Existe uma chance pequena de reação alérgica durante o teste alérgico, que geralmente é leve e desaparece com tratamento, porém este exame será também realizado em ambiente adequado com todo material necessário para melhor controle da reação alérgica.

O Sr (a) receberá todos os esclarecimentos necessários para entender tudo o que faremos e, se você concordar que seu filho (a) participe deste estudo, nós realizaremos esses exames e pediremos ao Sr (a) a colaboração para nos fornecer outras informações necessárias para esta pesquisa. Toda e qualquer informação lhe será prestada antes e durante o curso da pesquisa.

O Sr (a) e seu (a) filho (a) têm todo o direito de não participar ou desistir de participar deste estudo a qualquer momento, mas nem por isso seu filho (a) deixará de ser tratado (a) aqui no Hospital das Clínicas. É importante Sr (a) saber que os exames que serão feitos são os mesmos que seriam feitos se não participasse do estudo. É preciso que o Sr (a) saiba também que todas as informações que tivermos de você e de seu filho (a) serão mantidas em sigilo, ou seja, somente nós e você saberemos que estas informações são de seu (a) filho (a).

Finalmente, é necessário esclarecer a você que não haverá nenhuma despesa a mais e também nenhum pagamento a você e sua família.

CONSENTIMENTO

Considero que fui esclarecido (a) sobre os vários aspectos do estudo intitulado “Asma de Difícil Controle: Aspectos Clínicos, Funcionais, Radiológicos, dos Marcadores

Inflamatórios e da Qualidade de Vida”, sua importância e seus riscos, e concordo com a realização dos exames em (meu) minha filho (a), bem como concordo que esses exames sejam utilizados para as finalidades da pesquisa.

Criança:

Pai ou responsável:

Belo Horizonte, de de .

Pesquisadores responsáveis

Prof.^a. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar (pesquisadora responsável)

Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof.^a. Cristina Gonçalves Alvim

Wenderson Clay Correia de Andrade

Cristiane de Abreu Tonelli Ricci

Mariana de Oliveira Santos

Telefone: (31) 3409-9773

Av. Prof. Alfredo Balena 190/ Sala 4061 - Belo Horizonte CEP 30130-100

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas

Gerais

Telefone: (31) 3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005

Campus Pampulha - Belo Horizonte CEP 31270-901

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS ADOLESCENTES (13 A 17 ANOS)

Você já faz controle no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital das Clínicas e tem o diagnóstico de asma de difícil controle e está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa denominada: “Asma de Difícil Controle: Aspectos Clínicos, Funcionais, Radiológicos, dos Marcadores do Processo Inflamatório e da Qualidade de Vida”.

A asma de difícil controle é uma doença do pulmão que ocorre devido a uma inflamação que as crianças ou adolescentes têm, algumas vezes iniciada nos primeiros anos de vida e que causa chieira, tosse e cansaço. Você já utilizou várias bombinhas e outros medicamentos, porém não vem obtendo a melhora esperada, pois apesar do tratamento ainda tem chieira, tosse e cansaço. Isso ocorre, porque a asma de difícil controle é uma doença crônica, ou seja, é uma doença que dura por muitos anos, provavelmente a vida toda. Além de acometer os pulmões, a asma de difícil controle é uma doença que pode estar associada com outras doenças como rinite alérgica não controlada, refluxo gastroesofágico (que é o retorno do conteúdo do estômago) ou até mesmo controle inadequado do ambiente onde a criança vive bem como o uso irregular das bombinhas. Para que possamos melhorar o seu tratamento e de outros pacientes com asma de difícil controle, necessitamos fazer mais estudos a esse respeito.

Para entender melhor essa doença, estamos fazendo um estudo no Hospital das Clínicas da UFMG, chamado “Asma de Difícil Controle: Aspectos Clínicos, Funcionais, Radiológicos, dos Marcadores do Processo Inflamatório e da Qualidade de Vida”.

Nesse estudo serão revisados os seus registros médicos, as tomografias computadorizadas do pulmão, já realizadas e você fará exame médico completo além de avaliação da qualidade de vida e saúde emocional através de questionários. Apenas se houver necessidade (tomografias com mais de dois anos) é que se realizarão novas tomografias. Além disso, nesse estudo você fará outros exames: 1) testes de função pulmonar (que mede a capacidade respiratória) e teste de caminhada, para ver como está o seu condicionamento pulmonar; 2) teste alérgico, para saber se você é alérgico; 3) pH-metria esofágica (para saber se você tem retorno do conteúdo do estômago); 4) escarro induzido, que é uma avaliação do escarro e é realizado com a nebulização de solução salina para facilitar a expectoração; 5) medida de óxido nítrico, que é feita através de um sopro longo em um aparelho; 6) broncoscopia (que é um exame realizado para avaliar os brônquios, e coletar células para saber melhor sobre a

inflamação). Esses dois últimos exames são importantes para saber como é a inflamação da asma de difícil controle e são exames seguros. Em poucas pessoas pode acontecer chieira quando fazem o escarro induzido ou após a broncoscopia, mas essa chieira é passageira com o uso de salbutamol. A broncoscopia somente será realizada se houver indicação e será realizada em ambiente hospitalar e sob a supervisão de médico capacitado a realizar a broncoscopia (broncoscopista) e o escarro induzido por fisioterapeuta respiratório capacitado a realizar o exame e sempre na presença de médico, que administrará salbutamol se houver necessidade.

Existe uma chance pequena de reação alérgica durante o teste alérgico, que geralmente é leve e desaparece com tratamento, porém este exame será também realizado em ambiente adequado com todo material necessário para melhor controle da reação alérgica.

Você receberá todos os esclarecimentos necessários para entender tudo o que faremos e, se você concordar em participar deste estudo, nós realizaremos esses exames e pediremos a sua colaboração para nos fornecer outras informações necessárias para esta pesquisa. Toda e qualquer informação lhe será prestada antes e durante o curso da pesquisa.

Você tem todo o direito de não participar ou desistir de participar deste estudo a qualquer momento, mas nem por isso você deixará de ser tratado (a) aqui no Hospital das Clínicas. É importante você saber que os exames que serão feitos são os mesmos que seriam feitos se não participasse do estudo. É preciso que você saiba também que todas as informações que tivermos de você serão mantidas em sigilo, ou seja, somente nós e você saberemos que estas informações são suas.

Finalmente, é necessário esclarecer a você que não haverá nenhuma despesa a mais e também nenhum pagamento a você e sua família.

CONSENTIMENTO

Considero que fui esclarecido (a) sobre os vários aspectos do estudo intitulado “Asma de Difícil Controle: Aspectos Clínicos, Funcionais, Radiológicos, dos Marcadores Inflamatórios e da Qualidade de Vida”, sua importância e seus riscos, e concordo com a realização dos exames em mim bem como concordo que os mesmos sejam utilizados para as finalidades da pesquisa.

Nome:

Belo Horizonte, de de .

Pesquisadores responsáveis

Prof.^a Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar (pesquisadora responsável)

Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof.^a Cristina Gonçalves Alvim

Wenderson Clay Correia de Andrade

Cristiane de Abreu Tonelli Ricci

Mariana de Oliveira Santos

Telefone: (31) 3409-9773

Av. Prof. Alfredo Balena 190/ Sala 4061 - Belo Horizonte CEP 30130-100

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais

Telefone: (31) 3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005

Campus Pampulha - Belo Horizonte CEP 31270-901

Anexo C – Ata da defesa



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409 9641 FAX: (31) 3409 9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **CRISTIANE DE ABREU TONELLI RICCI** nº de registro 2010662797. Às quinze horas, do dia dois de dezembro de dois mil e onze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“ESCARRO INDUZIDO: TAXA DE SUCESSO, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profª. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profª. Laura Maria Lima Belizário F. Lasmar/ Orientadora Instituição: UFMG

Indicação: Aprovada

Prof. Paulo Márcio Condessa Pitrez

Instituição: PUCRS

Indicação: APROVADA

Profª. Silvana Spindola de Miranda

Instituição: UFMG

Indicação: APROVADA

Pelas indicações a candidata foi considerada Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 02 de dezembro de 2011.

Profª. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar/Orientadora

Prof. Paulo Márcio Condessa Pitrez

Profª. Silvana Spindola de Miranda

Profa. Ana Cristina Simões e Silva/Coordenadora

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profa. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

Anexo D – Declaração de aprovação



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar, Paulo Márcio Condessa Pitrez e Silvana Spíndola de Miranda aprovou a defesa de dissertação intitulada: **“ESCARRO INDUZIDO: TAXA DE SUCESSO, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENETES COM ASMA DE DIFÍCIL CONTROLE”** apresentada pela mestranda **CRISTIANE DE ABREU TONELLI RICCI** para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 02 de dezembro de 2011.

Prof^a. Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar
Orientadora

Prof. Paulo Márcio Condessa Pitrez

Prof^a. Silvana Spíndola de Miranda

