

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DAS VIAS
AÉREAS ATRAVÉS DA TÉCNICA
DO INTERRUPTOR EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ALESSANDRA ROCHA

PORTO ALEGRE, BRASIL

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DAS VIAS
AÉREAS ATRAVÉS DA TÉCNICA
DO INTERRUPTOR EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA**

ALESSANDRA ROCHA

Orientador: Prof. Dr. Paulo José Cauduro Marostica

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

PORTO ALEGRE, BRASIL

2010

R672a Rocha, Alessandra

Avaliação da resistência das vias aéreas através da técnica do interruptor em pacientes com fibrose cística / Alessandra Rocha ; orient. Paulo José Cauduro Marostica. – 2010. 99 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Fibrose cística 2. Espirometria 3. Criança 4. Adolescente 5. Fenômenos fisiológicos respiratórios I. Marostica, Paulo José Cauduro II. Título.

NLM: WS 310

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:
19/04/2010

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer
Departamento de Pediatria e Puericultura/ PPGSCA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Prof. Dr. Denizar Alberto da Silva Melo
Departamento de Fisioterapia/Faculdade de Enfermagem, Nutrição e
Fisioterapia/FAENFI
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Profª. Drª. Liane Esteves Daudt
Departamento de Pediatria e Puericultura/ PPGSCA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Dedicatória

*Dedico esse trabalho primeiramente a Deus,
aos meus pais Olavo e Lourdes,
a minha irmã Andreza e ao
meu namorado Gustavo
por todo o apoio, carinho e dedicação .*

Agradecimentos

- Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo José Cauduro Marostica, por todo apoio, suporte científico nessa dissertação, pelas incansáveis reuniões, discussões e entusiasmo com este trabalho. Gostaria muito de agradecer por todo o incentivo, por acreditar na minha capacidade e por me apoiar tanto na parte científica e acadêmica, como pessoal e profissional. Em especial pelo exemplo de dedicação como professor, médico e amigo;
- A CAPES, pelo auxílio-pesquisa concedido;
- A todos os pacientes do Ambulatório de Fibrose Cística da PUCRS que participaram deste estudo, e que contribuíram com os dados fornecidos;
- Em especial a paciente e amiga Eduarda Minetto Dottein, por toda sua alegria em vida e amizade que me fizeram sorrir nos momentos difíceis e por toda lição de vida, e aos seus pais Paulo e Denise que sempre me incentivaram;
- A Médica Taísa Paim por todo aporte e ajuda na execução deste trabalho;
- A minha colega de profissão Prof. Ms. Patricia Xavier Hommerding, pelas incansáveis dúvidas esclarecidas a qualquer momento e pela sua amizade;
- Ao meu coorientador Prof. Dr. Marcio Vinicius Fagundes Donadio, pelo seu apoio na fase inicial deste trabalho e na formação do banco de dados;
- As residentes do ambulatório Melissa Steigleder, Roberta Colpo, Valentina Gava, Camila Parreira, Andréia Lindenberg, Fabiana Durães e Pauline Brito pelo apoio e ajuda na coleta de dados;
- A fisioterapeuta Cristina Cabral e a estagiária Dariane Dávila, por todo auxílio na coleta dos dados;
- Aos professores da pós graduação, pelo empenho em nos ensinar;

- Aos meus colegas de mestrado Gustavo Gattino, Juliana Escosteguy, Luciana Giugliani e Raquel Fernandes que deram muitas idéias e contribuíram assim para esse trabalho;
- Ao coordenador da Pós Graduação Renato Soibermann Procianoy ;
- À secretária da Pós Graduação Rosane Blanguer, pelas orientações durante o curso e por toda a paciência com os esclarecimentos de dúvidas.

“DAS UTOPIAS

Se as coisas são inatingíveis... ora!

Não é motivo para não querê-las...

Que tristes os caminhos, se não fora

a presença distante das estrelas!”

Mário Quintana

Resumo

Estudos para a avaliação da resistência das vias aéreas de pré-escolares com fibrose cística através da técnica do interruptor (Rint) são escassos. Foi realizado um estudo transversal, com 38 pacientes acompanhados no ambulatório de Fibrose Cística do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Foram realizadas medida da Rint, seguida da avaliação espirométrica em todos os pacientes, repetindo os testes após o uso de salbutamol para a aferição da resposta ao broncodilatador. Nos resultados, foram encontradas forte correlação entre o inverso da Rint e o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1), ($r=0,8$ $p<0,001$) e moderadas correlações entre o inverso da Rint e o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital (FEF_{25-75}), ($r=0,74$ $p<0,001$) e entre o inverso da Rint e o índice de massa corporal (IMC), ($r=0,62$ $p<0,001$). A acurácia da avaliação da resposta ao broncodilatador pela Rint, foi testada através da curva ROC (*Receiver Operator Characteristic Curve*), comparando-se com resposta ao broncodilatador na espirometria. Foi obtida uma área de 0,75 para o ponto de corte de -28%, correspondendo a uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 82%. Os achados indicam que a Rint apresenta boa correlação com a espirometria, no entanto a técnica não possui uma acurácia suficiente para substituir a Espirometria na avaliação da resposta ao broncodilatador.

Palavras chaves: Rint, espirometria, fibrose cística, criança, adolescente, fenômenos fisiológicos respiratórios.

Abstract

Few studies have been published on airway resistance measurements using the interrupter technique (IT). We performed a cross-sectional study, evaluating 38 children and adolescents with Cystic Fibrosis (CF), followed at the outpatient CF clinic of Hospital São Lucas from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Airway resistance (Rint) was measured by the IT, followed by spirometry in all patients. Measurements were repeated after inhalation of salbutamol in order to evaluate bronchodilator response. There was a strong correlation between inverse Rint and forced expiratory volume in one second (FEV₁) ($r=0.8$, $p<0.001$) and fair correlations between the inverse Rint and mid expiratory flow (MEF) ($r=0.74$ $p<0.001$) and between inverse Rint and body mass index (BMI) ($r=0.62$ $p<0.001$). The accuracy of bronchodilator response by the IT was tested through the ROC (receiver operating curve), comparing results with spirometry bronchodilator response. An area of 0.75 under the curve was obtained, for the cutoff point of -28% of Rint, achieving a sensitivity of 66% and a specificity of 82%. The findings suggest that Rint shows good correlation with spirometry parameters, although the IT is not sufficiently accurate to replace spirometry in the evaluation of bronchodilator response.

Keywords: Pulmonary function tests; Rint; Cystic fibrosis; Spirometry; Airway resistance.

Lista de tabelas

ARTIGO EM INGLÊS

Table 1- Descriptive population data-----73

Table 2- Rint Data-----73

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Tabela 1- Dados descritivos da população-----90

Tabela 2- Dados da Rint-----90

Lista de Gráficos e Imagens

CORPO DA DISSERTAÇÃO

Gráfico 1- Retroextrapolação linear Rint-----	34
Figura 1- Transdutor da Rint-----	36
Figura 2- Equipamento comercial MicroRint®-----	36
Figura 3- Posicionamento da mão do investigador para as medidas-----	38
Figura 4- Posição para a medida da Rint-----	38

ARTIGO EM INGLÊS

Graphic 1- Inverse Rint versus FEV ₁ -----	74
Graphic 2-Inverse Rint versus FEF ₂₅₋₇₅ -----	74
Graphic 3-Inverse Rint versus BMI-----	75
Graphic 4- ROC curve-----	75

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Gráfico 1- Inverso da Rint <i>versus</i> VEF ₁ absoluto-----	91
Gráfico 2-Inverso da Rint <i>versus</i> FEF ₂₅₋₇₅ absoluto-----	91
Gráfico 3- Inverso da Rint <i>versus</i> IMC-----	92
Gráfico 4- Curva ROC -----	92

Lista de abreviaturas

ATT- Adenosina, timina, timina

CFTR- *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

Cl- Cloretos

CVF- Capacidade vital forçada

CoV- Coeficiente de variação

Curva ROC- *Receiver Operator Characteristic Curve*).

FC- Fibrose Cística

FEF₂₅₋₇₅- Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital

FEF 50- Fluxo expiratório forçado em 50% da capacidade vital

Fres- Frequência de ressonância

Gva- Condutância das vias aéreas

HZ- Hertz

IMC- Índice de massa corporal

Kpa- Kilopascal

Kpa.L-1.s- Kilopascal por litros na menos um por segundo

L.s-1- Litros por segundo na menos um

Na- Sódio

Palv- Pressão alveolar

Patm- Pressão atmosférica

PFE- Pico de fluxo expiratório

r- Coeficiente de correlação de Pearson

R5- Resistência medida a 5HZ

R20- Resistência medida a 20 HZ

Rint- Resistência das vias aéreas através da técnica do interruptor

Rva- Resistência das vias aéreas

SPSS- *Statistical package for the social sciences*

TI- Técnica do interruptor

VEF₁- Volume expiratório forçado no primeiro segundo

V- Fluxo

X5- Transformações de energia decorrentes da expansão do volume e da aceleração das massas

SUMÁRIO

RESUMO	08
ABSTRACT	09
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE GRÁFICOS E IMAGENS	11
LISTA DE ABREVIATURAS	12
1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA	20
2.2 ASPECTOS HISTÓRICOS	20
2.3 GENÉTICA	22
2.4 FISIOPATOGENIA	23
2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	23
2.5.1 MANIFESTAÇÕES NO APARELHO RESPIRATÓRIO	24
2.5.2 MANIFESTAÇÕES NO APARELHO DIGESTIVO	25
2.6 DIAGNÓSTICO	26
2.7 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR	26
2.7.1 ESPIROMETRIA	27
2.7.2 PLETISMOGRAFIA	28
2.7.3 OSCILOMETRIA FORÇADA	30
2.7.4 TÉCNICA DO INTERRUPTOR – Rint	31
2.7.4.1 HISTÓRICO DO MÉTODO	31
2.7.4.2 PRINCÍPIOS FISIOLÓGICOS	32
2.7.4.3 ASPECTOS METODOLÓGICOS	35

2.7.4.4 VALORES DE REFERÊNCIA-----	40
2.7.4.5 APLICAÇÃO CLÍNICA-----	41
2.7.4.6 RINT E FIBROSE CÍSTICA-----	42
2.9 TRATAMENTO-----	44
2.10 JUSTIFICATIVA-----	44
3. OBJETIVOS-----	46
3.1 OBJETIVO GERAL-----	47
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS-----	47
4. PACIENTES E MÉTODOS-----	48
4.1 DELINEAMENTO-----	49
4.2 POPULAÇÃO ALVO-----	49
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO-----	49
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO-----	49
4.5 CÁLCULO DE TAMANHO DE AMOSTRA-----	50
4.6 ESPECIFICAÇÕES DO EQUIPAMENTO-----	50
4.7 PROCEDIMENTOS E MEDIDAS-----	51
5. ANÁLISE ESTÁTISTICA-----	53
6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS-----	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	54
ARTIGO EM INGLÊS-----	63
ARTIGO EM PORTUGUÊS-----	80
APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO_____	97
APÊNDICE B-FICHA DE COLETA DE DADOS-----	99

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Fibrose Cística é uma doença hereditária que atinge vários sistemas. É causada por mutações genéticas localizadas no braço longo do cromossomo 7 que causam alteração da proteína CFTR, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (ACCURSO, 2006; SCANLAN, 2000). A CFTR regula o transporte de íons (cloro e sódio) nos tecidos epiteliais e em pessoas portadoras de fibrose cística essa regulação ocorre de forma anormal. Os pulmões e o pâncreas são os órgãos mais afetados por esse defeito genético (ACCURSO,2006).

As conseqüências fisiológicas decorrentes dessas anormalidades no transporte de eletrólitos variam amplamente em grau e segundo o órgão acometido. Nas vias aéreas, a limitada secreção de cloro e maior reabsorção de sódio e água trazem como resultado alterações nas propriedades físico-químicas do muco, desidratando-o e tornando-o mais espesso e viscoso. Esse muco anormal estagnado na árvore respiratória determina fenômenos obstrutivos predispondo a infecção (SCANLAN,2000). Assim, os pulmões de crianças com fibrose cística ao nascimento podem ser considerados muito perto da normalidade, mas as precoces infecções e a inflamação iniciam um ciclo vicioso que culmina com as lesões pulmonares (NIELSEN et al, 2004).

Testes de função pulmonar fornecem informações objetivas sobre o quadro respiratório em crianças com fibrose cística, sendo usados de forma rotineira para mensurar a evolução da doença e sua resposta ao tratamento (RECH et al, 2008; BEYDON et al, 2002). Como a fibrose cística é uma doença pulmonar obstrutiva crônica de caráter progressivo, os testes de função pulmonar, especialmente através do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), são importantes marcadores para a severidade da doença (KULICH et al, 2005; RECH et al, 2008), considerando

que há uma significativa redução da função pulmonar já em pacientes muito jovens (NIELSEN et al, 2004).

A resistência das vias aéreas consiste em outro importante tópico da avaliação da função pulmonar. No entanto, em pré-escolares, a pletismografia e a técnica de diluição de gases podem apresentar limitações em relação à confiabilidade dos resultados devido à necessidade de colaboração ativa na realização do teste (DAVIES et al, 2007; PANAGOUE et al, 2004). Assim, novos métodos têm sido investigados e desenvolvidos, como a Técnica do Interruptor (TI), que mede a resistência do sistema respiratório durante uma ventilação espontânea de forma não invasiva (SONG et al, 2006). O teste requer mínima cooperação e é de fácil realização, sendo bem tolerado pelos pacientes e não necessitando de equipamentos complexos para a sua realização (RECH et al, 2008; DAVIES et al, 2007). O princípio da TI é de que o fluxo de ar é interrompido por um breve período no qual ocorre um rápido equilíbrio entre a medida de pressão de boca e a pressão alveolar. Assim, a partir do fluxo, que é facilmente medido antes da oclusão, dividido pela mudança na pressão de boca (imediatamente após a oclusão) é calculada a resistência das vias aéreas (RECH et al, 2008; DAVIES et al, 2007). Dessa forma, a TI parte do pressuposto de que após uma breve interrupção do fluxo aéreo (milissegundos) durante a ventilação espontânea a pressão de boca se equilibra com a pressão alveolar instantaneamente, permitindo uma estimativa da resistência das vias aéreas (RECH et al, 2008).

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA

Fibrose Cística é a doença autossômica recessiva, potencialmente letal, mais comum na população caucasiana, cuja incidência é variável de acordo com as etnias, variando de 1 para cada 2000 a 5000 nascidos vivos na Europa, e nos caucasianos dos Estados Unidos e do Canadá; 1 para cada 15.000 nos negros americanos, 1 para cada 90.000 na população oriental. No Brasil, a incidência estimada para a região sul é mais próxima da população caucasiana centro-européia, enquanto que, para outras regiões, diminui para cerca de 1 para cada 10.000 nascidos vivos (BENEZRA et al, 2008)

As mutações dos genes da fibrose cística resultam na ausência ou disfunção da proteína CFTR, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, que funciona como um canal de cloro nas membranas apicais das células epiteliais (REIS e DAMASCENO, 1998)

Acomete de maneira generalizada as glândulas exócrinas que, em seu estado de manifestação típica, produzem altas concentrações de eletrólitos no suor, deficiência de enzimas pancreáticas e doença pulmonar crônica supurativa. (RIBEIRO et al, 2002).

2.2 ASPECTOS HISTÓRICOS

Nos séculos XVIII e XIX, encontram-se as primeiras descrições de crianças com suor salgado no folclore europeu, que havia morrido precocemente. Em 1905, Landsteiner fez a primeira descrição anátomopatológica da FC em um recém-nascido

falecido no quinto dia de vida por íleo meconial relacionando-o com insuficiência pancreática exócrina (REIS e DAMASCENO, 1998)

Em 1936, Fanconi descreve um caso de uma criança portadora de síndrome celíaca com alterações pancreáticas que, em sua opinião diferia da doença celíaca clássica, pois apresentava sintomas pulmonares e intestinais, em cuja necropsia, encontrou-se bronquiectasias e alterações pancreáticas caracterizadas por processo de fibrose cística (RIBEIRO et al, 2002).

Em 1938, Dorothy Andersen descreveu as características clínicas anatomopatológicas e epidemiológicas da FC. Nesse artigo, fez importantes considerações sobre o caráter familiar e a patogenia da afecção, ressaltou a necessidade de diferenciar a fibrose do pâncreas de doença celíaca, propondo uma normatização do tratamento (ANDERSEN, 1938)

Em 1944, Farber criou o termo “mucoviscidose”. Em 1953, Di Sant’ Agnese e colaboradores, durante um verão intenso em Nova York, observaram que um grande número de pacientes com FC internou com intermação, atribuindo tal fato à perda excessiva de sal no suor. Essa observação tornou-se um marco importante no desenvolvimento do teste diagnóstico no suor e orientou o estudo das células secretórias e glândulas exócrinas. (FARBER, 1944; SANT’ AGNESE et al, 1953)

Em 1955, foi criada nos Estados Unidos a *Cystic Fibrosis Foundation*. Em 1958, foi feita a padronização do teste do suor por Gibson e Cooke, padrão ouro para o diagnóstico até os dias de hoje. Em 1958, Shwachman e Kulczycki, elaboraram um sistema de avaliação da gravidade da doença. (GIBSON E COOKE, 1959)

No Brasil, a primeira publicação sobre FC, foi em 1949, em que Gesteira revisou os conhecimentos sobre a doença e seus métodos diagnósticos. Ressaltou a sua

existência em nosso meio e chamou a atenção para a ausência de publicações até aquela data (GESTEIRA, 1949).

Nas décadas seguintes, foram extensas as publicações sobre o tema na literatura, porém, só nos anos 80 novos conhecimentos trouxeram contribuição para compreensão da doença. Em 1985, grupo de pesquisadores, entre os quais Lap-Chee Tsui, John Riordan e Francis S Collins, localizaram o gene da FC, o qual foi clonado e seqüenciado pelos mesmos pesquisadores em 1989 (ROMMENS et al, 1989).

2.3 GENÉTICA

O gene da FC foi localizado através de extensa análise genética de famílias de muitos países, através de estudos de ligação, que foram usadas para distinguir uma cópia da outra (REIS e DAMASCENO, 1998). A FC é uma doença hereditária autossômica recessiva.

O gene da FC está localizado no cromossomo 7, no locus q31, com cerca de 250 Kb de DNA genômico, 27 exons representando cerca de 5% do DNA genômico, tendo a propriedade de codificar um RNAm de 6.5 quilobases, que transcreve uma proteína composta por 1.480 aminoácidos, a CFTR. A CFTR, funcionalmente um canal de cloro, é essencial para o transporte de íons através da membrana celular, estando envolvida na regulação do fluxo de cloretos (Cl), sódio (Na) e água (AKHTAR, 2006).

Existem centenas de mutações do gene da FC, no entanto, a mais freqüentemente encontrada é a mutação $\Delta F508$, em que ocorre uma deleção de três pares de bases, adenosina, timina, timina (ATT), resultando na falta de um único aminoácido, fenilalanina na posição 508 da proteína. Essa mutação está presente em

cerca de 70% dos cromossomos FC da população do norte da Europa. No Brasil, segundo Martins e colaboradores, 33% foi a incidência em São Paulo e Raskin e colaboradores encontraram 49% no Rio Grande do Sul (MARTINS et al, 1993).

2.4 FISIOPATOGENIA

A presença de dois alelos com mutações de gene da FC provoca ausência de atividade, ou funcionamento parcial da CFTR. Embora presente nas membranas apicais das células epiteliais, a maior concentração da CFTR é encontrada nos túbulos serosos das glândulas submucosas. A alteração na CFTR causa redução na excreção de cloro e aumento da eletronegatividade intracelular, resultando em maior reabsorção de sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente, de água para a célula por ação osmótica (KNOWLES et al, 1986).

Ocorre então uma desidratação das secreções mucosas e aumento da viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos, que se acompanha de reação inflamatória e posterior processo de fibrose. Os pulmões e o pâncreas são os órgãos mais afetados por esse defeito genético (KNOWLES et al, 1986).

2.5 MANIFESTAÇÕES CLINICAS

A FC se manifesta de forma muito variável, podendo se manifestar desde o período neonatal ou mais tardiamente na vida. Alguns pacientes ficam totalmente assintomáticos por anos.

2.5.1 Manifestações no Aparelho Respiratório

No aparelho respiratório, o acometimento das vias respiratórias é progressivo e de intensidade variada, ocorrendo em mais de 95% dos pacientes, e a sua intensidade determina o prognóstico. Os sintomas respiratórios são geralmente tosse crônica persistente, excesso de produção de escarro mucoso, bastante espesso e, muitas vezes purulento (GRACIA et al., 2005). Nas vias aéreas, a limitada secreção de cloro e maior reabsorção de sódio e água traz como resultado alterações nas propriedades físico-químicas do muco, desidratando-o e tornando-o mais espesso e viscoso. Esse muco anormal estagnado na árvore respiratória determina fenômenos obstrutivos predispondo a infecção (SCANLAN, 2000). Assim, os pulmões de crianças com fibrose cística ao nascimento podem ser considerados muito perto da normalidade, mas as precoces infecções e a inflamação progressivas culminam com a lesão pulmonar, caracterizada principalmente pelo surgimento de bronquiectasias (NIELSEN et al, 2004).

Secundariamente ao processo obstrutivo, a criança apresentará sinais de hiperinsuflação pulmonar, podendo haver obstrução completa dos brônquios, surgindo atelectasias. Abscesso, cistos e sinais de destruição do parênquima como bronquiectasia sacular ou cística ocorrem mais tardiamente, quando pode ocorrer também pneumotórax espontâneo e fibrose pulmonar (REIS e DAMACENO, 1998; LYZAC et al, 2002).

A doença pulmonar pode evoluir para *cor pulmonale*. Nas fases avançadas, os pacientes têm tórax enfisematoso, broncorréia purulenta, principalmente matinal, frequência respiratória aumentada, dificuldade expiratória, cianose periungueal e baqueteamento digital acentuado. Nessa fase, queixam-se de falta de ar durante exercícios e fisioterapia e, posteriormente em repouso (HODSON, 2000).

Nos primeiros anos de vida, as bactérias mais freqüentemente isoladas são *Staphylococcus aureus* seguido de *Haemophilus influenza*, sendo que há particular predisposição nos pacientes para a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (PA), usualmente surgindo após os primeiros. Geralmente, o *Staphylococcus aureus* é encontrado precocemente, mesmo antes do aparecimento de sintomas. Atualmente, são reconhecidas espécies que coletivamente são designadas como complexo *Burkholderia cepacia* que possuem características distintas em relação à sua freqüência, transmissibilidade e virulência: *B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. anthina* e *B. pyrrocinia*, entre outras. Em geral, as espécies mais prevalentes são, *B. cenocepacia* seguida de *B. multivorans*. Além disso, muitos pacientes podem se apresentar colonizados por mais de uma espécie concomitantemente (CARVALHO et al, 2005).

2.5.2 Manifestações no Aparelho Digestivo

Ocorrem várias manifestações, sendo que a mais importante e mais freqüente é a insuficiência exócrina do pâncreas. Caracteriza-se por diarréia crônica, com evacuações freqüentes de fezes volumosas, brilhantes, gordurosas e fétidas. A insuficiência pancreática está presente em cerca de 75% dos fibrocísticos ao nascimento, em 80-85% até o final do primeiro ano e em 90% na idade adulta. A desnutrição, outra característica marcante, instala-se rapidamente pela perda de calorías e de proteínas através da má digestão alimentar, além do aumento das necessidades calóricas devido às infecções respiratórias de repetição, com grande aumento do esforço respiratório. No recém-nascido pode ocorrer íleo meconial, e também prolapso retal (PARK e GRAND, 1981; EVANS et al, 2001).

2.6 DIAGNÓSTICO

A FC é diagnosticada pela presença a partir de um achado fenotípico, ou história familiar de FC ou triagem neonatal positiva, acompanhada de evidência laboratorial de disfunção da CFTR, usualmente através da dosagem de eletrólitos no suor, ou pela identificação de duas mutações conhecidas como causa de FC no gene da CFTR ou ainda potencial nasal e a técnica do macroduct. Os achados fenótipos mais comuns são: doença sinopulmonar crônica, anormalidades gastrintestinais e nutricionais, síndromes perdedoras de sal e anormalidades urogenitais masculinas (BENEZRA et al, 2008; ROSESTEIN e CUTTING, 1998).

O teste do suor é o padrão áureo para o diagnóstico de FC, com elevadas sensibilidade e especificidade (>95%), baixo custo e não invasivo. O procedimento é o da dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtidos pelo método de iontoforese por pilocarpina, padronizado por Gibson e Cooke. O resultado é positivo quando a concentração de cloro é maior que 60 mEq/l, sendo indicativa de fibrose cística (GIBSON e COOKE, 1959).

2.7 TESTES DE FUNÇÃO PULMONAR

Testes de função pulmonar fornecem informações objetivas sobre o quadro respiratório em crianças com fibrose cística, sendo usados de forma rotineira para mensurar a evolução da doença e sua resposta ao tratamento (RECH et al, 2008; BEYDON et al, 2002). Como a fibrose cística é uma doença pulmonar obstrutiva

crônica de caráter progressivo, os testes, especialmente a medida do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), são importantes marcadores da gravidade da doença, considerando que pode haver uma significativa redução da função pulmonar já em pacientes muito jovens (KULICH et al, 2005; RECH et al, 2008). O VEF_1 tem sido usado amplamente na literatura como desfecho substituto de mortalidade, uma vez que se correlaciona com essa, que é evento pouco comum na maioria dos ensaios clínicos (PEREIRA et al, 2002).

2.7.1 ESPIROMETRIA

A espirometria permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios, avaliando a capacidade e o grau do comprometimento pulmonar. Este exame é muito utilizado para a monitoração da perda de função ao longo do tempo, como para monitoração da resposta a estratégia terapêutica empregada (PEREIRA et al, 2002).

O exame exige a colaboração do paciente para realização das manobras, profissional treinado para a execução do teste, e equipamento e técnica padronizada para o mesmo. Os valores obtidos são comparados com os valores previstos adequados para a população avaliada (RAMSAY e BOAT, 1994).

A espirometria avalia o volume de ar inspirado e expirado e os volumes e fluxos respiratórios, sendo de grande importância os dados derivados das manobras forçadas. Entre os volumes e fluxos aéreos medidos estão a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital (FEF_{25-75}) e o pico de fluxo expiratório (PFE). O

VEF₁ e a relação VEF₁/CVF são os índices mais usados e melhor padronizados para caracterizar a presença de distúrbio obstrutivo (PEREIRA et al, 2002).

As alterações da espirometria mais precoces refletem o acometimento inicial nas vias aéreas periféricas, conforme evidenciado por diminuição dos fluxos expiratórios forçados a 50% e a 75% da CVF, por diminuição da relação entre VEF₁/CVF e mais adiante por redução dos valores do VEF₁ (PEREIRA et al, 2002).

2.7.2 PLETISMOGRAFIA

Na pletismografia como em outros exames que avaliam a resistência, existem três principais medidas relacionadas ao sistema respiratório: a resistência pulmonar, a resistência das vias aéreas (Rva) e a resistência respiratória total. Resistência pulmonar refere-se à resistência coletiva dos tecidos pulmonares e vias aéreas e é usualmente determinada com um balão esofagiano. Rva refere-se à resistência ao fluxo nas vias aéreas entre a boca e os alvéolos. Resistência total, como determinado com as técnicas de oscilação forçada e do interruptor, é a soma da Rva, parede torácica e tecido pulmonar. A Resistência das vias aéreas é medida através da diferença de pressão entre o alvéolo e a boca dividida pela taxa de fluxo. A condutância das vias aéreas (Gva), o inverso da resistência, é o fluxo gerado por unidade de pressão através das vias aéreas, sendo fornecida juntamente com a Rva (PEREIRA e MOREIRA, 2002).

A pletismografia corporal foi realizada pela primeira vez em 1956, por Dubois (DUBOIS, 1956). Esse exame parte do princípio de que quando a resistência das vias aéreas é medida a pressão alveolar é estimada após a oclusão de um obturador, situado ao nível da boca. A pletismografia se baseia em duas hipóteses. A primeira é

que a pressão medida imediatamente após a oclusão da via aérea reflete a mesma força propulsora que causou o fluxo antes da oclusão. A segunda é baseada no princípio de Pascal, que afirma que à medida que não existe fluxo, qualquer pressão imposta em um ponto de um de um tubo preenchido com fluido ou gás irá ser distribuída igualmente através do tubo (SNOW et al, 1997).

Durante a respiração, ocorre uma diferença (ΔP) de pressão entre o alvéolo e a via aérea aberta (boca), o que gera um fluxo. Se não há fluxo, a diferença de pressão fica igual a zero e não há resistência. A resistência das vias aéreas está diretamente relacionada com a pressão (atmosférica e alveolar) e inversamente relacionada com o fluxo aéreo (V). Assim, a equação da resistência das vias aéreas é: $R_{va} = \Delta P (P_{atm} - P_{alv})/V$ (SNOW et al, 1997).

A pletismografia de corpo inteiro determina o volume de gás torácico bem como a resistência das vias aéreas. O pletismógrafo de corpo inteiro é um aparelho composto de um sistema computadorizado acoplado a uma cabine, que deve ser hermeticamente fechada e que possui sensores que captam variações de pressão internas com grande sensibilidade, as quais variam com mudanças no volume do tórax. Estas variações de pressão refletem, portanto variações de volume pulmonar. Na cabine há também um pneumotacógrafo com uma válvula solenóide que permite o registro contínuo e instantâneo do fluxo aéreo. A válvula, comandada do exterior, permite bloquear o fluxo aéreo. A R_{va} é medida mais frequentemente enquanto o paciente está encerrado em um pletismógrafo de volume constante, construído para medir variações de pressão e fluxo (PEREIRA e MOREIRA, 2002).

O pletismógrafo mede o volume total compressível no tórax e sua acurácia não é afetada pela presença de espaços aéreos mal ventilados, que

freqüentemente resultam em subestimativa do volume pulmonar pelas técnicas de diluição dos gases. (PEREIRA e MOREIRA, 2002).

2.7.3 OSCILOMETRIA FORÇADA

Dubois em 1956 propõe uma nova técnica baseada em um princípio utilizado anteriormente apenas em eletricidade (teoria das ondas). Essa técnica tinha como objetivo medir as propriedades mecânicas dos pulmões e do tórax. Entretanto, a técnica só foi reconhecida na prática médica na década de 90, devido às limitações tecnológicas da época da criação (DUBOIS et al, 1956).

O método tem como princípio o uso de um gerador sonoro externo (alto-falante), que produz e superpõe oscilações de fluxo à respiração espontânea, para analisar a resposta pressórica resultante. As ondas produzidas pelo gerador sonoro possuem formato definido e se superpõem às ondas de pressão e fluxo de uma respiração normal. Para cada condição do sistema respiratório a ser avaliado, uma razão entre essas ondas de pressão e fluxo podem ser registradas (VALLE, 2002).

A oscilometria mede a impedância das vias aéreas, significando assim, a resistência das vias aéreas. São muitos os parâmetros que podem ser medidos, sendo básicos a resistência medida a 5Hz (R5), a resistência medida a 20Hz (R20), a reactância medida a 5Hz (X5- são as transformações de energia decorrentes da expansão do volume e da aceleração das massas) e a freqüência de ressonância (Fres), a qual representa a freqüência em que a reactância é igual a zero (VALLE, 2002).

A técnica que é utilizada para avaliação da resistência das vias aéreas, apresenta boa correlação com o VEF₁, elevada sensibilidade e especificidade. No entanto, por ser uma técnica com desenvolvimento recente e por apresentar um método

complexo, um grande número de dados e ainda possuir somente valores de referência preliminares, a técnica ainda exige estudos (VALLE, 2002).

2.7.4 TÉCNICA DO INTERRUPTOR- RINT

Em crianças pequenas, a medida da resistência das vias aéreas através da pletismografia e da diluição de gases, pode apresentar limitações em relação à fidedignidade dos resultados devido à necessidade de colaboração ativa na realização do teste. Assim, novos métodos têm sido investigados e desenvolvidos, como a Técnica do interruptor (TI), que mede a resistência do sistema respiratório durante uma ventilação espontânea de forma não invasiva (OSWALD-MAMMOSSER et al., 1997; MERKUS et al., 2001; ARETS et al, 2003).

2.7.4.1 HISTÓRICO DO MÉTODO

A primeira descrição do método é do ano de 1927, de Von Neergaard e Wirz, que utilizaram a técnica do interruptor para avaliar a resistência das vias aéreas (VON NEERGAARD e WIRZ, 1927). No entanto, apesar de o método ter sido bem difundido devido a sua simplicidade e facilidade de execução e ainda por se tratar de uma teste não invasivo, a técnica caiu em desuso pela dificuldade de interpretação dos seus resultados (RECH et al, 2008).

A partir da década de 80 reiniciaram-se os estudos com a técnica do interruptor, enfatizando a utilidade clínica e o embasamento fisiológico através de modelos teóricos

e experimentais com resultados promissores (BATES et al, 1988; BATES et al, 1987; BATES et al, 1987).

Na última década, com a comercialização de equipamentos portáteis, houve um amplo interesse em pesquisa como no uso da TI como ferramenta clínica (CHILD, 2005). Neste período, ocorreu também a publicação de valores de referência e iniciaram-se estudos sobre aplicações práticas da TI, além de estudos sobre a resposta a broncodilatores e a fármacos de broncoprovocação (OSWALD-MAMMOSSER, 1997; MERKUS et al, 2001; MERKUS et al, 2002; LOMBARDI et al, 2001; CHILD et al, 2005; BEYDON et al, 2002; CHOWIENCZYC et al, 1991; CARTER, 1994; PHAGOO et al, 1993; RECH et al, 2008).

Avaliações do uso da técnica em doenças específicas como a fibrose cística, a asma e a displasia broncopulmonar têm sido motivo de investigação nos últimos anos (NIELSEN et al, 2004; BEYDON et al, 2002; OSWALD-MAMMOSSER et al, 2000; DAVIES et al, 2007).

2.7.4.2 PRINCÍPIOS FISIOLÓGICOS

A TI parte do pressuposto que após uma breve interrupção do fluxo de ar (milissegundos) durante respiração espontânea, através do fechamento da válvula, a pressão da boca se equilibra com a pressão alveolar instantaneamente. O método assume que existe somente uma pressão alveolar (SLY et al, 2003; PHAGOO et al, 1995, BEYDON, 2006).

A razão da pressão pelo fluxo, no período da oclusão, é igual à resistência das vias aéreas determinada pela técnica do interruptor (R_{int}) (RECH et al, 2008).

A fórmula da Rint é:

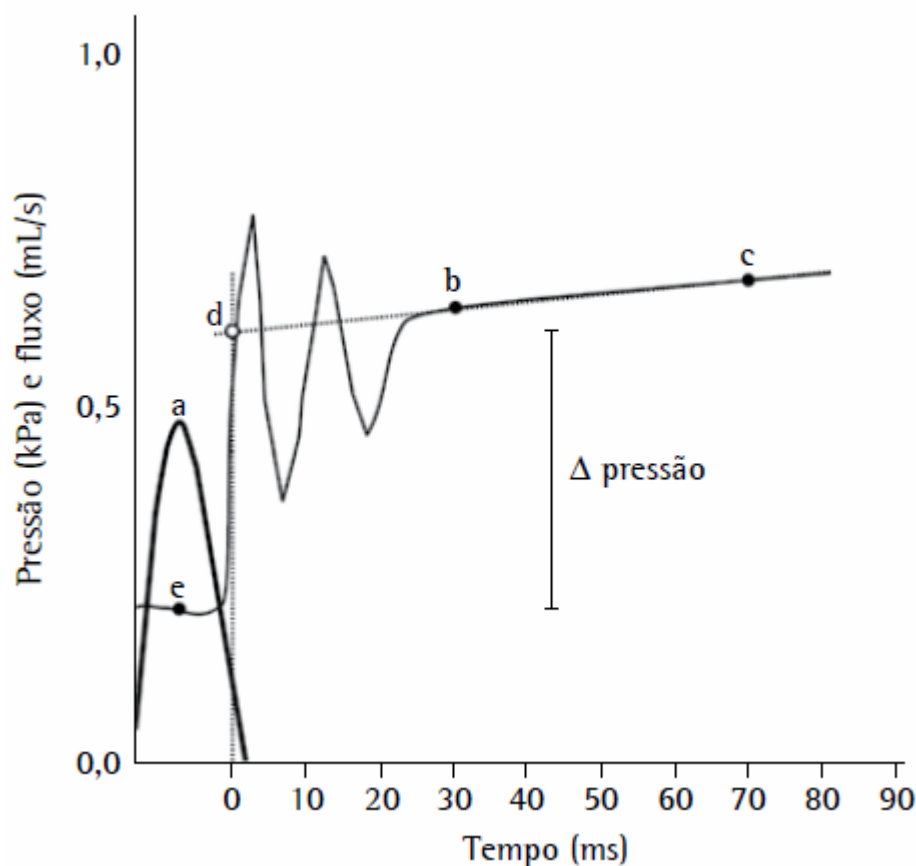
$$\text{Rint}(\text{kPa} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}) = \frac{\text{Mudança de pressão na boca (kPa)}}{\text{Fluxo aéreo (L} \cdot \text{s}^{-1})}$$

A Rint não considera o esforço respiratório durante o período de oclusão, por pressupor que ele não causa significativa alteração na pressão alveolar (JACKSON et al, 1974). Após a oclusão das vias aéreas, durante a medida da Rint, pode-se observar a curva de pressão da boca versus tempo (MCKENZIE et al, 2002).

Quando ocorre a interrupção sustentada por poucos segundos, a pressão de vias aéreas passa por três fases diferentes: primeiramente ocorre uma rápida mudança na pressão de vias aéreas com queda na inspiração e elevação na expiração, segundo seguem-se oscilações que vão enfraquecendo e no final ocorre uma pequena mudança na pressão de vias aéreas (platô). A mudança de pressão é calculada a partir da diferença entre a pressão na boca (pré-oclusão) e a pressão no momento da oclusão, que foi determinada por retro-extrapolação linear. A razão entre a mudança de pressão pelo fluxo expiratório no momento da oclusão resulta na medida da Rint (BEYDON, 2006, KESSLER et al, 1999).

A primeira fase corresponde à mudança da pressão resistiva através das vias aéreas, a segunda fase ocorre quando a mudança de pressão ocorre lentamente, e deve-se ao movimento do tórax que se propaga, seguida de rápidas oscilações que refletem a inércia e a compressibilidade do gás nas vias aéreas e nos tecidos. O platô é atribuído tanto ao estiramento quanto ao relaxamento do tórax, quanto à redistribuição de gás (FREY e KRAEMER, 1995; CARTER et al, 1994; JACKSON et al, 1974; MERKUS et al, 2002)

Gráfico 1: Retroextrapolação linear da Rint



Traçado obtido em 100 ms de oclusão e análise por retroextrapolação linear. Após o início da oclusão (ponto a, mostrado na curva expiratória) observa-se uma rápida redução no fluxo expiratório e uma elevação abrupta na pressão na boca, seguida de uma série de oscilações de alta frequência. Estas oscilações ocorrem devido à inércia e à compressibilidade da coluna de ar nas vias aéreas e dificultam a medida direta da pressão no momento preciso da oclusão. No momento da oclusão completa (ponto d), que ocorre aproximadamente 10 ms após o início (ponto a), a pressão na boca é estimada por retroextrapolação linear, usando a pressão medida 30 e 70 ms após (pontos b e c) como pontos de referência, quando não há mais oscilações rápidas na pressão. A resistência pelo método do interruptor é calculada pela razão entre o fluxo medido no ponto a e a diferença (delta pressão) entre a pressão pré-oclusão (ponto e) e após oclusão (ponto d).

(Gráfico retirado de RECH et al, 2008)

Em indivíduos saudáveis, o equilíbrio entre as pressões de boca e alveolar é quase instantânea. No entanto, quando existe aumento da resistência ao fluxo aéreo e da complacência das vias aéreas superiores, o tempo de equilíbrio da pressão após a oclusão pode ser mais prolongado (CARTER et al, 1994; HADJIKOUMI et al, 2003).

Na hiperinsuflação, em crianças com patologias obstrutivas, pode ocorrer uma diminuição dos valores de Rint, já que a resistência nas vias aéreas é volume dependente.

2.7.4.3 ASPECTOS METODOLÓGICOS

Há poucos anos, foram comercializados para a medida da Rint vários equipamentos, propiciando o surgimento de pesquisas, tais como aquelas que utilizaram o Micromedical (Gillingham, Reino Unido), o Jaeger (Höchberg, Alemanha) e o Dyn'R (França) (STOCKS et al, 2000).



Figura 1: Transdutor da Rint - Imagens do equipamento MicroRint®



Figura 2: Equipamento comercial MicroRint®

Em relação às medidas do Rint durante o ciclo respiratório, existem divergências na literatura. Alguns estudos utilizaram medidas na inspiração e outros na expiração, e ainda alguns ressaltam a importância da descrição de ambas as medidas (LARSEN et al, 2005; OSWALD-MAMMOSSER et al, 1997; MERKUS et al, 2001; MERKUS et al, 2002; LOMBARDI et al, 2001; GUO et al, 2005; CHILD, 2005; MCKENZIE et al, 2002; BEYDON et al, 2002; BRIDGE, 2001; KOOI et al, 2004; BRIDGE et al, 1996; CHAN et al, 2003; SONG et al, 2006; VAN ALTENA e GIMENO, 1994).

Medidas realizadas na expiração tendem a apresentar valores mais elevados (quando comparados aos da inspiração) devido à queda no diâmetro das vias aéreas intrapulmonares. A maioria dos autores utilizou as medidas na fase expiratória, justificando essa escolha devido ao fato de ocorrer mínima interferência da atividade muscular na medida durante essa fase. Além disso, a Rint expiratória apresenta uma maior sensibilidade em relação à inspiratória na detecção da variação de calibre das vias

aéreas, no mesmo indivíduo e entre indivíduos diferentes. Entretanto, alguns autores optaram pelo uso na fase inspiratória, ressaltando que as variações de abertura glótica, são mais prováveis na expiração. (HADJIKOUMI et al, 2003; RECH et al, 2008).

O aparelho registra os resultados e fornece a mediana. No entanto, não existe um consenso em relação à melhor medida de tendência central. Bridge e Mczenzie avaliaram o uso de média e da mediana e não encontraram diferença significativa em usar uma ou outra medida (BRIDGE E MAKENZIE, 2001).

O posicionamento para a medida da Rint não foi ainda padronizada, mas já existem similaridades entre os estudos sobre o posicionamento para a sua realização. O indivíduo primeiramente é apresentado ao equipamento, logo após solicita-se que sente e se ajuste o mais confortável possível à cadeira, ventilando de forma espontânea e tranqüila através do aparato de interrupção, com o uso de um clipe nasal. O examinador suporta a face e o queixo do paciente, evitando alterações de complacência das vias aéreas superiores pela insuflação da parte lateral da face, ficando os braços do paciente em extensão ao lado do corpo (OSWALD-MAMMOSSER et al, 1997; PHAGOO et al, 1993; PHAGOO et al, 1995; PANAGOUE et al, 2004; BRIDGE et al, 1999). O correto posicionamento para a medida é fundamental, pois mínimas alterações de cabeça e pescoço podem provocar alterações nos resultados da medida (PHAGOO et al, 1995; CARTER, 1997).



Figura 3: Posicionamento da mão do investigador para as medidas



Figura 4: Posição para a medida da Rint

O equipamento realiza dez interrupções ao fluxo de ar no pico do fluxo expiratório, de forma seqüencial, aleatória e automática (independente do investigador), sendo que as medidas não podem ser previstas, mas podem ser ouvidas após o disparo do obturador. Cinco curvas devem ser aceitáveis (5 a 8, conforme o autor), apresentando

um coeficiente de variação menor ou igual a 20%(PHAGOO et al, 1995; BISGAARD e KLUG, 1995; NIELSEN et al, 2001) . O coeficiente de variação expressa o desvio-padrão como porcentagem do valor da média. Quanto menor ele for, mais homogênea será considerada a amostra (OSWALD-MAMMOSSER et al, 1997; BEYDON et al, 2002; BEYDON et al, 2003).

Caso restem menos de cinco curvas aceitáveis, ou ocorra perda de sinal provocada por: taquipnéia, uso de cordas vocais (aparência desigual na curva de pressão), extrema extensão ou flexão do pescoço, escape pelo bocal ou deglutição (enfraquecimento da oscilação de pressão após a interrupção do fluxo); o teste deve ser rejeitado e recomenda-se tentar um novo teste.

Em relação à calibração do aparelho (pressão e fluxo), recomenda-se que seja efetuada regularmente, ao menos a cada 50 testes, para que a coleta de dados seja acurada (PHAGOO et al, 1995). O filtro bacteriano deve ser utilizado e trocado a cada teste evitando contaminações em casos de patologias respiratórias (MERKUS et al, 2001). Quanto à velocidade de fechamento da válvula existe uma sugestão de que o tempo deva ser menor que 20ms para a acurácia das medidas. A velocidade de fechamento da válvula influencia a medida de pressão e a oscilação após a oclusão (BATES et al, 1987; PAO et al, 2004).

O algoritmo que é utilizado para as mensurações da Rint, possui grande importância, pois estima a modificação de pressão após a oclusão, em situações de incompleto equilíbrio das pressões. Diferentes algoritmos podem trazer resultados com variação significativa. Na aferição da Rint, recomenda-se o uso da retroextrapolação linear para o momento da oclusão completa, por apresentar os menores índices de variação de valores basais e maior sensibilidade para detectar obstrução nas vias aéreas (BATES et al, 1987; PHAGOO et al, 1995; CHILD, 2001).

2.7.4.4 VALORES DE REFERÊNCIA

Após a comercialização de equipamentos portáteis para a realização da Rint, artigos com valores de referência têm sido publicados em diferentes locais do mundo.

Em 1994 na Holanda, surge a primeira publicação sobre valores de referência e a primeira equação preditiva em crianças, publicado por Van Altena e Gimero (VAN ALTENA e GIMENO, 1994). Em 1998, Klug e Bisgaard na Dinamarca mensuraram a resistência respiratória com diferentes métodos incluindo a técnica do interruptor, em crianças de 2 a 7 anos de idade (KLUG e BISGAARD, 1998) . Na Holanda em 2001 Merkus e colaboradores publicaram uma equação de regressão relatada para a estatura (MERKUS et al, 2001). Em 2002 Mckenzie e colaboradores na Inglaterra publicaram a primeira equação de referência para a Rint, considerando três etnicidades distintas (MCKENZIE et al, 2002).

Beydon e colaboradores em 2002, na França, realizaram estudo sobre valores da Rint, com suporte de face e queixo (BEYDON et al, 2002). Merkus e colaboradores em 2002, publicaram mais dados sobre a Rint em crianças saudáveis entre 3 e 13 anos de idade (MERKUS et al, 2002).

No Brasil, em 2008, Rech e colaboradores publicam valores de referência para pré-escolares, escolares e adolescentes na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. O estudo foi realizado com 197 crianças e adolescentes considerados saudáveis, estabelecendo uma equação de referência baseada na estatura. Nesse estudo, foi encontrada uma relação inversa significativa com estatura, e a argumentação fisiológica para o uso da estatura como variável independente é que Rint reflete o aumento das dimensões das vias aéreas durante o crescimento (RECH et al, 2008).

2.7.4.5 APLICAÇÃO CLÍNICA

A Rint é particularmente aplicável à população jovem que não conseguem realizar outras provas funcionais (principalmente os menores de 6 anos de idade pela simplicidade do método). Desde que os valores de referência e as equações preditivas foram publicados, a técnica da Rint passou a ser incluída em artigos investigando potenciais aplicações da técnica na função pulmonar, na resposta ao broncodilatador, na assistência diagnóstica, ou ainda em estudos de intervenção terapêutica (RECH et al, 2008).

Na prática clínica, a Rint tem se mostrado acurada para monitorar a resposta bronquial em crianças e para acompanhar mudanças de calibre de vias aéreas intra-sujeito e na monitoração em crianças menores que não realizam espirometria. Na avaliação da resposta a broncodilatadores e hiper-responsividade brônquica inespecífica, a Rint também têm se mostrado vantajosa por ser realizada em volume de ar corrente (BRIDGE et al, 1996; PHAGOO et al, 1996; DAVIES et al, 2007)

Em crianças asmáticas, a Rint apresentou boa correlação com as medidas espirométricas, como o VEF_1 e o fluxo expiratório forçado em 50% da capacidade vital (FEF_{50}) e com a resposta broncodilatadora. Essa correlação demonstra que a Rint possibilita a identificação de diferenças entre o calibre das vias aéreas em situação basal e na resposta ao uso broncodilatador (BLACK et al, 2004).

Em outra publicação, com 55 crianças que apresentavam sintomas sugestivos de asma, separados em três grupos de acordo com o seu valor de VEF_1 pós exercício (VEF_1 de 100%, de 86 a 99% ou abaixo de 85%); tinha como objetivo avaliar a resposta ao broncodilatador com a Rint. A broncoconstrição era induzida através de uma corrida livre durante 8 minutos, a primeira medida da Rint e da espirometria eram realizados 10

minutos após o fim da corrida. Vinte minutos após o fim da corrida as crianças recebiam uma dose de salbutamol, e 15 minutos após eram feitas novamente as medidas do Rint e espirométricas. O estudo apresentou boa concordância entre os achados, demonstrando que a Rint combinada com o método da corrida livre é um bom método de avaliação da resposta broncodilatadora em asmáticos (KANNISTO et al, 1999).

Crianças expostas ao cigarro também foram avaliadas através da Rint. Os resultados demonstraram que crianças expostas a ambientes com fumantes apresentavam um aumento de resistência das vias aéreas significativamente mais altos em pré-escolares e escolares. Os resultados sugerem que a Rint pode ser empregada para detecção dos efeitos da exposição ao cigarro (KOOI et al, 2004).

Na síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA), foram encontrados valores aumentados de resistência com a Rint, possivelmente pela redução da complacência que é uma característica da doença (EISSA et al, 1991).

2.7.4.6 RINT E FIBROSE CÍSTICA

Poucos são os artigos realizados com fibrose cística e Rint. Beydon através de um estudo multicêntrico, avaliou a função pulmonar de fibrocísticos em idade escolar, utilizando a Rint. O estudo avaliou 119 participantes, sendo que, 79 eram controles saudáveis e 40 eram pacientes com fibrose cística. O objetivo desse estudo era comparar a função pulmonar de pacientes com FC e pacientes saudáveis, para isso foram utilizados os parâmetros de capacidade residual funcional (através da técnica de diluição de Helio), e a resistência expiratória (Rint). Esse estudo não avaliou parâmetros de espirometria.

Os pacientes com FC apresentaram um Rint significativamente mais alto que os saudáveis, tanto em valores absolutos como em Z score e uma redução significativa na condutância medida pela Rint. No entanto, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em relação à resposta broncodilatadora. Crianças fibrocísticas que apresentavam sintomas respiratórios apresentaram uma alta capacidade residual funcional e uma baixa condutância.

Os autores concluíram que a Rint e a capacidade residual funcional podem ajudar a acompanhar crianças com FC que são incapazes de executar manobras expiratórias forçadas reprodutíveis.

Davies e colaboradores em seu estudo tinham como objetivo avaliar a validade da técnica em medir a resposta das vias aéreas ao uso de broncodilatador em crianças com fibrose cística. Cinquenta e cinco crianças com FC, com idade entre 6 e 16 anos participaram do estudo, foram realizadas 6 medidas de Rint seguida de 3 manobras expiratórias forçadas aceitáveis. Cada criança recebeu por nebulização uma dose de 5mg de salbutamol e 20 minutos após eram refeitas as medidas.

Nos resultados os autores encontraram uma moderada, mas significativa correlação entre o inverso da Rint e o VEF_1 , ambos antes e após o broncodilatador. Não foi vista correlação na resposta ao broncodilatador. Nas conclusões os autores relatam que o Rint e o VEF_1 refletem aspectos diferentes da função pulmonar, e ainda que a Rint não seja apropriada para ser utilizada como alternativa para o VEF_1 .

2.8 TRATAMENTO

Apesar dos avanços no conhecimento da doença, ainda não existe tratamento específico para a FC. O tratamento deve ser realizado em centros de referência, pois esse manejo está associado a melhor prognóstico. O tratamento dessa doença consiste, principalmente, em terapia antimicrobiana das infecções, reposição de enzimas pancreáticas e fisioterapia respiratória diária, além de atividade física. As melhores evoluções clínicas são vistas em crianças que recebem acompanhamento multiprofissional: médico (pneumologista e gastrologista), fisioterapeuta, nutricionista e educador físico. O acompanhamento nutricional é muito importante, pois estudos mostram a correlação significativa entre função pulmonar e condição nutricional (REIS e DAMACENO,1998; RIBEIRO et al., 2002).

JUSTIFICATIVA

Apesar da avaliação da função pulmonar em fibrocísticos estar bem estabelecida através da espirometria com manobras expiratórias forçadas, a necessidade de cooperação ativa dificulta a realização, principalmente em crianças menores. A técnica do interruptor é mais fácil de ser executada do que as manobras forçadas, facilitando o seu uso em crianças menores ou em pacientes que não conseguem realizar as curvas espirométricas adequadamente. Além disso, utiliza equipamento portátil de menor tamanho e peso do que o espirômetro, além de ter custo menor.

Desta forma, considerando a importância da avaliação da função pulmonar em pacientes com fibrose cística, a simplicidade e as peculiaridades da Técnica do

Interruptor para a mensuração da resistência das vias aéreas, assim como o reduzido número de estudos sobre o assunto no Brasil e no mundo, ressalta-se a importância de um estudo que avalie a aplicação da TI em crianças portadoras de fibrose cística.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a correlação entre os valores de resistência medidos pela Rint com parâmetros espirométricos (VEF_1 , FEF_{25-75}), em crianças e adolescentes com fibrose cística.

3.2 OBJETIVO ESPECIFICO

3.2.1 Avaliar a acurácia da Rint, verificando sua sensibilidade e especificidade, para analisar a resposta ao broncodilatador em crianças e adolescentes com fibrose cística.

PACIENTES E MÉTODOS

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Para alcançar os objetivos planejados, foi realizado um estudo transversal.

4.2 POPULAÇÃO ALVO

Foram elegíveis pacientes com fibrose cística com idades entre 5 e 18 anos em acompanhamento no ambulatório de Fibrose Cística do Hospital São Lucas da PUCRS. Todos os diagnósticos deveriam ter sido comprovados segundo o teste do suor ou pesquisa de mutações do gene da FC e avaliação da equipe assistente.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística com idade entre 5 e 18 anos
- Capacidade de realizar manobras espirométricas
- Concordância (por escrito) dos responsáveis pela participação do paciente no estudo

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Exacerbação pulmonar
- Uso de antibióticos além daqueles usados para manutenção na data do teste

- Incapacidade de compreensão a respeito da realização do teste
- Intolerância ao teste

4.5 CALCULO DE TAMANHO DA AMOSTRA

Levando-se em consideração um coeficiente de correlação de 0,5 como clinicamente significativo, um alfa de 0,05 e poder de 90%, calculamos ser necessária uma amostra de 38 pacientes (HULEY et al, 2008).

4.6 ESPECIFICAÇÕES DO EQUIPAMENTO

As medidas do Rint foram realizadas com equipamento portátil denominado MicroRint® (Micro Medical Ltda, Rochester, Reino Unido). A medida do Rint é estimada através das medidas de fluxo e pressão obtidas imediatamente antes e durante uma oclusão breve de 100 ms, das vias aéreas. A interrupção do fluxo de ar ocorre durante a fase expiratória em ventilação corrente.

A medida é feita por um transdutor de pressão de alta frequência (2000 Hertz), uma válvula rápida (10 ms) para oclusão e um pneumotacógrafo. Os resultados são apresentados em um *display* acoplado a uma impressora. A pressão durante a oclusão é estimada por retroextrapolação linear.

As medidas foram realizadas com filtro comercial para Rint (*Micro Medical*) por razões de higiene e para prevenir alterações no pneumotacógrafo devido à saliva, conforme recomendado ocorrendo mudança do filtro a cada mensuração.

4.7 PROCEDIMENTOS E MEDIDAS

As mensurações foram realizadas no ambulatório de FC do Hospital São Lucas da PUCRS, no dia da consulta multidisciplinar dos pacientes. Os indivíduos e que foram selecionados e seus responsáveis receberam informações sobre o teste e preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido. As medidas foram realizadas em uma sala conjunta onde também eram realizadas as manobras espirométricas.

Inicialmente eram aferidas as medidas da estatura e da massa corporal com as crianças descalças e com roupas leves, pela nutricionista do ambulatório. Foi utilizada uma balança marca *Filizola*® e um estadiômetro fixo na parede. A idade foi calculada a partir da data de nascimento. O paciente deveria estar em repouso de no mínimo 10 minutos.

Antes da realização do teste eram dadas as instruções sobre o teste e sobre os possíveis ruídos que poderiam ocorrer devido ao fechamento do *shutter*. O paciente era orientado a permanecer sentado de forma confortável e a manter uma ventilação tranquila e espontânea. A partir do momento que não restassem dúvidas em relação ao funcionamento do teste, era colocado o clipe nasal e se orientava para que o paciente fechasse os lábios ao redor do bocal descartável (de 2,5 cm de diâmetro) e posicionasse a língua sob o bocal a fim de prevenir obstruções ao fluxo de ar. A face e o queixo do paciente eram suportados pela mão do investigador para prevenir a perda de energia e

reduzir o efeito da complacência de vias aéreas superiores. A cabeça foi mantida em posição neutra (figura 3).

Antes de iniciar o teste, era demonstrada a forma de realização do teste pela investigadora, para retirar as últimas dúvidas e familiarizar o paciente com o mesmo. Dez interrupções ao fluxo de ar eram feitas no pico de fluxo da expiração não-forçada, de forma seqüencial em dez consecutivos ciclos respiratórios e no mínimo cinco medidas deveriam ser satisfatórias. Após o teste os valores do Rint e a mediana eram impressos. A mensuração seria considerada com sucesso se, no mínimo cinco medidas adequadas fossem obtidas e quando o coeficiente de variação (CoV) das medidas fosse menor ou igual a 20%. Nas situações em que os testes apresentassem um CoV maior que 20%, eram excluídas as medidas extremas, desde que pelo menos 5 medidas fossem mantidas. Se isto não ocorresse, o teste era excluído. As medidas eram realizadas em frequência randômica e automática (independente do investigador), sendo que as medidas não poderiam ser previstas, mas o fechamento da *shutter* poderia ser ouvido.

Na execução das medidas, foram evitados perdas ou escapes pelo bucal, movimentos de pescoço, fechamento das cordas vocais, padrão respiratório irregular, movimento do sujeito durante o fechamento do *shutter* e respiração que não fosse completamente tranqüila, deglutição, espirro, sendo, nesses casos, a manobra rejeitada.

Após a avaliação da resistência das vias aéreas, os pacientes realizaram a espirometria, como é de rotina no acompanhamento ambulatorial, exame que era realizado por um mesmo médico residente de pneumologia pediátrica utilizando um espirômetro da marca *Koko (Koko Spirometer)*. Cada paciente então repetia a medida do Rint e da espirometria 20 minutos após o uso do broncodilatador.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises dos dados foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 14.0 do grupo de pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

Os resultados foram descritos e expressos em média e desvio padrão quando sua distribuição foi simétrica, e mediana e amplitude interquartil, quando assimétrica. As variáveis categóricas são apresentadas em frequências absolutas e percentuais. Foi utilizado o teste de correlação linear de Pearson (r) para avaliar as associações entre as variáveis quantitativas. Para determinação dos pontos de corte para sensibilidade e especificidade da Rint em relação ao VEF₁, foi utilizada a curva ROC (*Receiver Operator Characteristic Curve*).

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HSL-PUCRS (Resolução 196/96) previamente a sua execução. Todos os responsáveis pelas crianças receberam e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido autorizando a participação do filho sob sua responsabilidade. Essa pesquisa envolvia riscos mínimos aos participantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Accurso, F J. Update in cystic Fibrosis; *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 944- 947.
2. Andersen D.H. cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis child* 1938;56:344-399.
3. Akhtar S. Cystic fibrosis in adults: An update on diagnosis and treatment. *J Respir Dis* 2006;27(1):32-41.
4. Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Applicability of interrupter resistance measurements using the MicroRint in daily practice. *Respir Med* 2003; 97(4): 366-74.
5. Bates JH, Baconnier P, Milic-Emili J. A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics. *J Apply Physiol* 1988; 64(5): 2204-14.
6. Bates JH, Hunter IW, Sly PD, OkuboS, Filiatrault S, Milic-Emili J. Effect of valve closure time on the determination of respiratory resistance by flow interruption. *Med Biol Eng Comput* 1987; 25(2): 136-40.
7. Bates JH, Sly PD, Kochi T, Martin JG. The effect of a proximal compliance on interrupter measurements of resistance. *Respir Physiol* 1987; 70(3): 301-12.
8. Bates JH, Hunter IW, Sly PD, Okubo S, Filiatrault S, Milic-Emili J. Effect of valve closure time on the determination of respiratory resistance by flow interruption. *Med Biol Eng Comput* 1987;25(2): 136-40.
9. Benezra, M; Bacil, M L, Marostica, P J C. Fibrose Cística: Critérios diagnósticos e seus questionamentos. *Acta médica* 2008; 29: 630-635.

10. Beydon N. et al. Pulmonary Function Tests in Preschool Children with Cystic Fibrosis, *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1099-1104.
11. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(10): 1388-94.
12. Beydon N. Interrupter resistance: What's feasible? *Paediat Respir Rev* 2006; 7S: S5-S7.
13. Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boule M, Alain B, et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(6): 640-4.
14. Bisgaard H, Klug B. Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J* 1995; 8(12): 2067-75.
15. Black J, Baxter-Jones AD, Gordon J, Findlay AL, Helms PJ. Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique, and tidal flow by inductance plethsmography. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(6): 548-53.
16. Bridge et al. Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting, *Eur Respir J* 1999; 13: 792-796.
17. Bridge PD, McKenzie SA. Airway resistance measured by the interrupter technique: expiration or inspiration, mean or median? *Eur Respir J* 2001; 17(3): 495-8
18. Bridge PD, Lee H, Silverman M. A portable device based on the interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren. *Eur Respir J* 1996; 9(7): 1368-73.

19. Bridge PD, Ranganathan S, McKenzie SA. Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting. *Eur Respir J* 1999; 13(4): 792-6.
20. Carter ER, Stecenko AA, Pollock BH, Jaeger MJ. Evaluation of the interrupter technique for the use of assessing airway obstruction in children. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17(4): 211-7.
21. Carter ER. It is time to consider standardizing the interrupter technique. *Eur Respir J* 1997; 10(6): 1428-9.
22. Carvalho GM, Carvalho AP, Folescu TW Higa L, Teixeira LM, Plotkowski MC *et al.* Transient isolation of *Burkholderia multivorans* and *Burkholderia cenocepacia* from Brazilian cystic fibrosis patient chronically colonized with *Burkholderia vietnamiensis*. *J Cyst Fibros* 2005;4(4):267-270
23. Chan EY, Bridge PD, Dundas I, Pao CS, Healy MJ, McKenzie SA. Repeatability of airway resistance measurements made using the interrupter technique. *Thorax* 2003; 58(4): 344-7.
24. Child F, Clayton S, Davies S, Fryer AA, Jones PW, Lenney W. How should airways resistance be measured in young children: mask or mouthpiece? *Eur Respir J* 2001; 17(6): 1244-9.
25. Child F. The measurement of airway resistance using the interrupter technique (Rint). *Pediatr Respir Rev* 2005; 6(4): 273-7
26. Chowienczyk PJ, Lawson CP, Lane S, Johnson R, Wilson N, Silverman M, *et al.* A flow interruption device for measurement of airway resistance. *Eur Respir J* 1991;4(5): 623-8.

27. Davies PL, Doull IJ, Child F. The interrupter technique to assess airway responsiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42: 23-28.
28. Davies SD. Neonatal and pediatric respiratory diagnostics. *Respir Care* 2003;48(4): 367-84.
29. Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest* 1956; 35:327-35.
30. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 1956;8:587-94.
31. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, Chasse M, Robatto FM, Braidy J, et al. Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: effect of flow, volume, and time. *J Appl Physiol* 1991; 70(6): 2719-29.
32. Evans AK, Fitzgerald DA, McKay KO. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 18(5): 784-9.
33. Farber S. Pancreatic function and disease in early life. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Pathol* 1944; 37:238.
34. Frey U, Kraemer R. Interrelationship between postocclusion oscillatory pressure transients and standard lung function in healthy and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19(6): 379-88
35. Gesteira RM. Fibrose cística do pâncreas- incidência no Brasil. *Bol Inst Pueric* 1949; 12/13: 23-62.
36. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-549.

37. Gracia J, Mata F, Alvarez A, *et al.* Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005;60:558-563
38. Guo YF, Sun TY, Herrmann F, Janssens JP. Comparison of airway resistance measurements by the forced oscillation technique and the interrupter technique for detecting chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients. *Chin Med J (Engl)* 2005; 118(22): 1921-4.
39. Hadjikoumi I, Hassan A, Milner AD. Effects of respiratory timing and cheek support on resistance measurements, before and after bronchodilation in asthmatic children using the interrupter technique. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36(6): 495-501.
40. Hodson ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. *Respiration* 2000;67(6):595-607.
41. Hulley,SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica.* Artmed 2008, 3º edição, Porto Alegre.
42. Jackson AC, Milhorn HT Jr, Norman JR. A reevaluation of the interrupter technique for airway resistance measurement. *J Appl Physiol* 1974; 36(2): 264-8
43. Kannisto S, Vanninen E, Remes K, Korppi M. Interrupter technique for evaluation of exercise-induced bronchospasm in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(3): 203-7.
44. Kessler V, Mols G, Bernhard H, Haberthur C, Guttmann J. Interrupter airway and tissue resistance: errors caused by valve properties and respiratory system compliance. *J Appl Physiol* 1999; 87(4): 1546-54.

45. Knowles MR, Stutts MJ, Yankaskas JR, Gatzky JT, Boucher RC Jr. Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 1986; 7: 285-97.
46. Kooi EM, Vrijlandt EJ, Boezen HM, Duiverman EJ. Children with smoking parents have a higher airway resistance measured by the interruption technique. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(3): 419-24.
47. Kulich et al. Disease-specific Reference Equations for Lung Function in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 885-891.
48. Larsen GL, Kang JK, Guilbert T, Morgan W. Assessing respiratory function in young children: Developmental considerations. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(4): 657-66.
49. Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, Novembre E, Veneruso G, Frongia G, et al. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. *Thorax* 2001;56(9): 691-5.
50. Lyzac JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Ver* 2002;15:194-222.
51. Martins CSB, Ribeiro AF, Costa FF. Frequency of the cystic fibrosis DF 508 mutation in a population from São Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26: 1037-40
52. McZenzie SA, Chan E, Dundas I, Bridge PD, Pao CS, Mylonopoulou M, et al. Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2-10 year olds of three ethnicities. *Arch Dis Child* 2002;87(3): 248-51
53. Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WC, de Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6): 1350-5.

54. Merkus PJ, Arets HG, Joosten T, Siero A, Brouha M, Mijlbergen JY, et al. Measurements of interrupter resistance: reference values for children 3-13 yrs of age. *Eur Respir J* 2002; 20(4): 907-11
55. Nielsen et al. Serial lung function and responsiveness in Cystic Fibrosis during early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169: 1209 -1216.
56. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and health children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4): 554-9.
57. Oswald-Mammosser M, Lierena C, Speich JP, Donata L. Measurements of respiratory system resistance by interrupter technique in healthy and asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24(2): 78-85.
58. Oswald-Mammosser M, Charloux A, Donato L, Albrech C, Speich JP, Lampert E, et al. Interrupter technique versus plethysmography for measurement of respiratory resistance in children with asthma or cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29(3): 213-20.
59. Panagou P, Kottakis I, Tzouveleki A, Anevlavis S, Bouras D. Use of interrupter technique in assessment of bronchial responsiveness in normal subjects. *BMC Pulm Med* 2004; 4:11.
60. Panagou et al. Use of interrupter technique in assessment of bronchial responsiveness in normal subjects, *BMC Pulmonary Medicine* 2004: 4-11.
61. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology* 1981; 81:1143-61.
62. Pao CS, Healy MJ, McKenzie SA. Airway resistance by the interrupter technique: which algorithm for measuring pressure? *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(1): 31-6.

63. Pereira CAC. et al. Diretrizes para Função Pulmonar. J. Pneumol 2002; 28 (3): S1-S82.
64. Pereira CAC. Bases e aplicações clínicas dos testes de função pulmonar. Diagnóstico e Tratamento 2005; 10(2): 65-75.
65. Phagoo SB, Watson RA, Pride NB, Silverman M. Accuracy and sensitivity of the interrupter technique for measuring the response to bronchial challenge in normal subjects. Eur Respir J 1993; 6(7): 996-1003.
66. Phagoo SB, Watson RA, Silverman M, Pride NB. Comparison of four methods of assessing airflow resistance before and after induced airway narrowing in normal subjects. J Appl Physiol 1995; 79(2): 518-25.
67. Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. Eur Respir J 1996; 9(7): 1374-80.
68. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. J Pediatr 1994;124:177-192.
69. Rech, VV, Vasconcellos PC, Junior HTM, Stein RT, Pitrez PM, Jones MH. Resistência de vias aéreas em crianças através da Técnica do Interruptor: Valores de Referência. J Bras. Pneumol 2008; 34 (10): 796-803
70. Reis JC, Damaceno N. Fibrose cística. Jornal de pediatria 1998; 74(1): 76-94.
71. Ribeiro, JD, Ribeiro, MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística-do pediatra ao especialista. Jornal de pediatria 2002; 78(2): 171-186.
72. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, Drumm ML, Melmer G, Dean M et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science 1989; 245: 1059-65.

73. Rosestein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic fibrosis foundation consensus panel. *J Pediatr* 1998; 132(4): 563-5.
74. Sant'Agnes PA, Darling RC, Perera GA, Schea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1953; 12:549
75. Scanlan, C L. Fundamentos da terapia respiratória de Egan, 7ªed. Barueri : Manole 2000.
76. Sly PD, Lombardi E. Measurement of lung function in preschool children using the interrupter technique. *Thorax* 2003; 58(9): 742-4.
77. Snow M. Airway resistance measurements. *Respir Care Clin N Am* 1997;3:235-45.
78. Song DJ, Woo CH, Kang H, Kim HJ, Choung JT. Applicability of interrupter resistance measurements for evaluation of exercise-induced bronchoconstriction in children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(3): 228-33.
79. Stocks J, Sly PD, Morris MG, Frey U. Standards for infant respiratory function testing: what (ever) next? *Eur Resp J* 2000; 16(4): 581-4.
80. Tarantino, A B. Doenças pulmonares. 5ª ed, Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2002.
81. Valle ELT. Resistência das vias aéreas: técnica da oscilação forçada. *J. Pneumol* 2002; 28(2): S151-S154.
82. Van Alena R, Gimeno F. Respiratory resistance measured by flow-interruption in a normal population. *Respiration* 1994;61(5): 249-54.
83. Von Neergaard K, Wirz K. Die messung des Stromungswiderstände in den atemwegen des menschen, insbesondere bei asthma und emphysema. *Z Klin Med* 1927; 105: 5

ARTIGO EM INGLÊS

ARTIGO EM INGLÊS**EVALUATION OF AIRWAY RESISTANCE USING THE INTERRUPTOR
TECHNIQUE IN BRAZILIAN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS**

Alessandra Rocha,^{1*} Marcio Vinicius Fagundes Donadio, PhD^{2,4}, Paulo José Cauduro
Marostica, MD, PhD^{3,4}.

1. Post-Graduate Program, School Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do
Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

2. School of Nursing, Nutrition and Physiotherapy, Pontifícia Universidade Católica do
Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil

3. School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto
Alegre, RS, Brazil.

4. Group for Assistance for Cystic Fibrosis Patients, Hospital São Lucas da PUCRS
(HSL-PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil.

*Correspondence to Alessandra Rocha Ambulatório de Fibrose Cística/ Hospital São
Lucas da PUCRS, Avenida Ipiranga, 6690-CEP 90610-000 - Porto Alegre, RS, Brazil.
Tel. +55 51 92759490 e-mai: ichanda@hotmail.com

Abbreviated title: Interrupter technique in cystic fibrosis patients

Abstract

Few studies have been published on airway resistance measurements using the interrupter technique (IT). We performed a cross-sectional study, evaluating 38 children and adolescents with Cystic Fibrosis (CF), followed at the outpatient CF clinic of Hospital São Lucas from Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Airway resistance (Rint) was measured by the IT, followed by spirometry in all patients. Measurements were repeated after inhalation of salbutamol in order to evaluate bronchodilator response. There was a strong correlation between inverse Rint and forced expiratory volume in one second (FEV₁) ($r=0.8$, $p<0.001$) and fair correlations between the inverse Rint and mid expiratory flow (MEF) ($r=0.74$ $p<0.001$) and between inverse Rint and body mass index (BMI) ($r=0.62$ $p<0.001$). The accuracy of bronchodilator response by the IT was tested through the ROC (receiver operating curve), comparing results with spirometry bronchodilator response. An area of 0.75 under the curve was obtained, for the cutoff point of -28% of Rint, achieving a sensitivity of 66% and a specificity of 82%. The findings suggest that Rint shows good correlation with spirometry parameters, although the IT is not sufficiently accurate to replace spirometry in the evaluation of bronchodilator response.

Keywords: Pulmonary function tests; Cystic fibrosis; Spirometry; Airway resistance.

Introduction

Pulmonary function tests are routine in following patients with cystic fibrosis (CF). Spirometry, in particular, is often used to track the disease and measure response to treatment, and forced expiratory volume at the first second (FEV_1) is the most widely used parameter. However, it requires active cooperation of the patients, and this is a major limitation, especially in younger children (PEREIRA et al, 2002; RAMSAY and BOAT,1994)

Modern technology has led to the development of new equipment to measure pulmonary function, including other parameters for evaluation, such as airway resistance (RECH et al, 2008; SLY et al, 2003; BEYDON 2006). The interruptor technique (IT) which was first described in 1927 by Von Neergaard, began to be used again because of portability of the equipment, its low cost equipment, and because it is technically easy. It is performed on spontaneous ventilation and does not require any forced maneuvers (VON NEERGAARD & WIRZ, 1927). The technique evaluates airway resistance based on the assumption that after a short interruption of airflow (milliseconds) during spontaneous breathing, through closing a valve, the pressure of the mouth is balanced instantaneously with the alveolar pressure. The method assumes that there is only one alveolar pressure. The ease of the technique along with the portability of the equipment and the possibility of a correlation with spirometric values increased interest in the method and its use for children and adolescents with pulmonary disease. (RECH et al, 2008; PHAGOO et al,1995; KESSLER et al, 1999; MCKENZIE et al, 2002; CARTER, 1994; HADJIKOUMI et al, 2003; BEYDON et al, 2002; BEYDON et al, 2003)

Many patients with cystic fibrosis use bronchodilators to relieve symptoms or before physiotherapy, and these patients evaluating the response to bronchodilators is usual for these patients. The IT in studies performed on asthma patients has proved accurate to describe such response (BRIDGE et al, 1996; PHAGOO et al, 1996; DAVIES et al, 2007; BLACK et al, 2004; KANNISTO et al, 1999).

The objective of this study was to evaluate the airway resistance using the interruptor technique (Rint) in children and adolescents with cystic fibrosis and to correlate the values observed with spirometric parameters, and also to evaluate the adequacy of Rint to verify the response to bronchodilator.

Methods

Subjects

The patients eligible for this study were aged 5-18 years and were being followed at the CF outpatient clinic at Hospital São Lucas, PUCRS (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul). All the diagnoses had been confirmed by the sweat test or finding of two CF gene mutations together with clinical evaluation by the attending team. Patients were recruited during the period from March 2008 to August 2009. Patients with pulmonary exacerbation, using antibiotics besides those utilized for maintenance therapy, and those who were unable to understand the test were excluded.

Equipment

The Rint measures were performed using portable equipment called MicroRint® (Micro Medical Ltda, Rochester, United Kingdom). Rint is estimated by flow and pressure measures obtained immediately before and during a brief occlusion, 100 ms, of the airways. The interruption of airflow occurs during the expiratory phase in tidal volume.

The data to calculate Rint are obtained by a high frequency pressure transducer (2000 Hertz), a quick valve (10 ms) for occlusion and a pneumotachograph. The results are shown in a display coupled to a printer. Pressure during occlusion is estimated by linear retroextrapolation from a point where pressure has stabilized and reached a plateau.

The measures were performed using a commercial filter for Rint (*Micro Medical*) for reasons of hygiene and to prevent alterations in the pneumotachograph due to saliva, as recommended (change of filter every time a measurement is performed).

Procedures

The measurements were performed at the CF outpatient clinic at Hospital São Lucas, PUCRS, on the day of the patients' multidisciplinary visit. The individuals selected and the people responsible for them received information on the test and completed the free and informed letter of consent. The measurements were performed in the same room where the spirometric maneuvers were also performed.

Initially, the measures of height and body mass were made with the children barefoot in light clothes, by the clinic nutritionist. A scale *Filizola*® and a stadiometer were used. The age was calculated from the birth date. The patients had to be resting for at least 10 minutes.

Before the test was performed, instructions were given explaining that noises would occur due to the shutter closing. The patient was oriented to remain comfortably seated and to maintain quiet, spontaneous ventilation. As soon as there were no more doubts concerning test functioning, a noseclip was placed and the patient was oriented to close his lips around the disposable mouthpiece (2.5 cm in diameter) and to position the tongue under the mouthpiece to prevent airflow obstructions. The face and chin of the patient were supported and restricted by the investigator's hand to prevent loss of energy and to reduce the effect of upper airway complacency. The head was kept in a neutral position.

Before beginning the test, the investigator demonstrated how it would be performed, in order to allay the last doubts and familiarize the patient with it. Ten airflow interruptions in the non-forced peak expiratory flow were performed sequentially in ten consecutive respiratory cycles, and at least five measures had to be satisfactory. After the test the Rint values and median were printed. The measure was considered successful if at least five adequate measures were obtained, and when the coefficient of variation (CoV) of these measures was smaller than or equal to 20%. In situations in which the tests had a CoV greater than 20%, the extreme measures were excluded, until at least 5 measures were maintained; if this did not occur, the test was excluded. The measures were performed at a random and automatic (independent of the investigator) frequency, and the shutter occlusions for the measurements could not be foreseen, although they could be heard after they had occurred.

When performing the measurements, losses or leaks through the mouthpiece, neck movements, closure of vocal cords, irregular breathing pattern, movement of subject while closing the shutter, swallowing and sneezing were all avoided, and in such cases, the measure was rejected.

After evaluating airway resistance, the patients performed spirometry, as routinely done in outpatient follow up, a test that was performed by the same trained and qualified resident physician using a *Koko Spirometer*. Each patient then repeated the Rint measure and spirometry test 20 minutes after using an inhalatory bronchodilator, salbutamol, at a dose of 400µg.

Statistical Analysis

This study presents a cross-sectional design. To describe the population means and standard deviations were used for variables with symmetrical distribution and median, and interquartile interval for the variables with an asymmetrical distribution. The Pearson correlation test was used to evaluate correlations. To compare the bronchodilator response between Rint and spirometry the receiving operation curve (ROC) was used and the cutoff points established using the Youden coefficient. The data analyses were performed using the *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) version 14.0 of the research and Graduate group at HCPA.

Considering a correlation coefficient of 0.5 as clinically significant, an alpha of 0.05 and a power of 90%, we calculated that a sample of 38 patients was needed (HULEY et al, 2008).

Results

Thirty-eight patients were evaluated, from March 2008 to August 2009. The patients in the study had a mean age of 10.79 years and were mostly male. The population presented a mean percentage FEV₁ of 82.82, indicating mild pulmonary

disease and a Rint Z score with a median of 0.29, 25th percentile of -0.32 and a 75th percentile of 0.93, indicating slightly increased resistance. The descriptive data of the population studied are in table 1. Table 2 shows the Rint data.

The correlations were tested between the spirometric variables (absolute and percentage FEV₁, absolute and percentage FEF₂₅₋₇₅) and the Rint data in their absolute, inverse and Z score form. Important correlations were found between the inverse Rint and absolute FEV₁ ($r=0.80$ $P<0.001$), the inverse Rint with absolute FEF₂₅₋₇₅ ($r=0.73$ $P<0.001$) and also a weak correlation between the inverse of Rint and percentage FEV₁ ($r=0.37$ $P<0.001$).

A correlation between the inverse Rint and BMI was also found ($r=0.62$ $P<0.001$).

The ROC was used to evaluate the response to the bronchodilator with Rint. The area under the ROC was 0.75 and through the Yuden coefficient we chose the cutoff point of -28%, giving a sensitivity of 66% and a specificity of 82% to estimate a bronchodilator response of 12% in spirometry. Thus, of the patients who presented a response to the bronchodilator in spirometry, 66% will also be identified by Rint, and there may be 34% of false negatives, and among the patients who did not show a response to the bronchodilator in spirometry, 82% did not present a response in Rint either, leading to 18% false positives.

Table 1. Descriptive population data

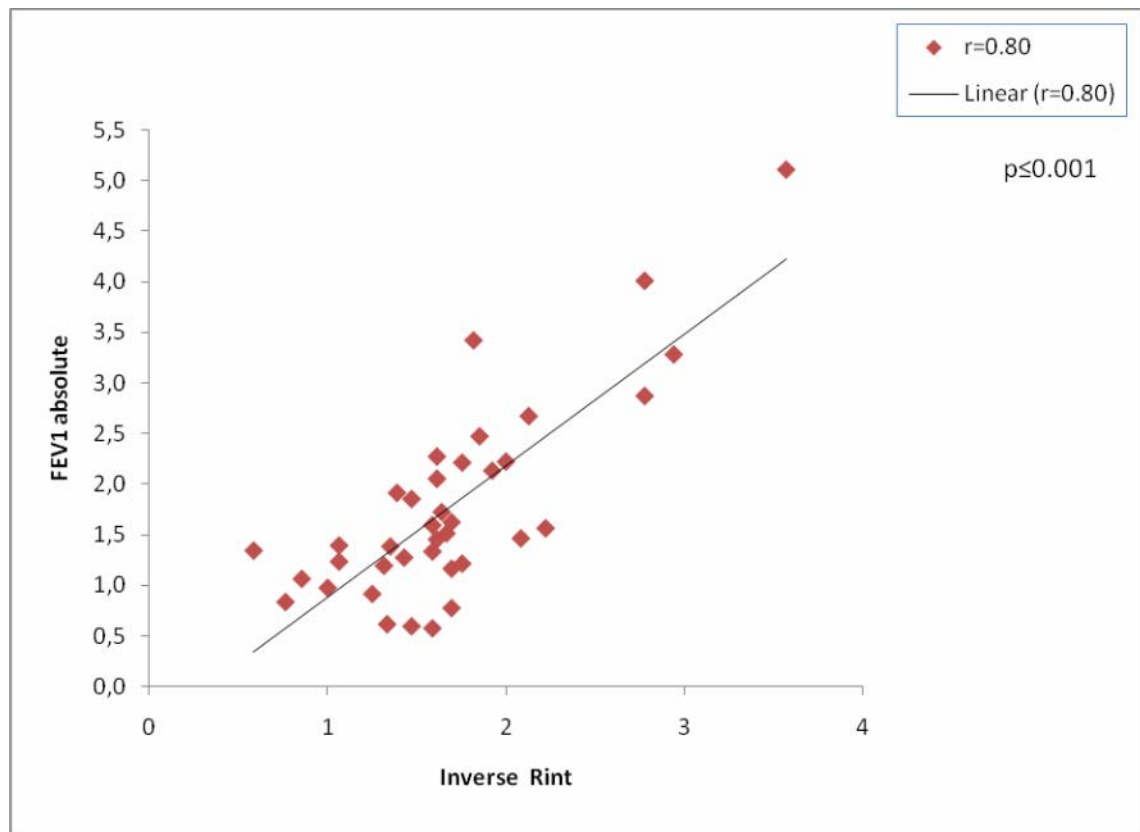
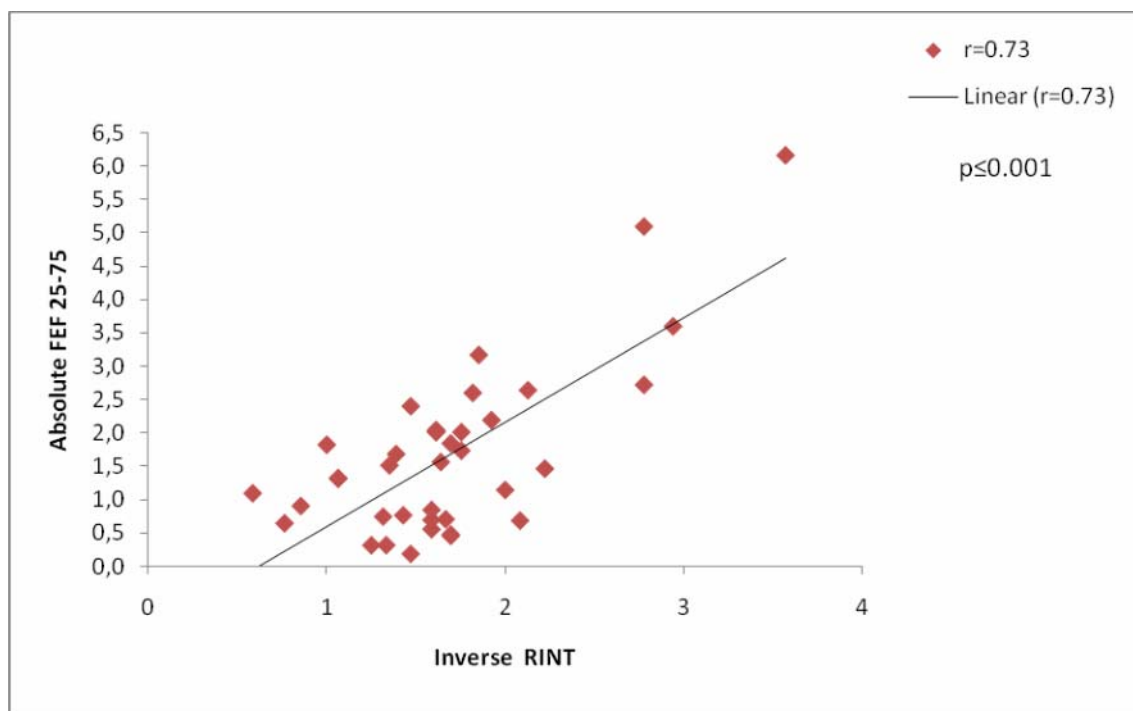
Age (years)	10.79 (3.71)
Sex (male %)	22 (57.89)
Chronic colonization	17 (44.73)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	
BMI	18.69 (3.67)
FEV₁ (% of the predicted)	82.82 (26.43)
FEF₂₅₋₇₅ (% of predicted)	64.62 (37.36)

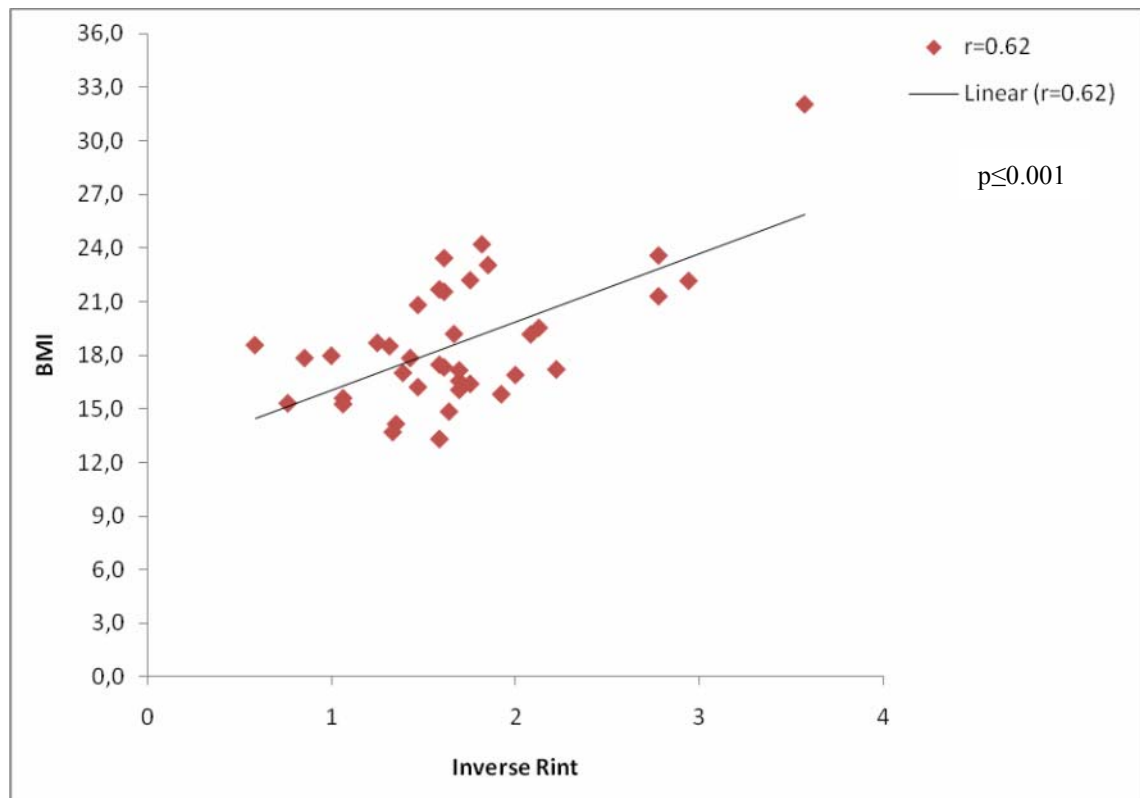
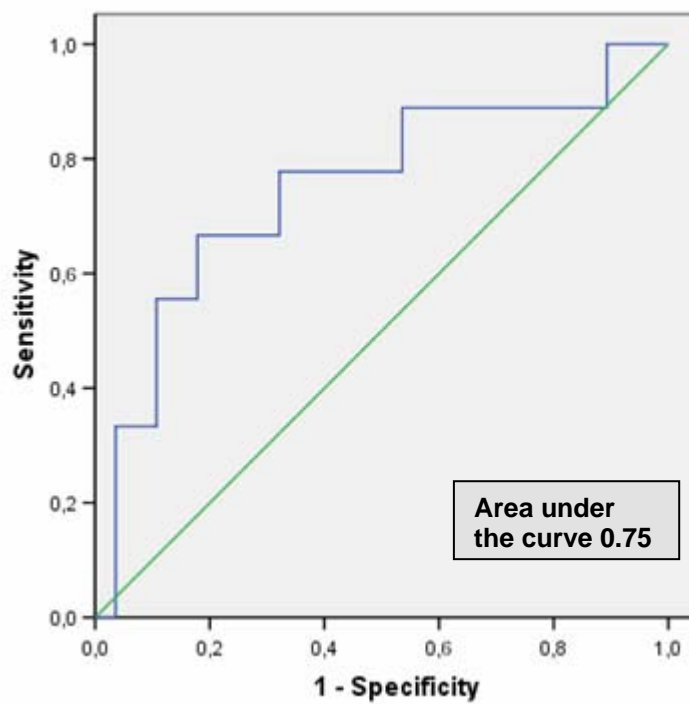
Note: The data are presented as mean (standard deviation) or frequency (percentage).

Table 2. Rint data

Absolute Rint	0.67 (0.091)
Inverse Rint	1.68 (0.59)
Rint Z score	0.29 (-0.32 – 0.93)
post-bronchodilator Absolute Rint	0.54 (0.070)
post-broncodilator Inverse Rint	2.09 (0.86)
Post-bronchodilator Rint Z Score	-0.45 (-0.97 – 0.49)
Delta Rint	-21.05 (-30.6 – 0)

Note: The data are presented at mean (standard deviation) or median (25-75 percentile).

Graph 1- Inverse Rint *versus* absolute FEV₁Graph 2- Inverse Rint *versus* absolute FEF₂₅₋₇₅

Graph 3- Inverse Rint *versus* BMI

Graph 4- ROC curve

DISCUSSION

In this study Rint was evaluated in a population of Cystic Fibrosis individuals followed at the outpatient clinic at Hospital São Lucas, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul. This Reference Center for the treatment of the disease is particularly new. It was started seven years ago and for this reason it follows a young population, with mild pulmonary disease. It should be pointed out that the characteristics of the study population are similar to those of the population of the North-American Registry, where most of the patients have mild pulmonary disease with a mean FEV₁ of 76.1%, presenting normal values up to the age of six years; 51.7% are male and 53.7% are under the age of 18 years. (Registry of the North American Cystic Fibrosis Foundation, 2008).

In this population, slightly increased resistance data were found compared to a local study . (RECH et al, 2008).

In the present study, the correlations between the main spirometric parameters and the Rint measures were analyzed, and a cutoff point was suggested to evaluate the response to the bronchodilator, comparing it with well- established data on the variation of FEV₁. We found a significant correlation between the absolute values of FEV₁ and Rint. Besides, when the inverse Rint was used, which reflects conductance of the airways, on the contrary of resistance, an even greater correlation was found with FEV₁. This information supports the idea that FEV₁ and the inverse Rint present this correlation, since both are flow dependent. It should also be pointed out that when the data were normalized we did not find a significant correlation, suggesting that Rint and spirometry may reflect different aspects of pulmonary function.

In the study by Davies et cols. Similar data were found. A population of cystic fibrosis children and adolescents was evaluated, and moderate correlations were found between inverse Rint and FEV₁, FVC and FEF₂₅₋₇₅. However, no response to the bronchodilator was observed, using the interruptor technique (DAVIES et al, 2007). These authors, however, analyzed the data differently from the present study, where the ROC curve was used, evaluating several cutoff points for the response to the bronchodilator. In this way, the cutoff point of -28% was found in the Rint variation as the best cutoff point to determine the bronchodilator response. The method accuracy was reasonable, corresponding to a sensitivity of 66% and a specificity of 82%. Thus these data do not allow ignoring spirometry in this evaluation, since there might be 34% of false negatives when evaluating the bronchodilator response.

Concluding, Rint was shown to be a method that correlated well with spirometric parameters and had a reasonable accuracy to evaluate the bronchodilator response. Its price, the easy use and portability justify the development of further studies to evaluate whether Rint could be characterized as an outcome in follow up studies and therapeutic trials.

REFERENCES

1. Beydon N. et al. Pulmonary Function Tests in Preschool Children with Cystic Fibrosis, *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1099-1104.
2. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(10): 1388-94.
3. Beydon N. Interrupter resistance: What's feasible? *Paediatr Respir Rev* 2006; 7S: S5-S7.
4. Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boule M, Alain B, et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(6): 640-4.
5. Black J, Baxter-Jones AD, Gordon J, Findlay AL, Helms PJ. Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique, and tidal flow by inductance plethsmography. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(6): 548-53.
6. Bridge PD, Lee H, Silverman M. A portable device based on the interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren. *Eur Respir J* 1996; 9(7): 1368-73.
7. Carter ER, Stecenko AA, Pollock BH, Jaeger MJ. Evaluation of the interrupter technique for the use of assessing airway obstruction in children. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17(4): 211-7.
8. Davies PL, Doull IJ, Child F. The interrupter technique to assess airway responsiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42: 23-2

9. Hadjikoumi I, Hassan A, Milner AD. Effects of respiratory timing and cheek support on resistance measurements, before and after bronchodilation in asthmatic children using the interrupter technique. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36(6): 495-501.
10. Hulley,SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. Artmed 2008, 3º edição, Porto Alegre.
11. Kannisto S, Vanninen E, Remes K, Korppi M. Interrupter technique for evaluation of exercise-induced bronchospasm in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(3): 203-7
12. Kessler V, Mols G, Bernhard H, Haberthur C, Guttmann J. Interrupter airway and tissue resistance: errors caused by valve properties and respiratory system compliance. *J Appl Physiol* 1999; 87(4): 1546-54.
13. McZenzie SA, Chan E, Dundas I, Bridge PD, Pao CS, Mylonopoulou M, et al. Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2-10 year olds of three ethnicities. *Arch Dis Child* 2002;87(3): 248-51
14. Pereira CAC. et al. Diretrizes para Função Pulmonar. *J. Pneumol* 2002; 28 (3): S1-S82.
15. Phagoo SB, Watson RA, Silverman M, Pride NB. Comparison of four methods of assessing airflow resistance before and after induced airway narrowing in normal subjects. *J Appl Physiol* 1995; 79(2): 518-25.
16. Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Eur Respir J* 1996; 9(7): 1374-80.

17. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *J Pediatr* 1994;124:177-192.
18. Rech, VV, Vasconcellos PC, Junior HTM, Stein RT, Pitrez PM, Jones MH. Resistência de vias aéreas em crianças através da Técnica do Interruptor: Valores de Referência. *J Bras. Pneumol* 2008; 34 (10): 796-803
19. Registro norte-americano de pacientes com fibrose cística [homepage da Internet], Anuário de 2008 [citado em 04 de março de 2010]. Disponível em www.cff.org.
20. Sly PD, Lombardi E. Measurement of lung function in preschool children using the interrupter technique. *Thorax* 2003; 58(9): 742-4.
21. Von Neergaard K, Wirz K. Die messung des Stromungswiderstände in den atemwegen des menschen, insbesondere bei asthma und emphysema. *Z Klin Med* 1927; 105: 5

ARTIGO EM PORTUGUÊS

ARTIGO EM PORTUGUÊS

**AVALIAÇÃO DA RESISTÊNCIA DAS VIAS AÉREAS ATRAVÉS DA
TÉCNICA DO INTERRUPTOR EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Alessandra Rocha^{1*}, Marcio Vinicius Fagundes Donadio², Paulo José Cauduro
Marostica³.

1. Mestranda em Ciências Médicas- Programa Saúde da Criança e do Adolescente-
UFRGS.

2. Professor da Faculdade de Enfermagem, Fisioterapia e Nutrição da PUCRS. Doutor
em Fisiologia-UFRGS

3. Professor Adjunto do Departamento de pediatria e Puericultura da UFRGS. Doutor
em medicina: Pneumologia pela UFRGS. Coordenador do grupo de Atendimento a
Pacientes com Fibrose Cística do Hospital São Lucas da PUCRS.

*Endereço para correspondência e contato:

Alessandra Rocha

Ambulatório de Fibrose Cística/ Hospital São Lucas da PUCRS,

Avenida Ipiranga, 6690-CEP 90610-000 - Porto Alegre, RS, Brazil.

Fone:(51) 92759490 e-mail: ichanda@hotmail.com

Resumo

Estudos para a avaliação da resistência das vias aéreas de pré-escolares com fibrose cística através da técnica do interruptor (Rint) são escassos. Foi realizado um estudo transversal, com 38 pacientes acompanhados no ambulatório de Fibrose Cística do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Foram realizadas medida da Rint, seguida da avaliação espirométrica em todos os pacientes, repetindo os testes após o uso de salbutamol para a aferição da resposta ao broncodilatador. Nos resultados, foram encontradas forte correlação entre o inverso da Rint e o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF_1), ($r=0,8$ $p<0,001$) e moderadas correlações entre o inverso da Rint e o fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital (FEF_{25-75}), ($r=0,74$ $p<0,001$) e entre o inverso da Rint e o índice de massa corporal (IMC), ($r=0,62$ $p<0,001$). A acurácia da avaliação da resposta ao broncodilatador pela Rint, foi testada através da curva ROC (*Receiver Operator Characteristic Curve*), comparando-se com resposta ao broncodilatador na espirometria. Foi obtida uma área de 0,75 para o ponto de corte de -28%, correspondendo a uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 82%. Os achados indicam que a Rint apresenta boa correlação com a espirometria, no entanto o aparelho não possui uma acurácia suficiente para substituir a Espirometria na avaliação da resposta ao broncodilatador.

Palavras chaves: Técnica do interruptor, Rint, testes de função pulmonar, fibrose cística

Introdução

Exames de função pulmonar são rotineiros no acompanhamento de pacientes com fibrose cística (FC). Em especial, a espirometria é muito utilizada para controle da doença e para mensurar a resposta ao tratamento, sendo o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) o parâmetro mais empregado. No entanto, sua execução requer de colaboração ativa dos pacientes, sendo essa, uma limitação importante principalmente nos pacientes mais jovens (PEREIRA et al, 2002; RAMSAY e BOAT,1994)

Com os avanços tecnológicos, novos aparelhos têm surgido para mensuração da função pulmonar, incluindo outros parâmetros para a sua avaliação, como a resistência das vias aéreas (RECH et al, 2008; SLY et al, 2003; BEYDON 2006). A técnica do interruptor (TI) que teve a sua primeira descrição em 1927, por Von Neergaard, voltou a ser reutilizada devido à criação de equipamentos portáteis, de baixo custo e pela facilidade da técnica, que é feita em ventilação espontânea e não necessita de nenhuma manobra forçada (VON NEERGAARD e WIRZ, 1927). A técnica avalia a resistência das vias aéreas, partindo do pressuposto que após uma breve interrupção do fluxo de ar (milissegundos) durante respiração espontânea, através do fechamento da válvula, a pressão da boca se equilibra com a pressão alveolar instantaneamente. O método assume que existe somente uma pressão alveolar. As facilidades da técnica associadas à comercialização dos equipamentos portáteis e a possibilidade de correlação com os valores espirométricos, potencializam o interesse sobre o método e suas aplicações em crianças e adolescentes com doenças pulmonares. (RECH et al, 2008;

PHAGOO et al, 1995; KESSLER et al, 1999; MCKENZIE et al, 2002; CARTER, 1994; HADJIKOUMI et al, 2003; BEYDON et al, 2002; BEYDON et al, 2003)

Muitos pacientes com fibrose cística utilizam broncodilatadores, para alívio dos sintomas ou ainda antes do tratamento fisioterapêutico, e avaliar a resposta ao broncodilatador é rotineiro para esses pacientes. A TI em estudos com asmáticos tem se mostrado acurada para descrever essa resposta (BRIDGE et al, 1996; PHAGOO et al, 1996; DAVIES et al, 2007; BLACK et al, 2004; KANNISTO et al, 1999).

O objetivo desse estudo foi avaliar a resistência das vias aéreas através da técnica do interruptor (Rint) em crianças e adolescentes com fibrose cística e correlacionar os valores observados com parâmetros espirométricos, assim como avaliar a adequação da Rint para verificar a resposta ao broncodilatador.

Métodos

Sujeitos

Foram elegíveis para esse estudo pacientes com idades entre 5 e 18 anos em acompanhamento no ambulatório de FC do Hospital São Lucas da PUCRS. Todos os diagnósticos deveriam ter sido comprovados segundo o teste do suor ou pesquisa de mutações do gene da FC e avaliação da equipe assistente. Foram recrutados pacientes no período de março de 2008 a agosto de 2009. Pacientes com exacerbação pulmonar, fazendo uso de antibióticos além dos utilizados para a manutenção, incapacidade de compreensão da realização do teste foram excluídos.

Equipamento

As medidas do Rint foram realizadas com equipamento portátil denominado MicroRint® (Micro Medical Ltda, Rochester, Reino Unido). A medida do Rint é estimada através das medidas de fluxo e pressão obtidas imediatamente antes e durante uma oclusão breve, 100 ms, das vias aéreas. A interrupção do fluxo de ar ocorre durante a fase expiratória em respiração em volume de ar corrente.

Os dados para o cálculo do Rint são obtidos por um transdutor de pressão de alta frequência (2000 Hertz), uma válvula rápida (10 ms) para oclusão e um pneumotacógrafo. Os resultados são apresentados em um *display* acoplado a uma impressora. A pressão durante a oclusão é estimada por retroextrapolação linear.

As medidas foram realizadas com filtro comercial para Rint (*Micro Medical*) por razões de higiene e para prevenir alterações no pneumotacógrafo devido à saliva, conforme recomendado (mudança do filtro a cada mensuração).

Procedimentos

As mensurações foram realizadas no ambulatório de FC do Hospital São Lucas da PUCRS, no dia da consulta multidisciplinar dos pacientes. Os indivíduos selecionados e seus responsáveis receberam informações sobre o teste e preencheram o termo de consentimento livre e esclarecido. As medidas foram realizadas em uma sala conjunta onde também eram realizadas as manobras espirométricas.

Inicialmente, eram aferidas as medidas da estatura e da massa corporal com as crianças descalças e com roupas leves, pela nutricionista do ambulatório. Foi utilizada uma balança marca *Filizola*® e um estadiômetro fixo na parede. A idade foi calculada a

partir da data de nascimento. O paciente deveria estar em repouso de no mínimo 10 minutos.

Antes da realização do teste, eram dadas as instruções explicando a ocorrência de ruídos que ocorreriam devido ao fechamento do *shutter*. O paciente era orientado a permanecer sentado de forma confortável e a manter uma ventilação tranquila e espontânea. A partir do momento que não restassem dúvidas em relação ao funcionamento do teste, era colocado o clipe nasal e se orientava para que o paciente fechasse os lábios ao redor do bocal descartável (de 2,5 cm de diâmetro) e posicionasse a língua sob o bocal a fim de impedir obstruções ao fluxo de ar. A face e o queixo do paciente eram apoiados e restritos pela mão do investigador para prevenir a perda de energia e reduzir o efeito da complacência de vias aéreas superiores. A cabeça foi mantida em posição neutra.

Antes de iniciar o teste, era demonstrada a forma de sua realização pela investigadora, para retirar as últimas dúvidas e familiarizar o paciente com o mesmo. Dez interrupções ao fluxo de ar eram feitas no pico de fluxo da expiração não-forçada, de forma seqüencial em dez consecutivos ciclos respiratórios e no mínimo cinco medidas deveriam ser satisfatórias. Após o teste os valores do Rint e a mediana eram impressos. A mensuração seria considerada com sucesso se, no mínimo cinco medidas adequadas fossem obtidas e quando o coeficiente de variação (CoV) dessas medidas fosse menor ou igual a 20%. Nas situações em que os testes apresentassem um CoV maior que 20%, eram excluídas as medidas extremas, até que pelo menos 5 medidas fossem mantidas; se isto não ocorresse, o teste era excluído. As medidas eram realizadas em frequência randômica e automática (independente do investigador), sendo que as oclusões do *shutter* para as mensurações não poderiam ser previstas, embora pudessem ser ouvidas após a ocorrência.

Na execução das medidas, foram evitados perdas ou escapes pelo bucal, movimentos de pescoço, fechamento das cordas vocais, padrão respiratório irregular, movimento do sujeito durante o fechamento do *shutter*, deglutição, espirro, sendo, nesses casos, a medida rejeitada.

Após a avaliação da resistência das vias aéreas, os pacientes realizaram a espirometria, como é de rotina no acompanhamento ambulatorial, exame que era realizado por um mesmo médico residente treinado e qualificado utilizando um espirômetro da marca *Koko (Koko Spirometer)*. Cada paciente então repetia a medida do Rint e da espirometria 20 minutos após o uso inalatório do broncodilatador, salbutamol, na dose de 400µg.

Análise Estatística

Este estudo apresenta um delineamento transversal. Foram utilizados média e desvio padrão as variáveis com distribuição simétrica e mediana e intervalo interquartil para as variáveis com distribuição assimétrica para a descrição da população. Para avaliar as correlações foi utilizado o teste de correlação de Pearson e para comparar a resposta broncodilatadora entre a Rint e a espirometria foi utilizada a curva ROC e os pontos de corte estabelecidos através do coeficiente de Youden. As análises dos dados foram realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 14.0 do grupo de pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

Levando-se em consideração um coeficiente de correlação de 0,5 como clinicamente significativo, um alfa de 0,05 e poder de 90%, calculamos ser necessária uma amostra de 38 pacientes (HULEY et al, 2008).

Resultados

Foram avaliados 38 pacientes, no período de março de 2008 a agosto de 2009. Os pacientes do estudo apresentaram uma idade média de 10,79 anos, sendo a maioria do sexo masculino. A população apresentou um VEF₁ percentual médio de 82,82, indicando doença pulmonar leve e um escore Z Rint com mediana de 0,29, com percentil 25 de -0,32 e um percentil 75 de 0,93, indicando uma resistência levemente aumentada. Os dados descritivos da população em estudo estão na tabela 1. Na tabela 2 são apresentadas os dados da Rint.

Foram testadas as correlações entre as variáveis espirométricas (VEF₁ absoluto e percentual, FEF₂₅₋₇₅ absoluto e percentual) e os dados da Rint em sua forma absoluta, inversa e em escore Z. Foram encontradas correlações importantes entre o inverso da Rint e o VEF₁ absoluto ($r=0,80$ $P<0,001$), o inverso da Rint com o FEF₂₅₋₇₅ absoluto ($r=0,73$ $P<0,001$) e ainda uma fraca correlação entre o inverso da Rint e o VEF₁ percentual ($r=0,37$ $P<0,001$).

Uma correlação entre o inverso da Rint e o IMC também foi encontrada ($r=0,62$ $P<0,001$).

A curva ROC foi utilizada para avaliarmos a resposta ao broncodilatador com a Rint. A curva ROC apresentou uma área de 0,75 e através do coeficiente de Youden optamos pelo ponto de corte de -28%, com uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 82% para se prever uma resposta ao broncodilatador de 12%. Assim, dos pacientes que apresentarem resposta ao broncodilatador na espirometria, 66% também serão identificados através da Rint, podendo ocorrer 34% de falsos negativos, e os pacientes que não obtiverem resposta ao broncodilatador na espirometria, 82% também não vão ter resposta na Rint; ocasionando 18% de falsos positivos.

Tabela 1. Dados descritivos da população

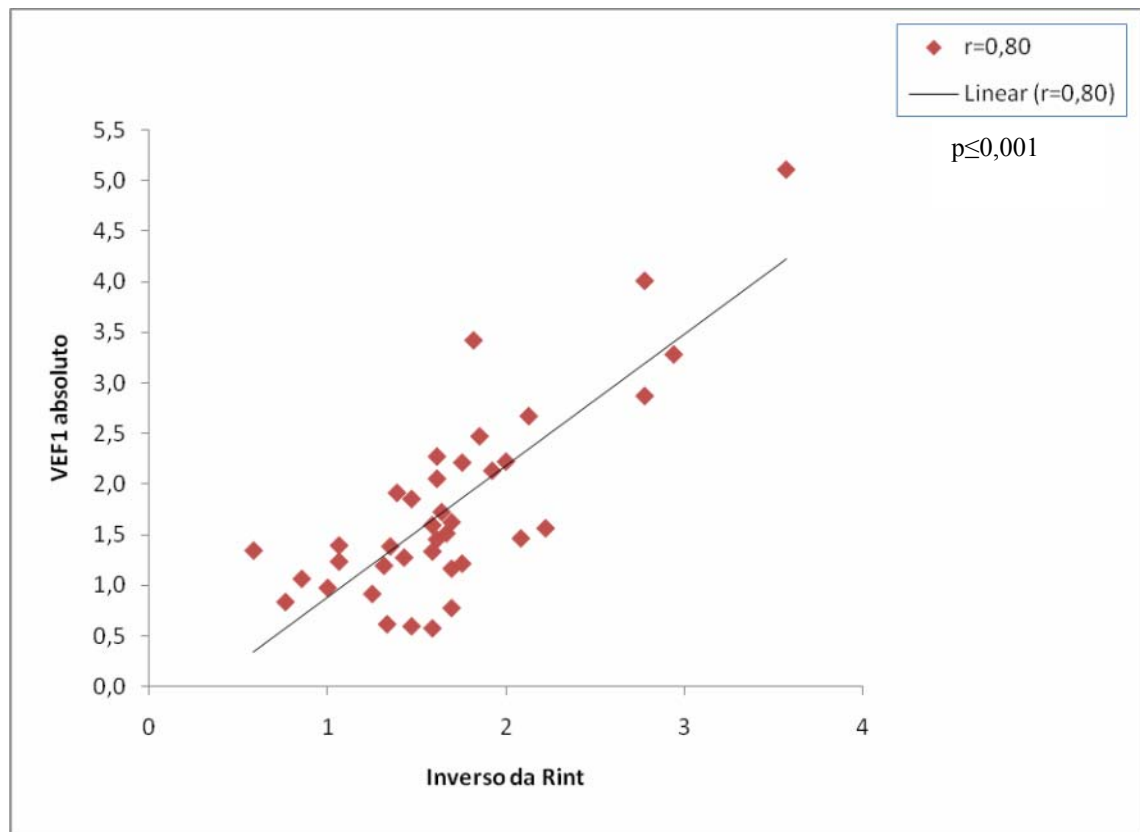
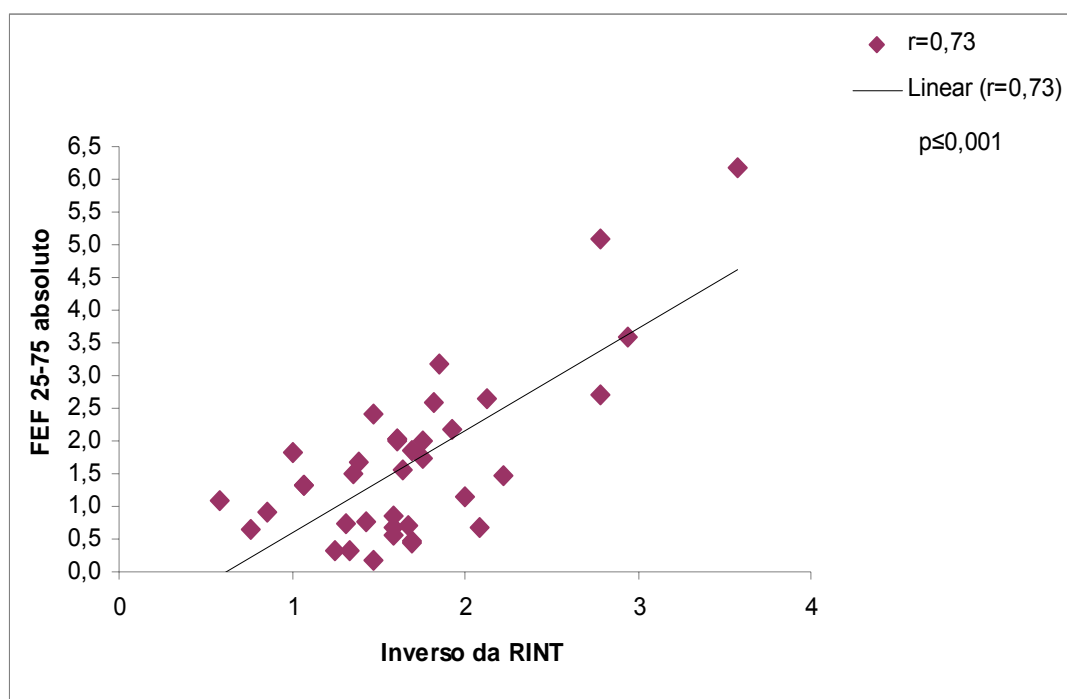
Idade (anos)	10,79 (3,71)
Sexo (masculino %)	22 (57.89)
Colonização crônica	17 (44.73)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (%)	
IMC	18,69 (3,67)
VEF₁ (% do previsto)	82,82 (26,43)
FEF₂₅₋₇₅ (% do previsto)	64,62 (37,36)

Nota: Os dados são apresentados em média (desvio padrão) ou frequência (percentual).

Tabela 2. Dados da Rint

Rint absoluta	0,67 (0,091)
Inverso da Rint	1,68 (0,59)
Escore Z Rint	0,29 (-0,32 – 0,93)
Rint absoluta pós-broncodilatador	0,54 (0,070)
Inverso da Rint pós-broncodilatador	2,09 (0,86)
Escore Z Rint pós-broncodilatador	-0,45 (-0,97 – 0,49)
Delta Rint	-21,05 (-30,6 – 0)

Nota: Os dados são apresentados em média (desvio padrão) ou em mediana (percentil 25-75) .

Gráfico 1- Inverso da Rint *versus* VEF₁ absolutoGráfico 2- Inverso da Rint *versus* FEF₂₅₋₇₅ absoluto

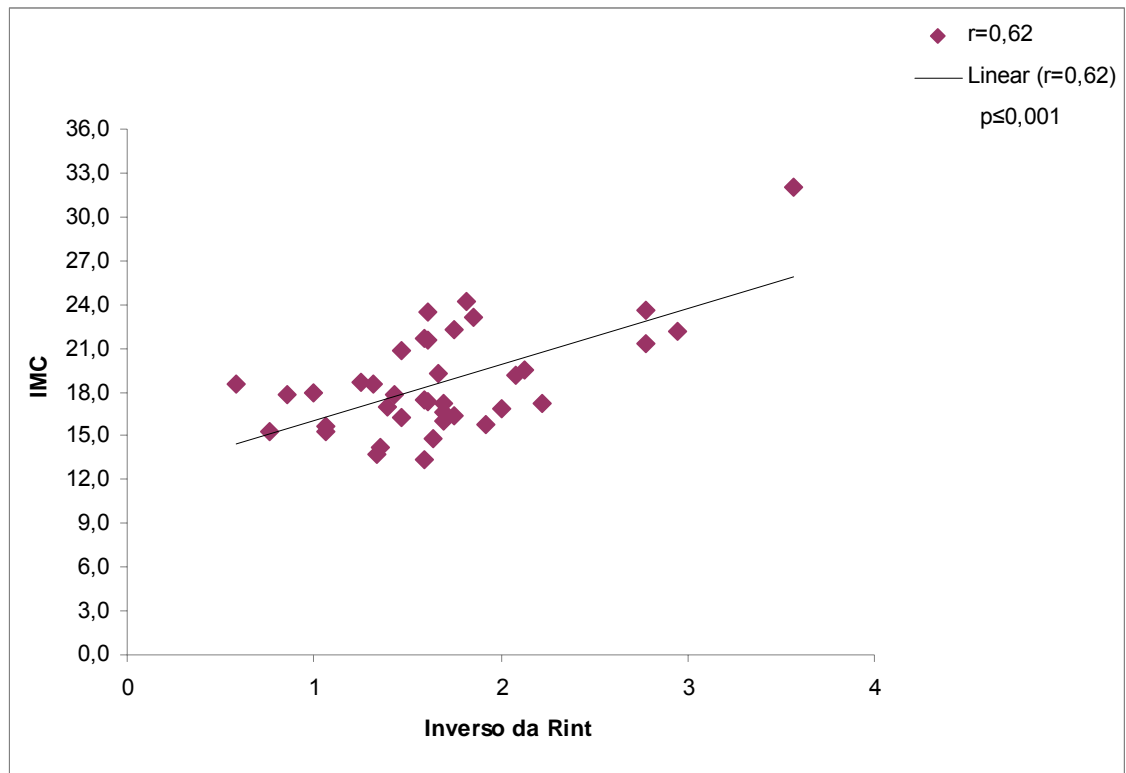
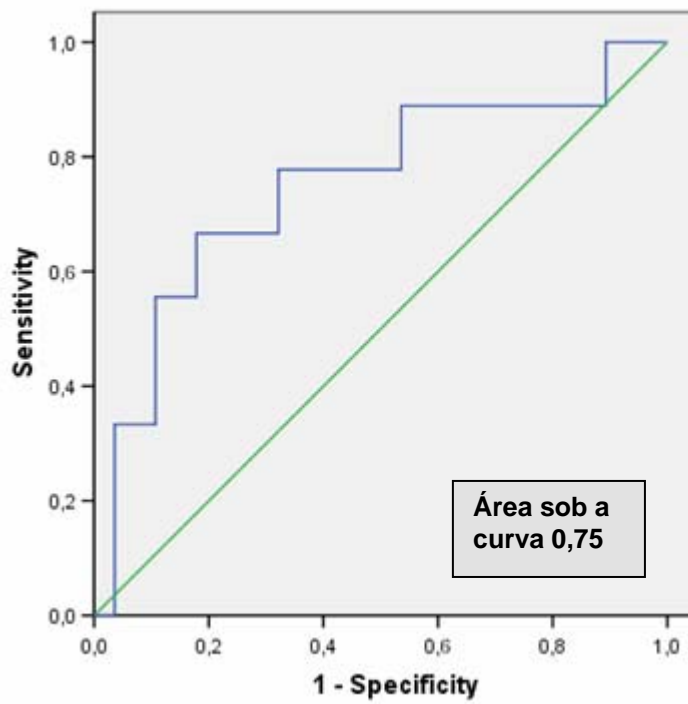
Gráfico 3- Inverso da Rint *versus* IMC

Gráfico 4- Curva ROC

DISCUSSÃO

Neste estudo, foi avaliada a Rint em uma população de indivíduos com Fibrose Cística que fazem seguimento no ambulatório do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Esse Centro de Referência no tratamento da doença ainda é notoriamente novo, possuindo sete anos de existência, acompanhando assim uma população jovem, com doença pulmonar leve. Cabe ressaltar que a população em estudo apresenta características semelhantes aos da população do registro norte-americano, em que a maioria dos pacientes apresenta doença pulmonar leve, com um VEF₁ médio de 76,1%, sendo que apresentam valores normais até os seis anos de idade, 51,7% são do sexo masculino e 53,7% são menores de 18 anos de idade. (Registro da Fundação Norte-Americana de Pacientes com Fibrose Cística, 2008).

Nessa população, observou-se dados de resistência levemente aumentados em relação ao estudo local, realizado no ano de 2008. (RECH et al, 2008).

No presente estudo, foram analisadas as correlações entre os principais parâmetros espirométricos e as medidas da Rint e sugeriu-se um ponto de corte para avaliar a resposta ao broncodilatador, comparando-se com dados bem estabelecidos de variação do VEF₁. Encontramos uma correlação significativa entre os valores absolutos de VEF₁ e de Rint. Além disso, quando foi utilizado inverso da Rint que reflete a condutância nas vias aéreas ao contrário da resistência, encontrou-se uma correlação ainda maior com o VEF₁. Este dado reforça a idéia de que o VEF₁ e o inverso da Rint apresentam esta correlação, pois ambos são fluxo dependentes. Ainda é importante ressaltar que quando os dados foram normalizados não encontramos correlação significativa, sugerindo que a Rint e a Espirometria possam refletir aspectos diferentes da função pulmonar.

No estudo de Davies e colaboradores, dados semelhantes foram encontrados. Foi avaliada uma população de crianças e adolescentes fibrocísticos, tendo sido encontradas correlações moderadas entre o inverso do Rint com o VEF₁, CVF e FEF₂₅₋₇₅. Entretanto, não foi observada resposta ao broncodilatador através da técnica do interruptor (DAVIES et al, 2007) . Esses autores, no entanto, analisaram os dados de forma diferente do presente estudo, onde foi utilizada a curva ROC, avaliando vários pontos de corte para resposta ao broncodilatador. Dessa forma, encontrou-se o ponto de corte de -28% na variação da Rint como o melhor ponto de corte para determinação da resposta broncodilatadora. A acurácia do método mostrou-se razoável, correspondendo a uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 82%. Assim, esses dados não permitem prescindir da espirometria nessa avaliação, pois poderiam ocorrer 34% de falsos negativos na avaliação da resposta broncodilatadora.

Concluindo, a Rint demonstrou ser um método com uma boa correlação com parâmetros espirométricos e acurácia razoável para avaliação da resposta ao broncodilatador. Seu preço, a fácil aplicação e a portabilidade justificam o desenvolvimento de estudos adicionais para avaliar se a Rint poderia se caracterizar como desfecho em estudos de seguimento e ensaios terapêuticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beydon N. et al. Pulmonary Function Tests in Preschool Children with Cystic Fibrosis, *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1099-1104.
2. Beydon N, Amsallem F, Bellet M, Boule M, Chaussain M, Denjean A, et al. Pre/postbronchodilator interrupter resistance values in healthy young children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(10): 1388-94.
3. Beydon N. Interrupter resistance: What's feasible? *Paediat Respir Rev* 2006; 7S: S5-S7.
4. Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boule M, Alain B, et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(6): 640-4.
5. Black J, Baxter-Jones AD, Gordon J, Findlay AL, Helms PJ. Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique, and tidal flow by inductance plethsmography. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(6): 548-53.
6. Bridge PD, Lee H, Silverman M. A portable device based on the interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren. *Eur Respir J* 1996; 9(7): 1368-73.
7. Carter ER, Stecenko AA, Pollock BH, Jaeger MJ. Evaluation of the interrupter technique for the use of assessing airway obstruction in children. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17(4): 211-7.
8. Davies PL, Doull IJ, Child F. The interrupter technique to assess airway responsiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42: 23-2

9. Hadjikoumi I, Hassan A, Milner AD. Effects of respiratory timing and cheek support on resistance measurements, before and after bronchodilation in asthmatic children using the interrupter technique. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36(6): 495-501.
10. Hulley,SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. Artmed 2008, 3º edição, Porto Alegre.
11. Kannisto S, Vanninen E, Remes K, Korppi M. Interrupter technique for evaluation of exercise-induced bronchospasm in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(3): 203-7
12. Kessler V, Mols G, Bernhard H, Haberthur C, Guttmann J. Interrupter airway and tissue resistance: errors caused by valve properties and respiratory system compliance. *J Appl Physiol* 1999; 87(4): 1546-54.
13. McZenzie SA, Chan E, Dundas I, Bridge PD, Pao CS, Mylonopoulou M, et al. Airway resistance measured by the interrupter technique: normative data for 2-10 year olds of three ethnicities. *Arch Dis Child* 2002;87(3): 248-51
14. Pereira CAC. et al. Diretrizes para Função Pulmonar. *J. Pneumol* 2002; 28 (3): S1-S82.
15. Phagoo SB, Watson RA, Silverman M, Pride NB. Comparison of four methods of assessing airflow resistance before and after induced airway narrowing in normal subjects. *J Appl Physiol* 1995; 79(2): 518-25.
16. Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Eur Respir J* 1996; 9(7): 1374-80.

17. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *J Pediatr* 1994;124:177-192.
18. Rech, VV, Vasconcellos PC, Junior HTM, Stein RT, Pitrez PM, Jones MH. Resistência de vias aéreas em crianças através da Técnica do Interruptor: Valores de Referência. *J Bras. Pneumol* 2008; 34 (10): 796-803
19. Registro norte-americano de pacientes com fibrose cística [homepage da Internet], Anuário de 2008 [citado em 04 de março de 2010]. Disponível em www.cff.org.
20. Sly PD, Lombardi E. Measurement of lung function in preschool children using the interrupter technique. *Thorax* 2003; 58(9): 742-4.
21. Von Neergaard K, Wirz K. Die messung des Stromungswiderstände in den atemwegen des menschen, insbesondere bei asthma und emphysema. *Z Klin Med* 1927; 105: 5

APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos realizando um estudo que tem como objetivo avaliar a resistência das vias aéreas em crianças e adolescentes com fibrose cística através da técnica do interruptor. Esta técnica será realizada com seu (a) filho (a) na posição sentada e confortável durante uma respiração espontânea e tranqüila, utilizando bocal descartável. Dessa forma, consiste apenas em respirar normalmente aproximadamente 10 vezes no bocal para que sejam feitas as medidas. Após este momento, será realizada, como ocorre em todas as consultas de seu (a) filho (a) no ambulatório, a espirometria que é o exame que mede a função dos pulmões.

É importante ressaltar que os riscos para a realização deste procedimento são menores que os mínimos e que a avaliação da resistência das vias aéreas de seu (a) filho (a) pode gerar informações que tragam benefícios ao seu tratamento. Ressaltamos também que a concordância em participar deste estudo não implica necessariamente em qualquer modificação no tratamento. Da mesma forma, a não concordância em participar deste estudo não irá alterar o tratamento já estabelecido.

Os participantes do estudo e seus responsáveis serão esclarecidos caso haja dúvidas acerca dos procedimentos ou outros assuntos relacionados com a pesquisa, tendo a liberdade de desistência do seu consentimento a qualquer momento. A inclusão de seu (sua) filho (a) não requer nenhum tipo de despesas ou gastos extras para os familiares. Os resultados são sigilosos e não haverá identificação das crianças estudadas na publicação dos dados.

Eu, _____ fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e concordo que meu filho (a) _____ participe deste estudo. Recebi informações

do teste que será realizado e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão.

Caso tiver novas dúvidas sobre este estudo, em qualquer momento da pesquisa, ficam à sua disposição a pesquisadora responsável Alessandra Rocha (99638884). Este estudo foi revisado e aprovado pela Comissão Científica da FAENFI e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS (telefone: 51-33203345).

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Nome

Assinatura do responsável

Nome

Assinatura do responsável

APÊNDICE B- FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE COLETA DE DADOS

Data: _____

Nome: _____

Sexo: () Masculino () Feminino Fumo: () sim () não

Raça: () Branca () Negra () Oriental

Idade: _____ anos _____ meses

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Tempo de Diagnóstico: _____

Tipo de Colonização Bacteriana: _____

Antibioticoterapia: () sim () não Qual? _____

Insuficiência Pancreática: () sim () não

Pré-BD		Pós-BD	
Rint	Espiro	Rint	Espiro
1°	CVF:	1°	CVF:
2°	VEF ₁ :	2°	VEF ₁ :
3°	FEF ₂₅₋₇₅ :	3°	FEF ₂₅₋₇₅ :
4°	VEF/CVF	4°	VEF/CVF
5°		5°	
6°		6°	
7°		7°	
8°		8°	
9°		9°	
10°		10°	

