



Jornal de
Pediatria

www.jpmed.com.br



ARTIGO ORIGINAL

Volumetric capnography *versus* spirometry for the evaluation of pulmonary function in cystic fibrosis and allergic asthma^{☆,☆☆}

Armando Almeida-Junior ^{id}^a, Fernando Augusto Lima Marson ^{id}^{b,c,*},
Celize Cruz Bresciani Almeida ^{id}^a, Maria Ângela Gonçalves Oliveira Ribeiro ^{id}^{a,c},
Ilma Aparecida Paschoal ^{id}^d, Marcos Mello Moreira ^{id}^d e José Dirceu Ribeiro ^{id}^{a,c,*}

^a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria, Campinas, SP, Brasil

^b Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Genética Médica e Medicina Genômica, Campinas, SP, Brasil

^c Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP), Centro de Investigação em Pediatria (CIPED), Campinas, SP, Brasil

^d Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 15 de agosto de 2018; aceito em 14 de outubro de 2018

KEYWORDS

Asthma;
Cystic fibrosis;
Pulmonary function;
Spirometry;
Volumetric capnography

Abstract

Objective: To compare the values of the markers for volumetric capnography and spirometry and their ability to classify children and adolescents with asthma, cystic fibrosis (CF), and healthy controls.

Methods: This was a cross-sectional study that included 103 patients with controlled persistent allergic asthma, 53 with CF and a healthy control group with 40 volunteers (aged 6–15 years), of both sexes. The individuals underwent volumetric capnography and spirometry.

Results: Phase III slope (SIII), SIII standardized by exhaled tidal volume (SIII/TV) and capnographic index (SIII/SII) × 100 (KPIv) were different among the three groups assessed, with highest values for CF. The relation between the forced expiratory volume in one second and the forced vital capacity (FEV₁/FVC) was the only spirometric marker that presented difference on the three groups. On individuals with normal spirometry, KPIv and FEV₁/FVC were different among the three groups. The ROC curve identified the individuals with asthma or CF from the

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.10.008>

☆ Como citar este artigo: Almeida-Junior A, Marson FA, Almeida CC, Ribeiro MÂ, Paschoal IA, Moreira MM, et al. Volumetric capnography *versus* spirometry for the evaluation of pulmonary function in cystic fibrosis and allergic asthma. J Pediatr (Rio J). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.10.008>.

☆☆ O estudo foi realizado no Laboratório de Fisiologia Pulmonar (Lafip), Centro de Investigação em Pediatria (Ciped), Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: fernandolimamarson@hotmail.com (F.A. Marson), jdirceuribeiro@gmail.com (J.D. Ribeiro).

2255-5536/© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Asma;
Fibrose cística;
Função pulmonar;
Espirometria;
Capnografia
volumétrica

control group, both through volumetric capnography (better to identify CF in relation to the control using KPIV) and through spirometry (better to identify asthma in relation to the control). KPIV was the best parameter to distinguish asthma from CF, even in individuals with normal spirometry.

Conclusion: Volumetric capnography and spirometry identified different alterations in lung function on asthma, CF, and healthy controls, allowing the three groups to be distinguished.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Capnografia volumétrica versus espirometria para avaliação da função pulmonar na fibrose cística e na asma alérgica**Resumo**

Objetivo: Comparar os valores dos marcadores para capnografia volumétrica e espirometria e sua capacidade de classificar crianças e adolescentes com asma, fibrose cística (FC) e controles saudáveis.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal que incluiu 103 pacientes com asma alérgica persistente controlada, 53 com FC e um grupo controle saudável com 40 voluntários (6 a 15 anos), de ambos os sexos. Os indivíduos foram submetidos a capnografia volumétrica e espirometria.

Resultados: O *slope* da fase III (SIII), SIII padronizada pelo volume tidal exalado (SIII/VT) e o índice capnográfico (SIII/SII) $\times 100$ (KPIV) foram diferentes entre os três grupos avaliados, com maiores valores para o grupo FC. A relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo e a capacidade vital forçada (VEF₁/CVF) foi o único marcador de espirometria com diferenças nos três grupos. Nos indivíduos com espirometria normal, o KPIV e VEF₁/CVF foram diferentes entre os três grupos. A curva ROC diferenciou os indivíduos com asma ou FC daqueles do grupo controle, ambos através da capnografia volumétrica (melhor para identificar a FC em relação aos controles pelo KPIV) e por meio da espirometria (melhor para identificar a asma em relação aos controles). O KPIV foi o melhor parâmetro para distinguir a asma da FC, mesmo em indivíduos com espirometria normal.

Conclusão: A capnografia volumétrica e a espirometria identificaram diferentes alterações de função pulmonar na asma, na FC e nos controles saudáveis, permitiram que os três grupos fossem diferenciados.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A asma está entre as doenças crônicas mais comuns em crianças e adolescentes; entretanto, a fibrose cística (FC) é pouco prevalente.¹ Ambas as doenças pulmonares crônicas (FC e asma) apresentam obstrução das vias aéreas, mas cada uma delas com uma fisiopatologia diferente. Vários instrumentos têm sido estudados e propostos para avaliar os danos anatômicos e funcionais causados por ambas as doenças. A capnografia volumétrica (CapV) permite a análise gráfica do padrão de concentração de dióxido de carbono (CO₂) no volume de ar exalado, representa a fonte anatômica de CO₂. Três fases podem ser identificadas durante a CapV,^{2,3} inclusive o *slope* da fase III (SIII), que tem correlação direta com o grau de variação da ventilação/perfusão no modelo de lesão pulmonar e varia em um número elevado de doenças.⁴⁻⁷ Para recém-nascidos, o SIII pôde possivelmente identificar prematuros com displasia broncopulmonar de outros sem doença pulmonar.⁸ O ângulo entre os *slopes* das fases II e III é conhecido como índice capnográfico (KPIV) e pode ser usado como um teste de triagem para a gravidade da doença

pulmonar na FC.⁹ Quando comparado com outros testes de avaliação da função pulmonar, a CapV tem a vantagem de ser portátil, não invasiva, não usar gases caros e ser feita com respiração espontânea.¹⁰⁻¹² Além disso, anteriormente, observamos que o SIII padronizado pelo volume tidal exalado (SIII/VT) é maior em crianças com asma, pode refletir na homogeneidade da ventilação, sugerir doenças respiratórias estruturais crônicas. Após o teste de provocação com metacolina, o SIII aumentou e subsequentemente diminuiu após a terapia inalatória com agentes broncodilatadores. Esse fato sugere o assincronismo no esvaziamento das unidades alveolares devido à ação constritiva da metacolina nas vias aéreas periféricas.¹⁰ Observamos também um aumento no valor do SIII em indivíduos com FC quando comparados com crianças e adolescentes saudáveis. Os valores do SIII foram maiores em pacientes com espirometria normal, sugeriram que a CapV pode identificar pacientes com alterações na homogeneidade da ventilação muito precocemente.¹³

Como hipótese, acreditamos que a CapV pode captar anormalidades da função pulmonar precocemente no contexto da espirometria normal. Além disso, enquanto a asma

é primariamente uma doença das vias aéreas que pode ser descrita por anormalidades espirométricas, a FC é uma doença mista parenquimatosa/das pequenas vias aéreas que seria mais bem descrita pela CapV e no SIII da capnografia.

Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar os marcadores para CapV e espirometria em crianças e adolescentes com asma, FC e controles saudáveis. Além disso, avaliamos a capacidade dos marcadores de identificar a que grupo cada indivíduo pertence.

Métodos

Foi feito um estudo transversal, analítico, observacional e não randomizado, durante três anos no Laboratório de Fisiologia Pulmonar (Lafip) da Universidade de Campinas para completar o recrutamento. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (n° 419/2005 e n° 430/2008). Os responsáveis pelas crianças assinaram um termo de consentimento informado.

Foram incluídos três grupos de indivíduos: (i) 103 com asma alérgica persistente controlada (GAA); 53 com FC (GFC) – fora do período de exacerbações pulmonares; (iii) 40 voluntários como controles saudáveis (GCS). A idade de inclusão foi de seis a 15 anos, de ambos os sexos.

Os pacientes foram acompanhados no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário da instituição e recrutados durante a consulta de rotina. Todos os pacientes em acompanhamento no serviço foram convidados a participar do estudo e apenas os pacientes que aceitaram participar foram incluídos.

O diagnóstico e classificação da asma foram estabelecidos com os critérios da *Global Initiative for Asthma* (Gina).

Os pacientes com asma apresentavam dosagem sérica de imunoglobulina E superior a 180 UI/mL em pelo menos uma amostra de sangue, eosinófilos no sangue periférico > 4% e resposta positiva a pelo menos um antígeno testado em testes cutâneos de hipersensibilidade imediata. Os pacientes com asma usaram corticosteroide inalado (budesonida) em forma de pó seco com uma dose de 400 a 800 mcg/dia e formoterol 12 mcg duas vezes/dia, por pelo menos 30 dias como critério de inclusão, com o objetivo de obter-se uma população mais homogênea. Nenhum paciente apresentou história de ataque de asma que necessitasse de internação em unidade de terapia intensiva no último ano, exacerbação ou pioria dos sintomas com necessidade de maior uso de broncodilatadores inalatórios ou corticosteroides sistêmicos por quatro semanas antes dos testes.

O diagnóstico de FC foi feito pelo teste do suor com estimulação da sudorese através da iontoforese pela pilocarpina (pelo menos duas doses de concentração de cloreto > 60 mEq/L) e/ou pela identificação de duas mutações do gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR).

O GCS era composto por voluntários saudáveis, sem tabagismo ativo ou passivo, sem doença respiratória prévia ou atual, que não usavam medicação e não tinham comorbidades conhecidas. Os indivíduos incluídos não apresentaram grandes dificuldades para fazer a espirometria e a CapV.

As características clínicas dos participantes foram documentadas pela equipe médica durante as consultas para a espirometria e a CapV.

Capnografia volumétrica

Para a CapV, foi usado o monitor de perfil respiratório CO₂SMO Plus® modelo DX-8100 (Novamatrix, Wallingford, EUA) e o *software* Analysis Plus (Oasis Analysis Plus®, MS, EUA) para Windows para registro das medidas e curvas da CapV. Solicitamos aos participantes que se sentassem de costas para o monitor, usassem um clipe nasal e respirassem pelo bocal. Iniciamos com o registro dos marcadores da CapV por cinco minutos, após observarmos a normalização do padrão respiratório, e selecionamos uma sequência off-line dos ciclos respiratórios dos pacientes após a coleta, excluímos os ciclos do primeiro minuto, os consideramos como um período de adaptação do indivíduo. Após esse procedimento, foram excluídos os ciclos respiratórios que apresentaram padrões irregulares da curva da CapV, como a ausência do platô devido ao vazamento de ar ou depressão do platô devido à tosse. Os ciclos em que a variação do VT foi maior ou menor do que 25% da média e nos quais o CO₂ exalado foi maior ou menor do que 5% da média também foram excluídos.^{10,13,14}

A média dos marcadores dos ciclos remanescentes foi calculada e considerada como o resultado final. Três fases podem ser identificadas durante a CapV: (fase I) corresponde ao espaço morto anatômico; (fase II) aumento rápido do CO₂; (fase III) formação do platô de CO₂ exalado correspondente ao volume de ar alveolar.^{2,3} Os marcadores analisados foram: SII e SIII. Usamos também o índice capnográfico [(SIII / SII) x 100] (KPIV).^{8,9,15} A normalização de SII e SIII pelo VT (SII/VT e SIII/VT) foi feita para compensar as variações no tamanho dos indivíduos.

Espirometria

Para a avaliação da espirometria, usamos o espirômetro modelo CPF5/D e o *software* BREEZE PF® versão 3.8B (Med-Graphics, MN, EUA). A triagem foi feita de acordo com as recomendações da *European Respiratory Society* e *American Thoracic Society*.¹⁶ Os pacientes foram instruídos a não usar broncodilatadores de curta ou longa duração por 12 horas antes do exame. Os marcadores espirométricos foram ajustados ao escore-z com o uso do *software* GLI2012 fornecido pela *Global Lung Initiative* (GLI) da *European Respiratory Society*.¹⁷ Foram usados os seguintes marcadores para o estudo: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF (VEF₁), índice de obstrução (VEF₁/CVF) e fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF. (FEF_{25-75%}) expressos como escore z e porcentagem do previsto.

Análise estatística

Comparações entre marcadores independentes sem distribuição normal foram feitas com o teste de Mann-Whitney.

A curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e a área sob a curva ROC (AUC) foram calculadas para avaliar o potencial dos marcadores de espirometria e CapV para diferenciar pacientes com asma de controles saudáveis, pacientes com FC de controles saudáveis e pacientes com FC daqueles com asma. Os marcadores da CapV que foram diferentes nos três

grupos no estudo de associação foram usados para a análise da curva ROC.

A porcentagem do previsto foi usada devido ao seu extenso uso na prática clínica.¹⁸ Valores abaixo de 80% do previsto para os marcadores espirométricos foram considerados como abaixo do limite inferior do normal (LIN). Fizemos o escore-z dos marcadores da CapV para o GCS. O LIN e o limite superior do normal (LSN) para os marcadores da CapV foram considerados < -2 e $> +2$ do escore z do GCS. Um subgrupo de indivíduos dos três grupos foi considerado como tendo espirometria “normal”, com o uso como critério de inclusão dos resultados de CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF abaixo do LIN (80% do previsto para todos esses marcadores da espirometria).

Para comparar os grupos e analisar a curva ROC, usou-se o software SPSS (SPSS Inc., *Statistical Package for Social Sciences*, versão 16.0, Chicago, IL, EUA). O valor de alfa adotado foi de 0,05.

Os gráficos para mediana e intervalo de confiança foram feitos com o MedCalc 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica; <https://www.medcalc.org>, 2016).

Resultados

A análise descritiva das variáveis antropométricas e os dados obtidos da CapV e da espirometria entre GAA, GFC e GCS são apresentados na [tabela 1](#) e na [figura 1](#). Os pacientes com FC apresentam menor estatura e peso em relação aos controles saudáveis e aos pacientes com asma. O SIII, SIII / VT e KPIV foram maiores nos grupos de doenças respiratórias em relação ao grupo controle, foram piores no GFC. Apenas a VEF₁/CVF apresentou o mesmo grau de evidência (p-valor $< 0,05$), com os menores valores observados no GAA. Com exceção do SII, os demais marcadores da CapV e todos os marcadores da espirometria diferenciaram o GCS do GAA e o GFC (p $< 0,05$).

A análise dos indivíduos com espirometria normal evidenciou que todos os marcadores, com exceção da CVF, eram diferentes entre o GCS e os pacientes (GAA e GFC). No entanto, apenas os valores do KPIV (maior no GFC) e razão VEF₁/CVF (menor no GAA) foram diferentes entre o GAA e o GFC.

A AUC para a CapV e a espirometria entre o GCS e os pacientes (GAA e GFC), assim como entre o GAA e o GFC, são apresentadas na [tabela 1](#) e na [figura 2](#). Sobre a diferenciação do GCS do GAA, os marcadores foram diferentes (valor de p $< 0,05$); entretanto, apenas o VEF₁ e o VEF₁/CVF apresentaram valores de AUC superiores a 0,800.

Na discriminação entre os grupos GCS e o GFC, os marcadores apresentaram diferenças entre os grupos (p-valor $< 0,05$), com o maior valor de AUC para os marcadores VEF₁/CVF e CapV, com o maior valor de AUC para KPIV (0,900). Da mesma forma, os marcadores CapV e VEF₁/CVF diferenciaram entre o GAA e o GFC e o KPIV apresentou o maior valor de AUC (0,763).

Quando os indivíduos com espirometria normal foram avaliados, o CapV apresentou valores de AUC capazes de diferenciar o GCS do GAA (SIII=0,768, p-valor $< 0,001$; SIII / VT=0,730, p-valor $< 0,001$; KPIV=0,686, p-valor=0,002); bem como o GCS do GFC (KPIV=0,866, p-valor $< 0,001$; SIII=0,822, p-valor $< 0,001$;

SIII / VT=742, p-valor=0,001). As AUCs que diferenciaram o GCS do GAA na espirometria foram: VEF₁/CVF (% do previsto)=0,814 (p $< 0,001$) e VEF₁ (% do previsto)=0,726 (p-valor $< 0,001$). Entre o GCS e o GFC, os valores de VEF₁ e VEF₁ / CVF (% do previsto) foram diferentes (valor de p $< 0,05$) (AUC =0,712 e 0,702, respectivamente).

A discriminação do GAA do GFC, em indivíduos com espirometria normal, foi feita pelo KPIV (AUC=0,702, p-valor=0,003) e VEF₁/CVF (%) (AUC=0,683, p-valor=0,006).

A [figura 3](#) apresenta a relação entre os marcadores de espirometria e KPIV nos três grupos estudados.

Discussão

Os autores do presente estudo não conhecem outros que avaliem a capacidade dos marcadores da CapV de discriminar indivíduos com asma de indivíduos com FC e controles saudáveis, em comparação com os marcadores espirométricos. Além disso, um achado sem precedentes e substancial foi que SIII, SIII/VT e KPIV eram diferentes entre os três grupos avaliados, com maiores valores para FC. O VEF₁/CVF foi o único marcador de espirometria a mostrar diferença nos três grupos. Além disso, em indivíduos com espirometria normal, o KPIV e VEF₁/CVF foram diferentes entre os três grupos. Além disso, a curva ROC diferenciou os indivíduos com asma ou FC do grupo controle, tanto por meio da CapV (melhor para identificar FC em relação ao grupo controle com o uso do KPIV) quanto através da espirometria (melhor para diferenciar a asma do grupo controle). O KPIV foi o melhor parâmetro para distinguir a asma da FC, mesmo em indivíduos com espirometria normal.

A busca de métodos para avaliar a função pulmonar em crianças e adolescentes com doenças pulmonares crônicas e obstrução das vias aéreas é uma constante luta na comunidade científica. A espirometria é o instrumento mais usado para ensaios clínicos randomizados como desfecho primário.¹⁹⁻²² No entanto, o uso da espirometria sempre será criticado, apesar de sua importância, principalmente pela grande variabilidade intrapessoal e pela falta de equações para populações distintas. Portanto, comparar a espirometria com outros métodos é promissor.

Crianças apresentam várias doenças pulmonares crônicas com obstrução das vias aéreas e cada uma delas apresenta maior ou menor grau de inflamação e reatividade brônquica nas vias aéreas superiores e/ou inferiores.¹

Cada instrumento de avaliação provavelmente terá maior ou menor eficácia, depende das doenças pulmonares crônicas, como mostra a [figura 3](#) para a CapV e a espirometria. A busca pela caracterização da utilidade desses métodos tem como foco encontrar alterações anatômicas (tomografia computadorizada do tórax) e funcionais [espirometria, sistema de oscilometria de impulso, índice de clearance pulmonar (ICP), pletismografia, entre outros]. Em relação às doenças incluídas em nosso estudo, a asma difere da FC, considera-se a predominância inicial de obstrução, manutenção e progressão da obstrução fixa das vias aéreas. A asma afeta as grandes vias aéreas e, se não for tratada, cresce nas pequenas vias aéreas.²³ Por outro lado, o oposto acontece na FC: a doença começa nas pequenas vias aéreas e cresce nas grandes vias aéreas.²⁴ Esses achados são ilustrados pelos nossos dados ([fig. 3](#)).

Tabela 1 Associação de variáveis antropométricas e dados obtidos através da capnografia volumétrica e da espirometria entre o grupo controle saudável (GCS) e pacientes com asma alérgica (GAA) ou fibrose cística (GFC)

Marcadores	GCS (n = 40)	GAA (n = 103)	GFC (n = 53)	GCS versus GAA (p-valor)	GCS versus GFC (p-valor)	GAA versus GFC (p-valor)
Idade (anos)	10,51 (6,52 a 15,01)	10,91 (6,21 a 15,56)	10,29 (6,02 a 15,79)	0,167	0,647	0,071
Peso (kg)	39,55 (18,60 a 89,30)	36,5 (15,80 a 65,50)	28,60 (16,90 a 62)	0,096	0,001	0,001
Altura (cm)	147 (110 a 168,40)	143,50 (110 a 175)	135 (108 a 181)	0,613	0,021	0,007
SII (mmHg/L)	461,59 (255,60 a 857,30)	506,60 (267 a 1051,10)	467,15 (236,60 a 1179,30)	0,101	0,798	0,23
SIII (mmHg/L)	12,31 (4,50 a 27,70)	17,55 (5,60 a 51,90)	27,86 (6,50 a 69,80)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
SII/VT	1,17 (0,35 a 3,42)	1,44 (0,21 a 4,82)	1,41 (0,32 a 5,44)	0,043	0,203	0,688
SIII/VT	0,03 (0,004 a 0,12)	0,05 (0,004 a 0,25)	0,08 (0,012 a 0,37)	< 0,001	< 0,001	0,001
KPIv	2,53 (1,25 a 4,09)	3,41 (1,79 a 10,78)	4,96 (1,63 a 16,94)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
VEF ₁ (% do previsto)	101,27 (74,64 a 126,70)	81,71 (26,32 a 121,90)	82,01 (35,42 a 113,56)	< 0,001	< 0,001	0,741
VEF ₁ (escore z)	0,11 (-2,12 a 2,34)	-1,57 (-5,79 a 1,77)	-1,47 (-5,27 a 1,14)	< 0,001	< 0,001	0,789
CVF (% do previsto)	97,15 (82,48 a 118,77)	90,42 (51,63 a 148,01)	86,40 (53,05 a 116,77)	0,001	< 0,001	0,051
CVF (escore z)	-0,24 (-1,51 a 1,56)	-0,82 (-4,27 a 3,82)	-1,17 (-4,16 a 1,33)	0,001	< 0,001	0,062
VEF ₁ /CVF (% do previsto)	104,19 (89,26 a 112,26)	90,43 (50,52 a 112,63)	95,79 (67,06 a 109,03)	< 0,001	< 0,001	0,011
VEF ₁ /FVC (escore z)	0,75 (-1,49 a 2,48)	-1,31 (-4,44 a 2,12)	-0,60 (-3,55 a 1,46)	< 0,001	< 0,001	0,013
FEF _{25-75%} (% do previsto)	107,59 (35,48 a 142,48)	62,79 (8,75 a 137,55)	67,79 (12,23 a 129,85)	< 0,001	< 0,001	0,294
FEF _{25-75%} (escore z)	0,34 (-3,31 a 1,85)	-1,79 (-6,28 a 1,59)	-1,60 (-5,83 a 1,24)	< 0,001	< 0,001	0,203
Indivíduos com valores normais na espirometria						
Marcadores	GCS (n = 39)	GAA (n = 57)	GFC (n = 28)	GCS versus GAA (p-valor)	GCS versus GFC (p-valor)	GAA versus GFC (p-valor)
SIII (mmHg/L)	12,31 (4,53 a 27,73)	16,88 (6,78 a 37,85)	21,77 (6,46 a 56,82)	< 0,001	< 0,001	0,065
SIII/TV	0,03 (0,004 a 0,13)	0,05 (0,01 a 0,18)	0,08 (0,01 a 0,32)	< 0,001	0,001	0,350
KPIv	2,55 (1,25 a 4,09)	3,14 (1,79 a 10,78)	4,47 (1,63 a 14,33)	0,002	< 0,001	0,003
VEF ₁ (% do previsto)	101,41 (84,27 a 126,70)	90,93 (80,23 a 121,90)	92,78 (80,65 a 113,56)	< 0,001	0,003	0,779
FEV ₁ (escore z)	0,13 (-1,30 a 2,34)	-0,75 (-1,67 a 1,77)	-0,61 (-1,67 a 1,14)	< 0,001	0,003	0,793
FVC (% do previsto)	97,25 (82,48 a 118,77)	95,79 (80,14 a 148,01)	92,15 (81,70 a 112,46)	0,389	0,069	0,266
FVC (escore z)	-0,23 (-1,51 a 1,56)	-0,37 (-1,65 a 3,82)	-0,67 (-1,57 a 1)	0,389	0,071	0,282
FEV ₁ /FVC (% do previsto)	104,31 (90,67 a 112,26)	95,23 (80,58 a 112,63)	99,67 (90,30 a 109,03)	< 0,001	0,005	0,006
FEV ₁ /FVC (escore z)	0,77 (-1,27 a 2,48)	-0,69 (-2,32 a 2,12)	-0,06 (-1,37 a 1,46)	< 0,001	0,005	0,007
FEF _{25-75%} (% do previsto)	108,20 (63,49 a 142,48)	82,61 (63,28 a 135,56)	90,56 (72,94 a 129,85)	< 0,001	0,221	0,081
FEF _{25-75%} (escore z)	0,35 (-1,64 a 1,85)	-0,78 (-1,64 a 1,59)	-0,42 (-1,19 a 1,24)	< 0,001	0,204	0,069

Área sob a curva para capnografia volumétrica e espirometria entre grupo controle saudável (GCS) (n = 40), grupo de pacientes com asma alérgica (GAA) (n = 103) e grupo de pacientes com fibrose cística (GFC) (n = 53).

Marcadores	GCS versus GAA	GCS versus GFC	GAA versus GFC	GCS versus GAA (p-valor)	GCS versus GFC (p-valor)	AAG versus GFC (p-valor)
SIII (mmHg/L)	0,782 ^a	0,899 ^a	0,722 ^a	< 0,001	< 0,001	< 0,001
SIII/TV	0,732 ^a	0,831 ^a	0,660 ^a	< 0,001	< 0,001	0,001
KPIv	0,737 ^a	0,927 ^a	0,763 ^a	< 0,001	< 0,001	< 0,001
FEV ₁ (% do previsto)	0,836 ^b	0,836 ^b	0,516 ^b	< 0,001	< 0,001	0,741
FEV ₁ (escore z)	0,839 ^b	0,838 ^b	0,513 ^b	< 0,001	< 0,001	0,789
FVC (% do previsto)	0,685 ^b	0,756 ^b	0,596 ^b	0,001	< 0,001	0,051
FVC (escore z)	0,686 ^b	0,754 ^b	0,591 ^b	0,001	< 0,001	0,062
FEV ₁ /FVC (% do previsto)	0,863 ^b	0,799 ^b	0,624 ^a	< 0,001	< 0,001	0,011
FEV ₁ /FVC (escore z)	0,864 ^b	0,800 ^b	0,622 ^a	< 0,001	< 0,001	0,013
FEF _{25-75%} (% do previsto)	0,839 ^b	0,778 ^b	0,551 ^a	< 0,001	< 0,001	0,294
FEF _{25-75%} (escore z)	0,843 ^b	0,780 ^b	0,562 ^a	< 0,001	< 0,001	0,203

Pacientes com espirometria normal. GCS (n = 39), GAA (n = 57) e GFC (n = 28).

Markers	GCS versus AAG	CS versus GFC	AAG versus GFC	GCS versus AAG (p-valor)	GCS versus GFC (p-valor)	AAG versus GFC (p-valor)
SIII (mmHg/L)	0,768 ^a	0,822 ^a	0,623 ^a	< 0,001	< 0,001	0,065
SIII/TV	0,730 ^a	0,742 ^a	0,563 ^a	< 0,001	0,001	0,350
KPIv	0,686 ^a	0,866 ^a	0,702 ^a	0,002	< 0,001	0,003
VEF ₁ (% do previsto)	0,726 ^b	0,712 ^b	0,519 ^b	< 0,001	0,003	0,779
VEF ₁ (escore z)	0,732 ^b	0,717 ^b	0,518 ^b	< 0,001	0,003	0,793
CVF (% do previsto)	0,552 ^b	0,631 ^b	0,575 ^b	0,389	0,069	0,266
CVF (escore z)	0,552 ^b	0,630 ^b	0,572 ^b	0,389	0,071	0,282
FEV ₁ /FVC (% do previsto)	0,814 ^b	0,702 ^b	0,683 ^a	< 0,001	0,005	0,006
FEV ₁ /FVC (escore z)	0,815 ^b	0,701 ^b	0,681 ^a	< 0,001	0,005	0,007
FEF _{25-75%} (% do previsto)	0,740 ^b	0,596 ^b	0,634 ^a	< 0,001	0,221	0,081
FEF _{25-75%} (escore z)	0,745 ^b	0,600 ^b	0,640 ^a	< 0,001	0,204	0,069

Cm, centímetro; CVF, capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}, fluxo expiratório forçado de 25% a 75% da CVF; Kg, quilograma; KPIv, razão entre o SII e o SIII multiplicado por 100; L, litros; mL, mililitros; mmHg, milímetros de mercúrio; SII, *slope* da fase II; SIII, *slope* da fase III; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF; VT, volume tidal exalado.

Os dados são apresentados pela mediana (mínimo a máximo). A análise estatística foi feita com o teste de Mann-Whitney e comparamos dois grupos de cada vez. Alfa = 0,05. Valores de p com associação positiva são apresentados em negrito. A área sob a curva foi medida pela curva ROC.

^a Um resultado menor indica um teste positivo.

^b Um resultado maior indica um teste positivo.

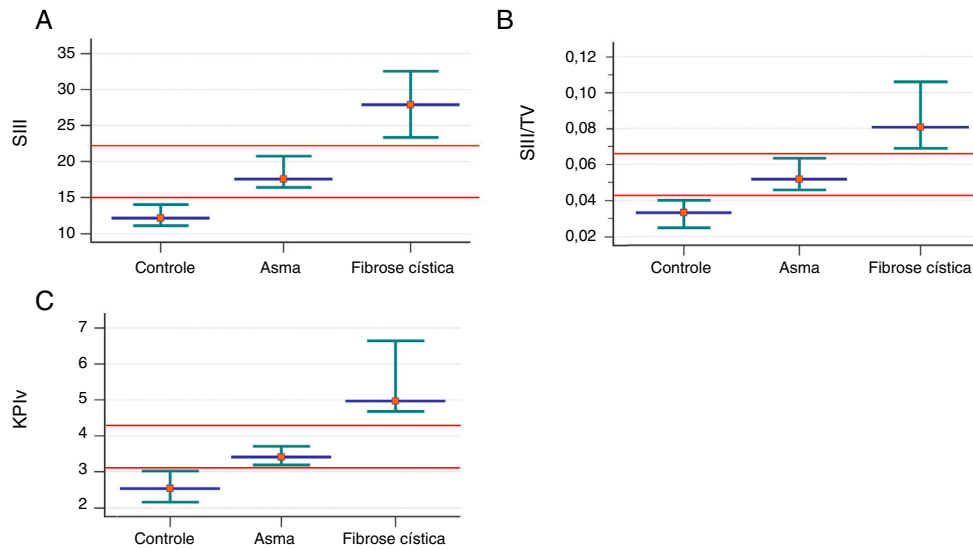


Figura 1 Associação dos parâmetros mensurados na capnografia volumétrica e espirometria entre indivíduos controles saudáveis ($n = 40$) e pacientes com asma alérgica ($n = 103$) e fibrose cística ($n = 53$). Os dados são apresentados pela mediana (ponto vermelho) e intervalo de confiança de 95% (intersecção verde). A. SIII (controle saudável) 12,08; (asma) 17,55; (fibrose cística - GFC) 27,86. B. SIII /VT: SIII: (controle saudável) 0,03; (asma) 0,05; (GFC) 0,08. C. KPIV: (controle saudável) 2,53; (asma) 3,41; (GFC) 4,96. VT, volume tidal exalado; SII, *slope* da fase II; SIII, *slope* da fase III; KPIV, razão entre o SII e SIII multiplicada por 100. Os dados são apresentados pela mediana. Alfa = 0,05. Todos os dados apresentaram valor de p com associação positiva. O SII e SIII são apresentados em mmHg, milímetros de mercúrio. A análise estatística foi feita pelo teste de Mann-Whitney e comparamos dois grupos de cada vez. mmHg, milímetros de mercúrio; L, litros; VT, volume tidal exalado; SII, *slope* da fase II; SIII, *slope* da fase III; KPIV, razão entre o SII e SIII multiplicada por 100.

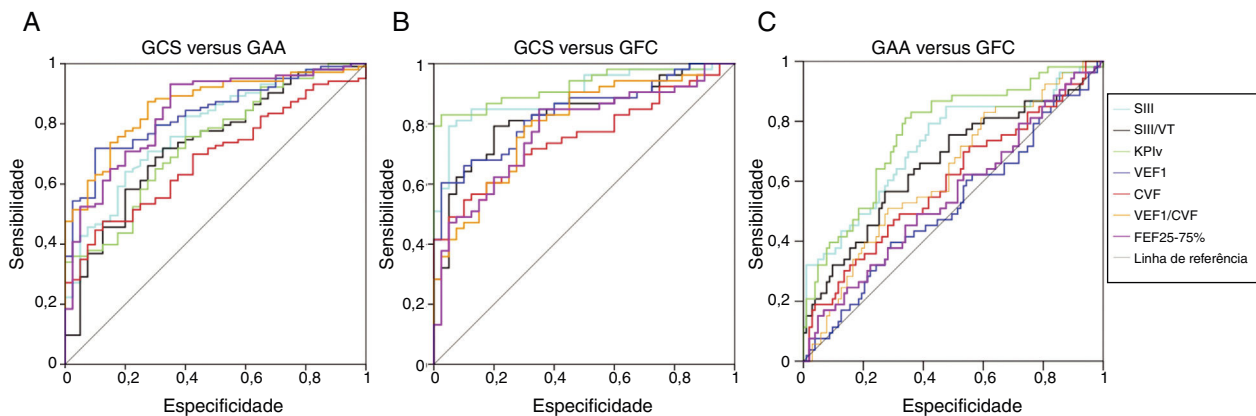


Figura 2 Área sob a curva para capnografia volumétrica e espirometria entre o grupo controle (GCS, $n = 40$), o grupo de pacientes com asma alérgica (GAA, $n = 103$) e grupo de pacientes com fibrose cística (GFC, $n = 53$). VT, volume tidal exalado; SIII, *slope* da fase III; KPIV, razão entre o SII e SIII multiplicada por 100; VEF1, volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF; CVF, capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}, fluxo expiratório forçado de 25% a 75% da CVF.

Os *slopes* da CapV avaliam a parte volumétrica das vias aéreas, onde ocorre o movimento dos gases por difusão. A espirometria, por outro lado, avalia melhor as alterações do fluxo nas vias aéreas condutoras – o movimento de gases nessa região é mais intenso devido à convecção. Portanto, era esperado que houvesse diferenças entre os resultados desses instrumentos na avaliação das várias doenças pulmonares crônicas com obstrução das vias aéreas em crianças, decorrentes de comprometimentos nas vias aéreas proximais ou distais.

Gustafsson et al. compararam asma e FC com o uso de ICP e espirometria; nossos resultados e os resultados do autor sugerem que as alterações das vias aéreas na FC afetam a periferia pulmonar de forma mais extensivamente do que na asma.²⁵ Também, Fuchs et al. apresentaram associação entre o KPIV da CapV e ICP.⁹ De acordo com nossos dados, as diferenças entre a espirometria e a CapV no GCS, GAA e GFC ocorreram e observamos a presença de espirometria e KPIV concomitantemente alterados no GFC. Além disso, espirometria normal ocorreu no GFC e GAA (bem como no GCS).

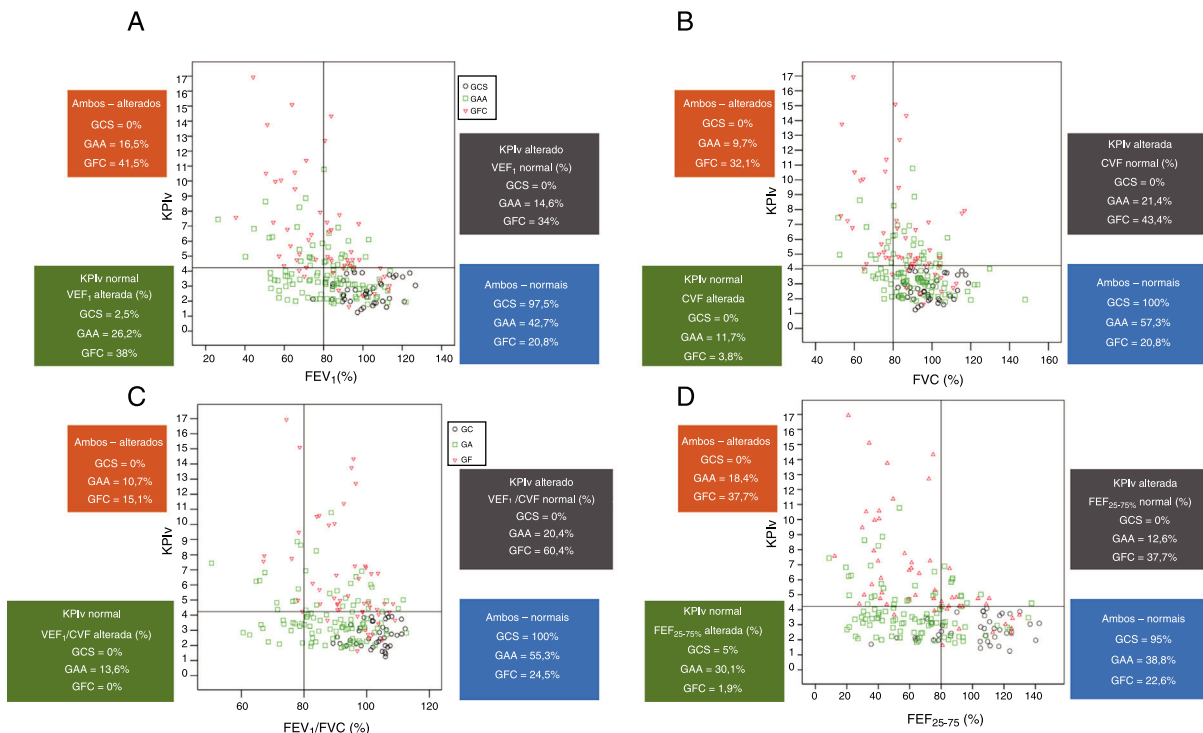


Figura 3 Associação do KPIV na capnografia volumétrica com marcadores espirométricos entre indivíduos controles saudáveis ($n = 40$) e pacientes com asma alérgica ($n = 103$) ou fibrose cística ($n = 53$), considerando a distinção entre marcadores espirométricos acima e abaixo do LIN (80%) e KPIV acima e abaixo do LSN ($KPIV = 4,23$). A. KPIV versus VEF₁ (% do previsto). B. KPIV versus CVF (% prevista). C. KPIV versus VEF₁/CVF (% do previsto). D. KPIV versus FEF₂₅₋₇₅ (% do previsto). Cada gráfico é dividido em quatro quadrantes correspondentes às seguintes condições: KPIV e marcador de espirometria alterados; KPIV alterado e marcador de espirometria normal; KPIV normal e marcador de espirometria alterado; KPIV e marcador de espirometria normais. KPIV, razão entre o SII e SIII multiplicada por 100; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF; CVF, capacidade vital forçada; FEF₂₅₋₇₅, fluxo expiratório forçado entre 25% a 75% da CVF; LIN, Limite Inferior do Normal; LSN, Limite Superior do Normal.

Vários pacientes com FC e espirometria normal apresentaram KPIV alterado, sugeriu-se que as alterações avaliadas pela CapV podem ocorrer mais precocemente do que na espirometria e esse fato foi anteriormente documentado para outros marcadores de CapV e ICP.^{13,26} Um comportamento similar ocorreu entre o ICP e o VEF₁ na FC.²⁷ Por outro lado, pacientes com asma podem apresentar espirometria alterada com KPIV normal, sugeriu-se que as alterações de fluxo são mais frequentes e afetam as vias aéreas proximais. Pacientes com asma que apresentam espirometria normal e KPIV alterado seriam mais difíceis de explicar. Esses indivíduos poderiam constituir fenótipos menos conhecidos e que merecem estudo com biomarcadores funcionais e inflamatórios para caracterizar o tipo de asma.

Para destacar a importância da CapV na avaliação das doenças pulmonares versus a espirometria, usamos a curva ROC para discriminar os diferentes grupos. De acordo com nossos dados, a CapV provou ser um instrumento útil para diferenciar pacientes com FC de controles saudáveis, tanto em adultos quanto em crianças^{6,13} e para diferenciar crianças, adolescentes e adultos com asma de indivíduos saudáveis.^{10,28}

Os marcadores espirométricos (VEF₁ e VEF₁/CVF) foram melhores do que os marcadores da CapV para diferenciar o GAA e o GCS na curva ROC. Por outro lado, os marcadores da CapV apresentam uma maior AUC para distinguir entre

o GFC e o GCS. O'Neal et al. encontraram uma maior AUC com ICP do que com a espirometria, para diferenciar a FC e os controles saudáveis.¹⁸ A espirometria e a CapV foram eficazes para diferenciar indivíduos saudáveis de pacientes com doença pulmonar. Na diferença entre GAA e GFC, apenas KPIV e VEF₁ /CFC foram significativos, o KPIV foi maior ($AUC < 0,700$).

Ao avaliar os indivíduos com espirometria normal, os marcadores CapV apresentaram maior comprometimento da homogeneidade da ventilação no GFC e no GAA em relação ao grupo controle. No entanto, a CapV foi melhor do que a espirometria para diferenciar o GCS do GFC. Nessa situação, a CapV também foi melhor do que a espirometria para discriminar entre a GFC e o GAA, considerou-se uma $AUC \geq 0,700$.

Nosso estudo apresentou algumas limitações: (i) o fato de não ser prospectivo e não ter medidas repetidas de CapV; (ii) a CapV é limitada para avaliar propriedades clinimétricas e isso não altera nossa percepção do potencial da CapV como instrumento clínico e científico no contexto de doenças pulmonares em pediatria; (iii) tamanho da amostra de conveniência; (iv) apenas um centro foi incluído para lidar com uma determinada população.

Em conclusão, nosso estudo mostrou que o SIII, SIII/VT e KPIV da VCap e o VEF₁ e VEF₁/CVF da espirometria foram bons marcadores para discriminar o GCS dos grupos GAA e

GFC. Acreditamos que para cada doença pulmonar crônica com obstrução das vias aéreas, diferentes marcadores de deterioração da função pulmonar serão mais úteis. Finalmente, a CapV pode descrever mais precocemente e com maior precisão a fisiopatologia da FC do que a espirometria.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

FALM: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) para apoio à pesquisa #2011/12939-4, #2011/18845-1, #2015/12183-8 and #2015/12858-5; Fundo de Apoio à Pesquisa, ao Ensino e à Extensão da Universidade Estadual de Campinas para apoio à pesquisa #0648/2015; JDR: Fapesp para o apoio #2011/18845-1 # e #2015/12183-8.

A Luciana Montes Rezende, Luciana Cardoso Bonadia, Maria Ângela Gonçalves de Oliveira Ribeiro, Maria de Fátima Corrêa Pimenta Servidoni, Carlos Emílio Levy, Adressa Oliveira Peixoto, Adyléia Aparecida Contrera Dalbo Toro, Renan Marrichi Mauch, Roberto José Negrão Nogueira, Eulália Sakano, Antônio Fernando Ribeiro, Carla Cristina de Souza Gomez, Elizete Aparecida Lomazi, Paloma Lopes Francisco Parazzi, Larissa Lazzarini Furlan, Emília da Silva Gonçalves, Aline Cristina Gonçalves, Milena Baptistella Grotta Silva e Alethea Guimarães Faria, que contribuem para estudos feitos em fibrose cística em nosso centro de referência.

Referências

- Ribeiro JD, Fischer GB. Chronic obstructive pulmonary diseases in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:S11–25.
- Fowler WS. Lung function studies; the respiratory dead space. *Am J Physiol*. 1948;154:405–16.
- Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J. The concept of dead space with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br J Anaesth*. 1981;53:77–88.
- Tusman G, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Borges JB, Hedenstierna G. Capnography reflects ventilation/perfusion distribution in a model of acute lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:597–606.
- Moreira MM, Terzi RG, Paschoal IA, Martins LC, Oliveira EP, Falcao AL. Thrombolysis in massive pulmonary embolism based on the volumetric capnography. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:e97–9.
- Veronez L, Moreira MM, Soares ST, Pereira MC, Ribeiro MA, Ribeiro JD, et al. Volumetric capnography for the evaluation of pulmonary disease in adult patients with cystic fibrosis and non cystic fibrosis bronchiectasis. *Lung*. 2010;188:263–8.
- Moreira MM, Terzi RG, Carvalho CH, de Oliveira Neto AF, Pereira MC, Paschoal IA. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc Health Risk Manage*. 2009;5:9–12.
- Fouzas S, Häcki C, Latzin P, Proietti E, Schulzke S, Frey U, et al. Volumetric capnography in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;164:283–8.
- Fuchs SI, Junge S, Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M. Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass–volume–curves a suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*. 2013;12:277–83.
- Almeida CC, Almeida-Júnior AA, Ribeiro MA, Nolasco-Silva MT, Ribeiro JD. Volumetric capnography to detect ventilation in homogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:163–8.
- Parazzi PL, Marson FA, Ribeiro MA, Schivinski CI, Ribeiro JD. Use of volumetric capnography in submaximal exercise test: what did we learn? *J Genet Syndr Gene Ther*. 2016;7:289.
- Parazzi PL, Marson FA, Ribeiro JD, Ribeiro MA, Schivinski CI. Use of phase III slope of volumetric capnography in outpatient clinical practice: a descriptive analysis. *Curr Respir Med Rev*. 2017;13:152–8.
- Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:509–17.
- Romero PV, Rodrigues B, de Oliveira D, Blanch L, Manresa F. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:381–91.
- Stromberg NO, Gustafsson PM. Ventilation in homogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation–perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:94–102.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for 3–95 yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40:1324–43.
- O'Neill K, Tunney MM, Johnston E, Rowan S, Downey DG, Rendall J, et al. Lung Clearance index in adults and children with cystic fibrosis. *Chest*. 2016;150:1323–32.
- Swystun V, Green FH, Dennis JH, Rampakakis E, Lalli G, Fadayomi M, et al. A phase IIa proof-of-concept, placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover, single-dose clinical trial of a new class of bronchodilator for acute asthma. *Trials*. 2018;19:321.
- Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377:2013–23.
- Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, et al. Tezacaftor–ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2017;377:2024–35.
- Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, Cooke J, Viswanathan L, Tullis E, et al. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551D-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:214–24.
- Usmani OS. Small airways dysfunction in asthma: evaluation and management to improve asthma control. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6:376–88.
- Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD. Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively? *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:107–17.
- Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:168–76.
- Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2003;22:972–9.
- Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59:1068–73.
- Subbotin SV, Ponomaryova IB, Byalovskiy YuYu, Abrosimov VN. Volumetric capnography to assess functional respiratory disturbances in patients with bronchial asthma. *CTM*. 2017;9:93–101.