

## Avaliação Ecocardiográfica da Função Ventricular em Pacientes Jovens com Asma

### *Echocardiographic Assessment of Ventricular Function in Young Patients with Asthma*

Camilla Rayane De-Paula,<sup>1</sup> Giselle Santos Magalhães,<sup>1,2</sup> Nulma Souto Jentsch,<sup>1</sup> Camila Figueredo Botelho,<sup>1</sup> Cleonice de Carvalho Coelho Mota,<sup>2</sup> Tatiane Moisés Murça,<sup>3</sup> Lidiana Fatima Correa Ramalho,<sup>4</sup> Timothy C. Tan,<sup>6,7,8</sup> Carolina Andrade Braganca Capuruço,<sup>2,5</sup> Maria da Gloria Rodrigues-Machado<sup>1</sup>

Faculdade Ciências Médicas - Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, MG - Brasil;<sup>1</sup>

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG - Brasil;<sup>2</sup>

Universidade Salgado de Oliveira, Belo Horizonte, MG - Brasil;<sup>3</sup>

Prefeitura de Belo Horizonte - Unidade de Referência Secundária Saudade, Belo Horizonte, MG - Brasil;<sup>4</sup>

Clínica Conrad, Belo Horizonte, MG - Brasil;<sup>5</sup>

Westmead Hospital - Faculty of Medicine - University of Sydney, Sidney - Austrália;<sup>6</sup>

Blacktown Hospital - Faculty of Medicine - University of Western Sydney, Sidney - Austrália;<sup>7</sup>

School of Medical Sciences - Faculty of Medicine - University of New South Wales, Sidney - Austrália<sup>8</sup>

### Resumo

**Fundamento:** Apesar de avanços significativos no entendimento da fisiopatologia e manejo da asma, alguns efeitos sistêmicos da asma ainda não são bem definidos.

**Objetivos:** Comparar a função cardíaca, o nível de atividade física basal, e a capacidade funcional de pacientes jovens com asma leve a moderada com controles saudáveis.

**Métodos:** Dezoito voluntários saudáveis ( $12,67 \pm 0,39$  anos) e 20 pacientes asmáticos ( $12,0 \pm 0,38$  anos) foram incluídos no estudo. Os parâmetros de ecocardiografia foram avaliados pelo exame de ecocardiografia com Doppler convencional e tecidual (EDT).

**Resultados:** Apesar de o tempo de aceleração pulmonar (TAP) e da pressão arterial sistólica pulmonar (PASP) encontrarem-se dentro da faixa de normalidade, esses parâmetros foram significativamente diferentes entre o grupo controle e o grupo asmático. O TAP foi menor ( $p < 0,0001$ ) e a PASP maior ( $p < 0,0002$ ) no grupo de indivíduos asmáticos ( $114,3 \pm 3,70$  ms e  $25,40 \pm 0,54$  mmHg) que o grupo controle ( $135,30 \pm 2,28$  ms e  $22,22 \pm 0,40$  mmHg). O grupo asmático apresentou velocidade diastólica inicial do miocárdio ( $E'$ ,  $p = 0,0047$ ) e relação entre  $E'$  e velocidade tardia mais baixas ( $E'/A'$ ,  $p = 0,0017$ ) ( $13,75 \pm 0,53$  cm/s e  $1,70 \pm 0,09$ , respectivamente) em comparação ao grupo controle ( $15,71 \pm 0,34$  cm/s e  $2,12 \pm 0,08$ , respectivamente) na valva tricúspide. No exame Doppler tecidual do anel mitral lateral, o grupo asmático apresentou menor  $E'$  em comparação ao grupo controle ( $p = 0,0466$ ;  $13,27 \pm 0,43$  cm/s e  $14,32 \pm 0,25$  cm/s, respectivamente), mas não houve diferença estatística na razão  $E'/A'$  ( $p = 0,1161$ ). O tempo de relaxamento isovolumétrico foi maior no grupo de pacientes asmáticos ( $57,15 \pm 0,97$  ms) que no grupo controle ( $52,28 \pm 0,87$  ms) ( $p = 0,0007$ ), refletindo uma disfunção global do miocárdio. O índice de performance miocárdica direito e esquerdo foi significativamente maior no grupo asmático ( $0,43 \pm 0,01$  e  $0,37 \pm 0,01$ , respectivamente) que no grupo controle ( $0,40 \pm 0,01$  e  $0,34 \pm 0,01$ , respectivamente) ( $p = 0,0383$  e  $p = 0,0059$  respectivamente). O nível de atividade física e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos foram similares entre os grupos.

**Conclusão:** Mudanças nos parâmetros ecocardiográficos, avaliados pela ecocardiografia convencional e pela EDT foram observadas em pacientes com asma moderada a grave com capacidade funcional e nível de atividade física basal normais. Nossos resultados sugerem que o ecocardiograma pode ser útil para a detecção precoce e a evolução de alterações cardíacas induzidas pela asma. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):231-239)

**Palavras-chave:** Dispneia de esforço / fisiopatologia; Ecocardiografia Doppler; Asma / fisiopatologia; Remodelação Vascular; Disfunção Ventricular.

Correspondência: Maria da Gloria Rodrigues Machado •

Alameda Ezequiel Dias, 275. CEP 30130-110, Centro, Belo Horizonte. MG – Brasil

E-mail: maria.machado@cienciasmedicasmg.edu.br

Artigo recebido em 30/12/2016, revisado em 04/07/2017, aceito em 16/11/2017

DOI: 10.5935/abc.20180052

## Abstract

**Background:** Despite significant advances in understanding the pathophysiology and management of asthma, some of systemic effects of asthma are still not well defined.

**Objectives:** To compare heart function, baseline physical activity level, and functional exercise capacity in young patients with mild-to-moderate asthma and healthy controls.

**Methods:** Eighteen healthy ( $12.67 \pm 0.39$  years) and 20 asthmatics ( $12.0 \pm 0.38$  years) patients were enrolled in the study. Echocardiography parameters were evaluated using conventional and tissue Doppler imaging (TDI).

**Results:** Although pulmonary acceleration time (PAT) and pulmonary artery systolic pressure (PASP) were within normal limits, these parameters differed significantly between the control and asthmatic groups. PAT was lower ( $p < 0.0001$ ) and PASP ( $p < 0.0002$ ) was higher in the asthma group ( $114.3 \pm 3.70$  ms and  $25.40 \pm 0.54$  mmHg) than the control group ( $135.30 \pm 2.28$  ms and  $22.22 \pm 0.40$  mmHg). The asthmatic group had significantly lower early diastolic myocardial velocity ( $E'$ ,  $p = 0.0047$ ) and lower  $E'$  to late ( $E'/A'$ ,  $p = 0.0017$ ) ( $13.75 \pm 0.53$  cm/s and  $1.70 \pm 0.09$ , respectively) compared with control group ( $15.71 \pm 0.34$  cm/s and  $2.12 \pm 0.08$ , respectively) at tricuspid valve. In the lateral mitral valve tissue Doppler, the asthmatic group had lower  $E'$  compared with control group ( $p = 0.0466$ ;  $13.27 \pm 0.43$  cm/s and  $14.32 \pm 0.25$  cm/s, respectively), but there was no statistic difference in the  $E'/A'$  ratio ( $p = 0.1161$ ). Right isovolumetric relaxation time was higher ( $p = 0.0007$ ) in asthmatic ( $57.15 \pm 0.97$  ms) than the control group ( $52.28 \pm 0.87$  ms), reflecting global myocardial dysfunction. The right and left myocardial performance indexes were significantly higher in the asthmatic ( $0.43 \pm 0.01$  and  $0.37 \pm 0.01$ , respectively) compared with control group ( $0.40 \pm 0.01$  and  $0.34 \pm 0.01$ , respectively) ( $p = 0.0383$  and  $p = 0.0059$ , respectively). Physical activity level, and distance travelled on the six-minute walk test were similar in both groups.

**Conclusion:** Changes in echocardiographic parameters, evaluated by conventional and TDI, were observed in mild-to-moderate asthma patients even with normal functional exercise capacity and baseline physical activity level. Our results suggest that the echocardiogram may be useful for the early detection and evolution of asthma-induced cardiac changes. (Arq Bras Cardiol. 2018; 110(3):231-239)

**Keywords:** Exertional Dyspnea / physiopathology; Echocardiography, Doppler; Asthma / physiopathology; Vascular Remodeling, Ventricular Dysfunction.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

## Introdução

A asma é caracterizada por inflamação crônica e remodelamento das vias aéreas.<sup>1</sup> Esse remodelamento leva a mudanças estruturais nas paredes das vias aéreas induzidas por danos e reparos repetidos que podem resultar em perda irreversível da função pulmonar.<sup>2</sup> Além disso, a asma pode causar um aumento na angiogênese nos brônquios<sup>3</sup> e remodelamento dos vasos pulmonares, culminando em mudanças tanto na circulação brônquica como pulmonar.<sup>4</sup>

A interação entre doenças respiratórias e a função cardiovascular é complexa. Mudanças na estrutura e na função do ventrículo direito estão associadas com hipertensão pulmonar.<sup>5</sup> Hipoxemia e hipercapnia recorrentes, associadas a diferentes mediadores e citocinas relacionados à inflamação crônica das vias aéreas nos pacientes com asma causam vasoconstrição pulmonar e desenvolvimento de hipertensão pulmonar, com consequente hipertrofia/dilatação do ventrículo direito.<sup>6</sup> A disfunção diastólica do ventrículo direito é a alteração hemodinâmica mais precoce nos pacientes com asma, devido ao aumento na pós-carga imposta ao ventrículo.<sup>7</sup> A doença pulmonar afeta o tamanho, o formato e a função do ventrículo direito, embora a função respiratória alterada também possa afetar o ventrículo esquerdo.<sup>5</sup>

A ecocardiografia é um método acessível, não invasivo, relativamente seguro e de baixo custo para avaliação do ventrículo direito. A ecocardiografia com Doppler tecidual (EDT) fornece uma medida quantitativa das velocidades regionais no miocárdio bem como de intervalos sistólicos e diastólicos.<sup>8</sup> A EDT consegue detectar anormalidades subclínicas do ventrículo direito quando os achados do ecocardiograma convencional encontram-se na faixa de normalidade,<sup>8</sup> permitindo, assim, a detecção da disfunção do ventrículo direito em estágios iniciais de uma doença.<sup>9-11</sup>

Estudos recentes com adultos jovens asmáticos, em que a EDT foi utilizada, encontraram disfunção diastólica subclínica

diretamente relacionada à gravidade da doença, sugerindo que essa técnica de imagem possui maior valor preditivo que o exame convencional para a avaliação da função do ventrículo direito.<sup>9</sup> Resultados similares foram relatados para crianças e adolescentes em fase estável da asma. Shedeed<sup>11</sup> avaliou crianças e adolescentes com idade entre 5 e 15 anos, com diagnóstico de asma moderada a grave, e os resultados da EDT apontaram disfunção ventricular direita positivamente correlacionada com a gravidade da doença, apesar de resultados aparentemente normais na ecocardiografia convencional. Ozdemir et al.<sup>10</sup> relataram uma correlação negativa entre a disfunção ventricular direita e o fluxo expiratório máximo em crianças com asma, sugerindo que a EDT tem importante valor diagnóstico na detecção precoce e monitoramento das repercussões cardíacas em crianças com asma.

O fenótipo clínico da asma pode afetar o desempenho miocárdico de maneiras diferentes. Crianças com asma e predominância de respiração superficial, como manifestação da doença, apresentam disfunção mais grave do miocárdio que aquelas com predominância de sibilo.<sup>12</sup> O objetivo do presente estudo foi comparar a função cardíaca, a qualidade de vida, o nível de atividade física, a capacidade funcional e a força/endurance muscular inspiratória em pacientes jovens com asma leve a moderada, e em controles saudáveis para determinar o impacto dessa doença sobre variáveis ecocardiográficas.

## Métodos

### População do estudo

Crianças e adolescentes do sexo masculino e feminino, com idade entre 10 e 16 anos, com asma leve a moderada foram incluídos no estudo. A gravidade da asma foi estabelecida com base nas diretrizes da Estratégia Global para o Manejo e Prevenção da Asma (*Global Strategy for Asthma Management*

and Prevention).<sup>13</sup> O grupo controle foi composto de crianças e adolescentes considerados saudáveis. Os grupos foram pareados quanto ao sexo e a idade.

### Critérios de inclusão

O grupo com asma consistiu em crianças e adolescentes com diagnóstico clínico e espirométrico de asma, há mais de 30 dias sem história de infecção aguda das vias aéreas superiores ou inferiores, ou agravamento dessa condição. Os participantes do grupo controle apresentavam história clínica e função pulmonar normais.

### Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo crianças e adolescentes com doença pulmonar aguda ou crônica, deformidade torácica importante, doenças neuromuscular, cardiovascular, digestiva, reumática, osteoarticular ou genitourinária, síndrome genética ou qualquer condição adversa à saúde que comprometesse a segurança dos participantes na realização dos testes propostos no protocolo.

### Protocolo de avaliação

Altura (m) e peso (Kg) foram medidos utilizando-se uma balança antropométrica (Filizola™, São Paulo, SP, Brasil). Os testes foram realizados em duas etapas: Etapa 1 – análise espirométrica para confirmar o diagnóstico e a classificação da asma. Em seguida, foram administrados os questionários de qualidade de vida e atividade física basal. A força e a *endurance* dos músculos inspiratórios foram então medidas. A capacidade funcional foi avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M) 30 minutos após a avaliação dos músculos inspiratórios. Etapa 2 – Exame de ecocardiografia. A ordem das duas etapas foi determinada aleatoriamente com um intervalo máximo de 15 dias entre elas.

### Teste de função pulmonar

As variáveis espirométricas analisadas foram a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo de CVF (VEF<sub>1</sub>) e o índice de Tiffeneau (VEF<sub>1</sub>/CVF). O grupo com asma também foi submetido à prova broncodilatadora, 20 minutos após inalação de salbutamol (400 µg/dose, distribuído em quatro inalações de 100 µg, com um minuto de intervalo entre as inalações). Os valores previstos foram analisados e descritos pelas equações propostas por Polgar e Promadhat.<sup>14</sup> Um aumento no VEF<sub>1</sub> igual ou maior que 12% do predito, após a administração de salbutamol, confirmavam a limitação variável ao fluxo de ar.

### Avaliação da pressão inspiratória máxima

A pressão inspiratória máxima (P<sub>I</sub>max) foi avaliada utilizando-se um manovacuômetro analógico (MDI® modelo MVD300, Porto Alegre, Brasil), iniciando-se a partir do volume residual. Foram realizadas no mínimo cinco medidas reprodutíveis, e as manobras foram repetidas até as duas maiores medidas não se diferirem mais que 5% entre si.<sup>15</sup> O maior valor medido foi usado para se estabelecer a carga para a avaliação da *endurance* muscular inspiratória.

### Avaliação da *endurance* muscular inspiratória

A *endurance* muscular inspiratória foi avaliada após a determinação da P<sub>I</sub>max, utilizando-se uma versão modificada do protocolo proposto por Sette et al.<sup>16</sup> A *endurance* muscular inspiratória foi definida como o tempo máximo tolerado em respiração espontânea com carga correspondente a 30% da P<sub>I</sub>max até exaustão, que foi definida como incapacidade de superar a carga inspiratória em duas tentativas consecutivas. Os critérios para interrupção do teste foram cansaço extremo, tontura, desconforto, dor nas bochechas ou saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) menor que 85%.

### Avaliação da capacidade funcional pelo TC6M

O TC6M foi realizado com base nas diretrizes da Sociedade Torácica Americana (*American Thoracic Society*). O participante era orientado a caminhar o mais rápido possível ao longo de um corredor plano de 30 metros, marcado a cada 3 metros, recebendo incentivo verbal de um mesmo avaliador a cada 30 segundos. Um segundo avaliador permanecia em uma das extremidades do percurso para auxiliar na coleta de dados no início e no final do teste. Pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), SpO<sub>2</sub>, e escore de dispneia de Borg em repouso e durante o esforço físico foram medidos no início e no final do teste. O TC6M foi realizado duas vezes, com um intervalo de 30 minutos entre eles. O teste em que o participante percorreu a maior distância foi considerado para análise estatística. Os critérios para interrupção do teste foram cansaço extremo, SpO<sub>2</sub> menor que 85% ou qualquer outro desconforto. A dispneia em repouso e durante o exercício foi avaliada pela escala modificada de Borg,<sup>17</sup> a qual é pontuada de 0 a 10 pontos com base nas respostas verbais correspondendo a nenhuma ou máxima falta de ar, respectivamente.

### Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelo instrumento *Pediatric Quality of Life Inventory™*, versão 4.0 (PedsQL 4.0).<sup>18,19</sup> Auto-avaliações estavam disponíveis para os seguintes grupos etários: 5 a 7, 8 a 12 e 13 a 18 anos. Os itens em cada formulário eram similares para cada grupo, diferindo-se apenas na adequação da linguagem em relação ao grau de desenvolvimento. A qualidade de vida do grupo dos participantes com asma também foi avaliada pelo questionário *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ),<sup>20</sup> traduzido e culturalmente adaptado para o português do Brasil para crianças e adolescentes com idade entre 7 e 17 anos.<sup>21</sup>

### Avaliação da atividade física basal

A atividade física foi avaliada pelo questionário *Physical Activity Questionnaire – Child* (PAQ-C),<sup>22</sup> que investiga a prática de atividade física em crianças e adolescentes nos sete dias anteriores ao preenchimento do mesmo.

### Avaliação da variável ecocardiográfica

Um único cardiologista pediátrico, cego para o *status* respiratório dos participantes, realizou o exame de ecocardiografia. O exame foi realizado com o participante posicionado em decúbito lateral esquerdo e decúbito dorsal,

utilizando-se um aparelho da marca Toshiba, com transdutores de frequência variável (2 a 7 MHz). Foram obtidos no mínimo cinco batimentos consecutivos da janela paraesternal para determinar os diâmetros internos dos ventrículos. Os exames foram gravados e analisados *offline* por dois especialistas em ecocardiografia pediátrica.

As funções dos ventrículos esquerdo e direito foram avaliadas por ecocardiografia bidimensional: modo-M, Doppler pulsátil, com mapeamento de fluxo em cores e tecidual, segundo diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*American Society of Echocardiography*). As seguintes medidas foram coletadas para análise estatística: diâmetros da aorta, átrio esquerdo, parede anterior do ventrículo direito, diâmetro diastólico final do ventrículo direito, septo interventricular, dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo, dimensão sistólica do ventrículo esquerdo, e parede posterior do ventrículo esquerdo, obtidos nos planos paraesternal eixo curto e paraesternal eixo longo, utilizando-se o modo-M. Nenhum paciente apresentava doença cardíaca congênita e todos apresentavam função sistólica do ventrículo esquerdo simétrica.

O corte apical de quatro câmaras permite o estudo do fluxo de sangue pelas valvas atrioventriculares. A velocidade diastólica inicial (E) e a velocidade tardia (A) das valvas mitral e tricúspide, bem como a razão E/A foram usadas para avaliar a função de enchimento biventricular. A EDT foi usada para avaliar a carga cardíaca e determinar o índice de performance miocárdica (IPM). A EDT ventricular esquerda foi obtida por meio do anel mitral, e a EDT do ventrículo esquerdo por meio do anel lateral da valva tricúspide. Os picos das velocidades diastólicas inicial (E') e tardia (A'), a relação E'/A', a velocidade sistólica anular (S'), o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) o de contração isovolumétrica

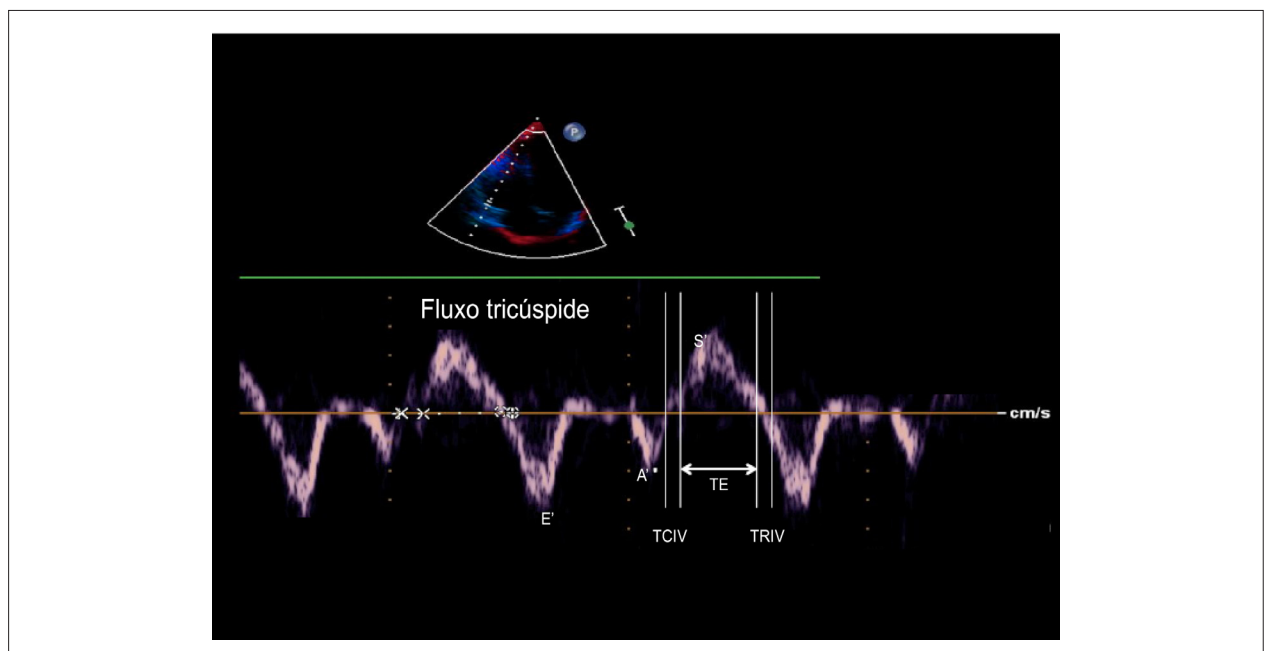
(TCIV) foram obtidos no corte apical de quatro câmaras. O IPM foi definido como o TCIV e TRIV divididos pelo tempo de ejeção (TE) (Figura 1).

A função sistólica do ventrículo direito foi avaliada pela mudança da área do ventrículo (*fractional area change, FAC*), derivada da velocidade da onda sistólica do anel lateral tricúspide (S') e excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE).

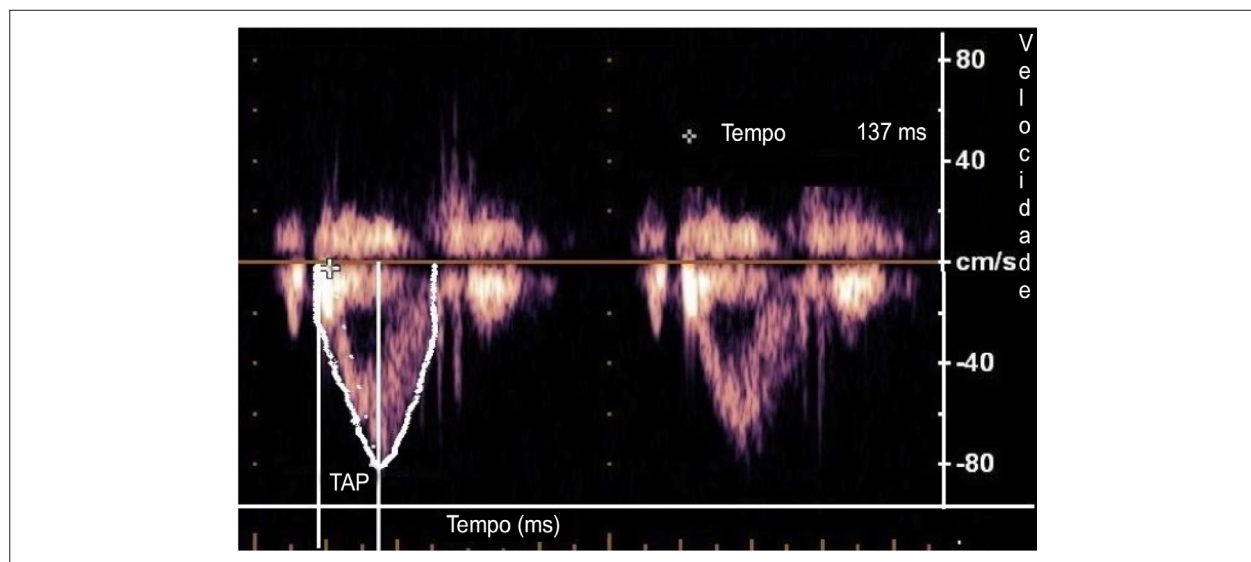
A pressão arterial sistólica pulmonar (PASP) também foi avaliada por dois métodos. O Doppler pulsátil foi realizado usando o tempo de aceleração pulmonar (TAP) pelo corte parasternal esquerdo eixo curto (Figura 2). O perfil normal é simétrico quanto à forma. Quando a pressão pulmonar e a resistência vascular pulmonar são elevadas, o pico ocorre mais precocemente. Outro método utilizado foi a medida da velocidade máxima de regurgitação tricúspide, aplicando-se a equação modificada de Bernoulli para converter esse valor em valores pressóricos, adicionando-se a pressão atrial direita (PAD) estimada. A PAD considerada normal foi de 5 mmHg.  $PASP = \text{gradiente de regurgitação tricúspide} + PAD$ .  $PASP = (V_{\text{max}}^2 \times 4) + PAD$ . PA sistólica normal é de até 30 mmHg em repouso e até 40 mmHg durante o exercício.

#### Tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, consideramos como objetivo testar a igualdade das médias da velocidade da onda E mitral entre os grupos de pacientes asmáticos e controles.<sup>23</sup> Para detectar uma diferença mínima de 4,7 cm/s entre as médias, com significância de 5%, poder de pelo menos 80%, e variância baseada em um estudo prévio,<sup>9</sup> foi necessária uma razão de 0,9 entre controles/asmáticos, correspondendo a 20 crianças asmáticas e 18 controles.



**Figura 1** – Doppler tecidual do anel tricúspide em corte apical de quatro câmaras (E' – pico da velocidade diastólica precoce do anel tricúspide; A': pico da velocidade diastólica tardia do anel tricúspide; S': velocidade sistólica anular; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; TCIV: tempo de contração isovolumétrica; TE: tempo de ejeção).



**Figura 2** – Doppler de onda pulsada da artéria pulmonar (TAP: tempo de aceleração pulmonar = intervalo entre o início do fluxo pulmonar e o pico de velocidade; tempo mais curto de aceleração = maior pressão arterial pulmonar).

### Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a normalidade dos dados. As variáveis foram expressas em tendência central (média e mediana) e variabilidade (erro padrão da média ou intervalo interquartil-IIQ). Quando apropriado, o teste t não pareado ou o teste de Mann-Whitney foi usado para comparação das diferentes variáveis. O coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman foi calculado para avaliar associações entre variáveis independentes e variável resposta. Todas as análises foram realizadas com o programa GraphPad Prism (versão 5.0, GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, EUA). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado como indicativo de significância estatística.

## Resultados

### Antropometria e teste de função pulmonar

O grupo controle e o grupo de indivíduos asmáticos foram similares quanto à idade, peso, altura, e índice de massa corporal (IMC). O VEF<sub>1</sub> e o índice de Tiffeneau (VEF<sub>1</sub>/CVF) foram significativamente menores no grupo com asma que no grupo controle (Tabela 1). Todos os pacientes asmáticos eram clinicamente estáveis. Dos 20 pacientes, 86,95% apresentaram asma leve, 8,70% asma moderada e 4,35% asma muito grave.

### Características ecocardiográficas

No presente estudo, foram avaliados parâmetros de ecocardiografia convencional e tecidual em crianças e adolescentes saudáveis e asmáticos, sem qualquer sintoma cardiovascular.

TAPSE, FAC (%) e S' foram similares entre os grupos controle e com asma. O IPM foi mais elevado no grupo de indivíduos asmáticos. A EDT da função diastólica direita revelou que E',

A' a razão E'/A', avaliados no anel tricúspide, bem como a velocidade diastólica do anel tricúspide E e A e a razão E/A não foram significativamente diferentes entre os grupos (Tabela 2). Além disso, o TRIV foi significativamente maior ( $p = 0,0007$ ) no grupo de asmáticos ( $57,15 \pm 0,97$  ms) em comparação ao grupo controle ( $52,28 \pm 0,87$  ms).

Apesar de o TAP e a PASP estarem dentro da faixa de normalidade ( $> 130$  ms e  $< 35$  mmHg, respectivamente), esses parâmetros foram significativamente diferentes entre os grupos controle e asmático. O TAP foi mais baixo ( $p < 0,0001$ ) e a PASP foi maior ( $p < 0,0002$ ) no grupo de pessoas asmáticas ( $114,3 \pm 3,70$  ms e  $25,40 \pm 0,54$  mmHg) que no grupo controle ( $135,30 \pm 2,28$  ms e  $22,22 \pm 0,40$  mmHg).

A Tabela 3 mostra que S' foi menor e o IPM maior no grupo com asma. O IPC da função diastólica esquerda revelou que E' e A' foram significativamente diferentes entre os grupos.

Os picos de velocidade diastólica anular mitral E e A e de E/A foram significativamente diferentes entre os grupos.

Entre as crianças e os adolescentes saudáveis submetidos ao exame de ecocardiografia ( $n = 18$ ), 9 foram submetidos à avaliação da resistência muscular inspiratória e da capacidade funcional, e à administração dos questionários de qualidade de vida e atividade física. O grupo com asma foi submetido a todos os testes utilizados neste estudo.

### Endurance muscular inspiratória

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos controle e com asma quanto à PImax ( $109,4 \pm 14,19$  cmH<sub>2</sub>O e  $92,14 \pm 5,62$  cmH<sub>2</sub>O,  $p = 0,178$ ) ou dispneia basal ( $0,14 \pm 0,09$  e  $0,18 \pm 0,10$ ,  $p = 0,871$ ). Apesar do tempo de endurance muscular inspiratória mais curto no grupo com asma ( $128,9 \pm 14,08$  s), a diferença não alcançou significância estatística em relação ao controle

**Tabela 1 – Dados antropométricos e do teste de função pulmonar no grupo controle e no grupo de indivíduos asmáticos**

Variável	Controle (n = 18)	Asma (n = 20)	p
Idade (anos)	12,67 ± 0,39	12,0 ± 0,38	0,143 <sup>M</sup>
Sexo masculino	44,44%	50%	-
Peso (Kg)	52,5 ± 5,0	50,3 ± 3,2	0,21 <sup>T</sup>
Altura (m)	1,57 ± 0,34	1,53 ± 0,22	0,44 <sup>T</sup>
IMC	21,1 ± 1,4	21,0 ± 1,0	0,93 <sup>T</sup>
Peso normal	44,45%	47,6%	-
Sobrepeso	33,33%	23,8%	-
Obeso	22,22%	28,6%	-
<b>Função pulmonar</b>			
CVF (% predito)	108,7% ± 4,7	95,8% ± 3,1	0,814 <sup>T</sup>
VEF <sub>1</sub> (% predito)	102,2% ± 4,9	84,4% ± 3,5	0,011 <sup>T</sup>
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	95,7% ± 1,6	86,4% ± 2,9	0,027 <sup>T</sup>

Dados expressos em média ± erro padrão da média; IMC: índice de massa corporal; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo de CVF; VEF<sub>1</sub>/CVF: índice de Tiffeneau. Comparação entre os dois grupos foi feita pelo teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. <sup>T</sup>t de Student e <sup>M</sup>Mann-Whitney.

**Tabela 2 – Parâmetros de ecocardiografia Doppler das funções sistólica e diastólica do ventrículo direito nos grupos controle e asmático**

Variável (valor normal)	Função sistólica		p
	Controle (n = 18)	Asma (n = 20)	
TAPSE cm (> 1,6)	1,9 ± 0,19	1,8 ± 0,11	0,184 <sup>M</sup>
FAC % (> 35)	40 ± 3,21	38 ± 2,89	0,212 <sup>M</sup>
S' cm/s (> 9,5)	12,29 ± 0,26	11,67 ± 0,34	0,3342 <sup>M</sup>
IPM (< 0,55)	0,40 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,0383 <sup>M</sup>
<b>Função Diastólica</b>			
Razão E'/A' tricúspide (> 0,52)	2,12 ± 0,08	1,70 ± 0,09	0,0017 <sup>T</sup>
E' tricúspide (cm/s) (> 7,8)	15,71 ± 0,34	13,75 ± 0,53	0,0047 <sup>T</sup>
Razão E/A tricúspide (> 0,8)	2,34 ± 0,09	1,71 ± 0,06	< 0,0001 <sup>T</sup>

Dados expressos em média ± erro padrão da média. TAPSE: excursão sistólica do plano anular tricúspide; FAC %: mudança da área do ventrículo (fractional area change); S': velocidade sistólica do miocárdio; IPM: índice de performance miocárdica; E': velocidade diastólica precoce do miocárdio; A': velocidade diastólica tardia do miocárdio; E: pico da velocidade diastólica precoce do anel tricúspide; A: pico da velocidade diastólica tardia do anel tricúspide (contração atrial). Comparação entre os dois grupos foi feita pelo teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. t de Student e <sup>M</sup>Mann-Whitney. O valor do IDM na válvula tricúspide é de 0,39 (0,6) e 0,43 (0,6) para grupo controle e grupo de indivíduos asmáticos

(154,9 ± 46,69 s). Os escores finais da escala Borg foram significativamente maiores em comparação à avaliação basal em ambos os grupos. Ainda, o grupo com asma (6,1 ± 0,39) apresentou escores finais da escala de Borg significativamente mais altos (p = 0,0129) que o grupo controle (3,67 ± 0,41).

#### Atividade física basal e capacidade funcional no exercício

A atividade física basal, avaliada pelo PAQ-C, foi similar entre os grupos controle (2,2) e asmático (2,04). O número médio de horas gastas em frente à televisão por dia foi de cinco horas no grupo controle e de 5,71 horas no grupo com asma.

A capacidade funcional foi avaliada pelo TC6M. Todos os participantes completaram o teste sem interrupção. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto

às variáveis cardiopulmonares (PA, FC, SpO<sub>2</sub> e dispneia). A distância percorrida não foi diferente (p = 0,239) entre os grupos controle (327,3 ± 15,73 m) e de asmáticos (328,8 ± 8,62 m).

#### Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida nos grupos controle e asmático foi medida utilizando-se o PedsQL 4.0. Não houve diferença entre os grupos quanto ao escore PedsQL 4.0 médio total (p = 0,418) ou quando os escores foram avaliados separadamente nos domínios emocional (p = 0,698), social (p = 0,730), e de desempenho escolar (que inclui frequência escolar, desempenho acadêmico, e relacionamento social) (p = 0,626). O escore do domínio físico, porém,

**Tabela 3 – Parâmetros de ecocardiografia Doppler das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos grupos controle e asmático**

Variável (valor normal)	Função sistólica		p
	Controle (n = 18)	Asma (n = 20)	
Fração de ejeção % (> 35)	69,0 ± 0,47	69,0 ± 0,80	0,4677 <sup>†</sup>
S' mitral lateral (cm/s) (> 6,7)	8,01 ± 0,20	7,30 ± 0,21	0,0170 <sup>M</sup>
IPM (< 0,55)	0,34 ± 0,01	0,37 ± 0,01	0,0059 <sup>†</sup>
	Função Diastólica		
Razão E'/A' mitral lateral (> 0,82)	2,89 ± 0,09	2,52 ± 0,20	0,1161 <sup>†</sup>
Lateral mitral E' cm/s (> 10,0)	14,32 ± 0,25	13,27 ± 0,43	0,0466 <sup>†</sup>
Razão E/A mitral (> 0,8)	3,42 ± 0,17	2,25 ± 0,14	< 0,0001 <sup>†</sup>

Dados expressos em média ± erro padrão da média. S': velocidade sistólica do miocárdio; IPM: índice de performance miocárdica; E': velocidade diastólica inicial do miocárdio; A': velocidade diastólica tardia do miocárdio; E: pico da velocidade diastólica inicial do anel tricúspide; A: pico da velocidade diastólica tardia do anel tricúspide (contração atrial). Comparação entre os dois grupos foi feita pelo teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. <sup>†</sup>t de Student e <sup>M</sup>Mann-Whitney. O valor de S' na válvula mitral foi de 7,93 (1,07) e 7,12 (1,08) para grupo controle e grupo de indivíduos asmáticos.

foi significativamente menor ( $p = 0,005$ ) no grupo com asma ( $74,06 \pm 2,54$ ) em comparação ao grupo controle ( $92,86 \pm 3,71$ ). Em relação ao PAQLQ, não foram observadas diferenças entre os sexos em nenhum desses domínios. O domínio “sintomas” teve o maior impacto negativo ( $5,22 \pm 0,23$ ).

## Discussão

Os presentes achados demonstram, pela primeira vez, que o TAP foi significativamente menor e a PSAP foi significativamente maior no grupo com asma em comparação ao grupo controle. A EDT é usada para avaliar medidas quantitativas das velocidades regionais do miocárdio e dos intervalos sistólico e diastólico.<sup>8</sup> A EDT possibilita a detecção de disfunção ventricular direita em estágios iniciais da doença respiratória.<sup>9</sup> No presente estudo, foram encontradas diferenças significativas em E' e A' avaliadas nos anéis mitral e tricúspide. Além disso, o IPM dos ventrículos direito e esquerdo foi significativamente maior no grupo com asma. Interessante notar que a *endurance* muscular inspiratória, o nível de atividade física basal e a capacidade funcional foram similares entre os grupos. De modo geral, esses resultados sugerem que os parâmetros ecocardiográficos, especialmente os de IPM, podem ser úteis como avaliação complementar de pacientes com asma, permitindo a detecção precoce das repercussões cardíacas.

A interação entre doenças respiratórias e a função cardiovascular é complexa. Mudanças na estrutura e na função do ventrículo direito estão associadas com hipertensão pulmonar.<sup>5</sup> No presente estudo, apesar de o ecocardiograma convencional não haver demonstrado nenhuma evidência de mudanças na estrutura do ventrículo direito, o grupo com asma mostrou uma redução no TAP e um aumento na PASP em comparação ao grupo controle. Um estudo recente demonstrou que o TAP correlaciona-se inversamente com hemodinâmica pulmonar medida por cateterismo de coração direito, e diretamente com complacência arterial pulmonar em crianças.<sup>24</sup> Diferentemente dos resultados descritos por Shedeed,<sup>11</sup> Ozdemir et al.,<sup>10</sup> e Zedan et al.,<sup>12</sup> não observamos

hipertrofia do ventrículo direito no grupo com asma. Ainda, no presente estudo, a ecocardiografia Doppler convencional mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto a velocidade de enchimento inicial da tricúspide e velocidade de fluxo tricúspide decorrente da contração atrial (E, A e E/A) avaliadas nos anéis das valvas mitral e tricúspide. Por outro lado, Shedeed<sup>11</sup> não encontrou diferenças significativas nessas variáveis entre os grupos controle e com asma ou entre os diferentes graus de gravidade da asma.

Muitos estudos demonstraram que pacientes com asma apresentam disfunção diastólica.<sup>9,11,12</sup> De fato, no presente estudo, foram detectadas diferenças significativas entre controles e asmáticos quanto às velocidades diastólicas E' e A' do miocárdio bem como à razão E'/A' avaliada no anel tricúspide. Resultados similares foram encontradas no anel mitral, com redução na velocidade miocárdica durante diástole inicial e um aumento na velocidade miocárdica durante a contração atrial. Além disso, um aumento significativo no TRIV foi encontrado no grupo com asma, contribuindo para um aumento significativo no IPM. O aumento no IPM no ventrículo esquerdo, contudo, ocorreu à custa de uma redução na velocidade sistólica no ventrículo.

O fenótipo clínico da asma pode afetar diferentemente a performance miocárdica. Zedan et al.<sup>12</sup> compararam o IPM de crianças com asma de acordo com o fenótipo (predominância de respiração superficial ou sibilo como manifestação clínica) e encontraram que aqueles com respiração superficial apresentam maior IPM. Neste estudo, as crianças e adolescentes asmáticos foram avaliados em um único grupo, com base somente do diagnóstico clínico e espirométrico da asma.

No presente estudo, a P<sub>Imax</sub> foi similar entre os grupos, apesar de reduções significativas no VEF<sub>1</sub> e no índice de Tiffeneau no grupo asmático. Os resultados do estudo envolvendo a força muscular inspiratória em crianças e adolescentes asmáticos são conflitantes. Alguns estudos mostram que não existe diferença,<sup>25,26</sup> e outros estudos mostram que a força dos músculos inspiratórios de crianças e adolescentes asmáticos é reduzida em relação a outros de mesma idade.<sup>27</sup> Resultados similares foram observados na *endurance* muscular

inspiratória. O teste de *endurance* foi similar nos grupos controle e asmático. No entanto, a dispnéia de esforço avaliada no fim do teste de *endurance* foi significativamente mais intensa no grupo com asma, sugerindo que essa variável pode ter um valor discriminatório entre indivíduos saudáveis e aqueles com asma quando submetidos ao mesmo nível de sobrecarga muscular inspiratória. Existe um número de fatores determinantes da *endurance* muscular inspiratória, tais como força e duração da contração, velocidade de encurtamento, relação entre pressão inspiratória basal (PI) e PImax (PI/PImax) e o padrão de fluxo inspiratório adotado pelos pacientes durante a avaliação.<sup>28</sup> Mais estudos são necessários para esclarecer o maior escore de dispnéia no grupo com asma.

O TC6M é considerado um método seguro, e de fácil administração para avaliação da capacidade submáxima no exercício em crianças e adolescentes saudáveis,<sup>29</sup> e naquelas com doenças respiratórias.<sup>30-32</sup> Similar aos resultados de Basso et al.,<sup>31</sup> e Soares et al.,<sup>27</sup> no presente estudo, não houve diferença entre os grupos na distância percorrida ou nas variáveis cardiovasculares analisadas antes e após o TC6M. Do mesmo modo, os estudos utilizando outros métodos de avaliação da capacidade funcional, tais como, o *shuttle walking test*<sup>33</sup> e o teste de exercício cardiopulmonar<sup>34</sup> também não descreveram diferença entre crianças e adolescentes asmáticas e o grupo controle.

A qualidade de vida é um dos desfechos mais importantes na avaliação de pacientes com doença crônica. Em nosso estudo, esse aspecto foi avaliado utilizando-se um questionário genérico e um questionário específico para crianças e adolescentes com asma. Em relação ao instrumento genérico, a qualidade de vida foi similar entre os grupos quanto à maioria dos domínios, exceto o escore do domínio físico, o qual foi significativamente menor no grupo com asma. Em concordância com os dados descritos por Basaran et al.<sup>35</sup> e Andrade et al.,<sup>30</sup> a média de escore do questionário específico para asma foi de  $5,67 \pm 0,23$ , indicando uma boa qualidade de vida entre as crianças e adolescentes estudados no presente estudo.

#### Limitações do estudo

O pequeno tamanho da amostra poderia ser considerado uma limitação deste estudo. No entanto, mesmo com um pequeno número de participantes, foi possível demonstrar mudanças em variáveis avaliadas por meio da ecocardiografia convencional e tecidual entre crianças e adolescentes com asma em comparação ao grupo controle. Outra limitação refere-se à avaliação da capacidade funcional. O TC6M é considerado um teste de exercício submáximo para medida da capacidade física funcional. É possível que as variáveis analisadas em um teste de estresse cardiopulmonar máximo seriam mais sensíveis em detectar diferenças na capacidade funcional entre indivíduos considerados saudáveis e aqueles com asma. Uma terceira limitação foi a falha em avaliar o padrão de respiração adotado durante o teste de *endurance* muscular inspiratória. O registro do fluxo inspiratório permite a avaliação do tempo inspiratório, tempo expiratório, ciclo total e razão entre tempo inspiratório/ciclo total, uma vez que o desempenho no teste de *endurance* pode variar dependendo do padrão de respiração adotado. O mecanismo exato para

esclarecer a diferença na dispnéia de esforço entre indivíduos saudáveis e aqueles com asma durante o teste de *endurance* muscular inspiratória precisa ser determinado.

#### Conclusão

Pacientes com asma apresentaram mudanças significativas nas velocidades diastólicas do miocárdio e o IPM de ambos os ventrículos, mas sem repercussões quanto à capacidade de exercício avaliada pelo TC6M. Outros estudos são necessários para confirmar esses achados e avaliar as implicações clínicas dessas anormalidades.

#### Agradecimentos

Este estudo teve apoio da Fundação Lucas Machado (FELUMA), Faculdade Ciências Médicas-Minas Gerais, Pós-Graduação em Ciências da Saúde e da Clínica Conrad. Camilla R de Paula, aluna de graduação, recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG.), Brasil. Agradecemos à Isabel Cristina Gomes pela assistência na análise estatística.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Rodrigues-Machado MG; Obtenção de dados: De-Paula CR, Magalhães GS, Jentsch NS, Botelho CF, Murça TM, Ramalho LFC, Bragança Capuruço CA; Análise e interpretação dos dados: De-Paula CR, Magalhães GS, Jentsch NS, Botelho CF, Mota CCC, Murça TM, Ramalho LFC, Tan TC, Bragança Capuruço CA, Rodrigues-Machado MG; Análise estatística: De-Paula CR, Magalhães GS, Jentsch NS, Murça TM, Ramalho LFC, Bragança Capuruço CA, Rodrigues-Machado MG; Redação do manuscrito: De-Paula CR, Magalhães GS, Botelho CF, Mota CCC, Tan TC, Bragança Capuruço CA, Rodrigues-Machado MG; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mota CCC, Tan TC, Bragança Capuruço CA, Rodrigues-Machado MG.

#### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação acadêmica

Este estudo não está associado a nenhum trabalho de tese ou dissertação.

#### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade Ciências Médicas - Minas Gerais sob o número de protocolo 14710413.0.0000.5134. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.



## Referências

- Berair R, Hollins F, Brightling C. Airway smooth muscle hypercontractility in asthma. *J Allergy (Cairo)*. 2013;2013:185971. doi: 10.1155/2013/185971.
- Hirota N, Martin JG. Mechanisms of airway remodeling. *Chest*. 2013;144(3):1026-32. doi: 10.1378/chest.12-3073.
- Rodrigues-Machado MG, Magalhaes GS, Cardoso JA, Kangussu LM, Murari A, Caliarí MV, et al. AVE 0991, a non-peptide mimic of angiotensin-(1-7) effects, attenuates pulmonary remodelling in a model of chronic asthma. *Br J Pharmacol*. 2013;170(4):835-46. doi: 10.1111/bph.12318.
- Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, Westergren-Thorsson G, Larsson-Callerfelt AK. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;29(2):144-55. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.003.
- Forfia PR, Vaidya A, Wiegers SE. Pulmonary heart disease: the heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. *Pulm Circ*. 2013;3(1):5-19. doi: 10.4103/2045-8932.109910.
- Davenport PW, Cruz M, Stecenko AA, Kifle Y. Respiratory-related evoked potentials in children with life-threatening asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):1830-5. doi: 10.1164/ajrccm.161.6.9903077.
- Yu CM, Sanderson JE, Chan S, Yeung L, Hung YT, Woo KS. Right ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *Circulation*. 1996;93(8):1509-14. doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.8.1509.
- Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology*. 2004;101(4):170-84. doi: https://doi.org/10.1159/000076694.
- Zeybek C, Yalcin Y, Erdem A, Polat TB, Aktuglu-Zeybek AC, Bayoglu V, et al. Tissue Doppler echocardiographic assessment of cardiac function in children with bronchial asthma. *Pediatr Int*. 2007 Dec;49(6):911-7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02486.x.
- Ozdemir O, Ceylan Y, Razi CH, Ceylan O, Andiran N. Assessment of ventricular functions by tissue Doppler echocardiography in children with asthma. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(3):553-9. doi: 10.1007/s00246-012-0493-3.
- Shedeed SA. Right ventricular function in children with bronchial asthma: a tissue Doppler echocardiographic study. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(7):1008-15. doi: 10.1007/s00246-010-9753-2.
- Zedan M, Alsawah GA, El-Assmy MM, Hasaneen B, Zedan MM, Nasef NA. Clinical asthma phenotypes: is there an impact on myocardial performance? *Echocardiography*. 2012;29(5):528-34. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01635.x.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78. doi: 10.1183/09031936.00138707.
- Polgar G, Promadhat V. (editors). *Pulmonary function testing in children: techniques and standards*. Philadelphia: Saunders; 1971.
- Drumond SC, Fontes MJ, Assis I, Duarte MA, Lamounier JA, Lopes Orlandi LC, et al. Comparison of three sets of reference equations for spirometry in children and adolescents with distinct body mass indices. *J Bras Pneumol*. 2009;35(5):415-22. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132009000500005.
- Sette L, Ganassini A, Boner AL, Rossi A. Maximal inspiratory pressure and inspiratory muscle endurance time in asthmatic children: reproducibility and relationship with pulmonary function tests. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24(6):385-90. PMID: 9448229.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81. PMID: 7154893.
- Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329-41. doi: http://dx.doi.org/10.1367/1539-4409(2003)003<0329:TPAAP>2.0.CO;2
- Klatchoian DA, Len CA, Terreri MT, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM, et al. Quality of life of children and adolescents from Sao Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):308-15. doi:10.2223/JPED.1788.
- Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*. 1996;5(1):35-46. PMID: 8901365.
- La Scala CS, Naspitz CK, Sole D. [Adaptation and validation of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Brazilian asthmatic children and adolescents]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1):54-60. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572005000100011.
- Crocker PR, Bailey DA, Faulkner RA, Kowalski KC, McGrath R. Measuring general levels of physical activity: preliminary evidence for the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(10):1344-9. PMID: 9346166.
- Chow S, Shao J, Wang H. *Sample size calculations in clinical research*. 2nd ed. New York: Chapman & Hall/CRC; 2008. ISBN: 9781584889823.
- Levy PT, Patel MD, Groh G, Choudhry S, Murphy J, Holland MR, et al. Pulmonary artery acceleration time provides a reliable estimate of invasive pulmonary hemodynamics in children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(11):1056-65. doi: 10.1016/j.echo.2016.08.013.
- Marcelino AM, da Cunha DA, da Cunha RA, da Silva HJ. Respiratory muscle strength in asthmatic children. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2012;16(4):492-6. doi: 10.7162/S1809-97772012000400010.
- Heinzmann-Filho JP, Vendrusculo FM, Woszezenki CT, Piva TC, Santos AN, Barcellos AB, et al. Inspiratory muscle function in asthmatic and healthy subjects: influence of age, nutrition and physical activity. *J Asthma*. 2016;53(9):893-9. doi: 10.3109/02770903.2016.1165698.
- Soares AA, Barros CM, Santos CG, Dos Santos MR, Silva JR, Silva Junior WM, et al. Respiratory muscle strength and pulmonary function in children with rhinitis and asthma after a six-minute walk test. *J Asthma*. 2017 May 10:1-7. doi: 10.1080/02770903.2017.1326133.
- Rochester DF. Tests of respiratory muscle function. *Clin Chest Med*. 1988;9(2):249-61. PMID: 3292126.
- Geiger R, Strasak A, Treml B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(4):395-9, 399.e1-2. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.12.052.
- Andrade LB, Silva DA, Salgado TL, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Britto MC. Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):250-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.006.
- Basso RP, Jamami M, Pessoa BV, Labadessa IG, Regueiro EM, Di Lorenzo VA. Assessment of exercise capacity among asthmatic and healthy adolescents. *Revista brasileira de fisioterapia*. 2010;14(3):252-8. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552010000300005.
- Mattiello R, Sarria EE, Stein R, Fischer GB, Mocelin HT, Barreto SS, et al. Functional capacity assessment in children and adolescents with post-infectious bronchiolitis obliterans. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4):337-43. doi:10.2223/JPED.1807.
- Augusto LS, Silva GC, Pinho JF, Aires RD, Lemos VS, Ramalho LF, et al. Vascular function in asthmatic children and adolescents. *Respir Res*. 2017;18(1):17. doi: 10.1186/s12931-016-0488-3.
- Moore LE, Bhutani M, Petersen SR, McMurtry MS, Byers BW, Tedjasaputra V, et al. Physical activity, fitness, and vascular health in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):809-11.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2015.02.033.
- Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoc G, Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med*. 2006;38(2):130-5. doi: 10.1080/16501970500476142.

