Andrezza França Pinto

Efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica e no processo inflamatório pulmonar de pacientes com asma moderada a grave

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Alergia e Imunopatologia

Orientador: Prof. Dr. Pedro Francisco Giavina-Bianchi Júnior

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo
2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

França Pinto, Andrezza
Efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica e no processo inflamatório pulmonar de pacientes com asma moderada a grave / Andrezza França Pinto. -- São Paulo, 2014.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Alergia e Imunopatologia.
Orientador: Pedro Francisco Giavina-Bianchi Júnior.

Descritores: 1.Asma/terapia 2.Terapia por exercício 3.Exercício 4.Condicionamento físico humano 5.Hiper-reatividade brônquica 6.Inflamação 7.Qualidade de vida 8.Depressão

USP/FM/DBD-145/14

Dedicatória

À minha família, exemplo de amor, companheirismo, caráter e união. Razão de minha vida.

A cada paciente pela confiança e carinho. Por contribuírem de maneira efetiva para o meu crescimento pessoal e profissional.

Agradecimentos

À **Deus**, por me conceder a dádiva da vida, por estar sempre me alicerçando nos momentos de dificuldades, incertezas, angústias e por ser meu porto seguro, iluminando–me através da fé, força, coragem e sabedoria a prosseguir em busca do conhecimento.

À minha mãe, **Fátima Ximenes**, por ser um exemplo de luta, caráter, dignidade e perseverança. Sou grata por tê-la como mãe, amiga, conselheira, pelos ensinamentos, orientações, incentivo na busca do crescimento profissional e pessoal. Sei o quanto você abriu mão da concretização dos seus sonhos em prol dos meus. Você é a razão da minha vida!

Ao meu pai, **Mário Dias** (in memoriam). Que satisfação ser sua filha! A sua perda, no início desta tese, me encorajou a enfrentar cada etapa e a valorizar cada momento vivenciado, neste intenso processo de aprendizado da vida. O elo de amor não se apaga com a morte!

À **Vitório Ximenes**, presente de Deus em minha vida! Obrigada, *papi*, pelo amor, amizade, apoio incondicional e por se fazer presente, vibrando com cada conquista. Amo você.

Ao meu irmão, **Mário França**, exemplo de caráter, amizade, força e perseverança. Sou grata a você, por sempre me incentivar na busca do meu crescimento profissional, pela ajuda, amor e principalmente por compartilhar dos mesmos sonhos em todas as etapas da minha vida. Juntamente à minha cunhada, **Angélica Aguiar,** pelo carinho, torcida e pelas palavras de incentivo.

À **Ilka Pontes** e minhas irmãs **Mariana** e **Maryssa** pelo amor, torcida e pelos momentos especiais vividos.

Aos meus avôs e avós (paternos e maternos), em especial, minhas avós **Edite Sousa** e **Dalva Ximenes** (in memoriam), sinto-me privilegiada por compartilhar momentos únicos e especiais com vocês e o quanto fui abençoada por tê-las ao meu lado e pelo eterno amor. Igualmente a minha avó **Quiterinha,** que completará 100 anos de vida (02/05/2014) e pelo amor dedicado à família.

À minha família materna e paterna, em especial, às tias **Maria Luíza, Fátima e Lourdes Pinto** pelo carinho, apoio e torcida.

Ao primo **Margarido,** sua esposa **Magda**, (filhas **Joelma** e **Gilmara)** pelo carinho, amizade e receptividade familiar que foram fundamentais na minha permanência em São Paulo. Obrigada por tudo!

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi** pela receptividade em me orientar, por despertar em mim o interesse científico, pelos conhecimentos, estímulos e confiança adquirida a longo destes anos, além do apoio na elaboração e execução deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de Carvalho,** agradeço imensamente a oportunidade de tê-lo como colaborador deste trabalho. Sua presença, dedicação e empenho foram fundamentais para o meu processo de aprendizado. Obrigada pelo incentivo constante, pela confiança depositada, pelos conselhos, por sua generosidade, pelo aceite no grupo LIFFE.

Ao **Felipe Augusto Rodrigues Mendes**, pela amizade, empenho, parceria constante e por compartilhar comigo todas as fases deste projeto (elaboração, as avaliações, treinamentos dos pacientes). Obrigada pela confiança, paciência, orientações e esclarecimentos nos momentos de dúvidas.

Ao **Prof. Dr. Jorge Kalil,** pelos ensinamentos como pesquisador e incentivos para vivenciar novas experiências científicas e pela oportunidade de desenvolver este trabalho no Serviço de Imunologia Clínica e Alergia.

Ao **prof. Dr. Esper Kallás**, coordenador do programa de pós - graduação em Imunologia Clínica e Alergia, pelos conselhos, apoio e orientações.

À **Dra. Rosana Agondi Câmara** pela colaboração científica, dedicação e auxílio na execução dos testes de broncoprovocação.

Aos **Profs**. **Alberto Cukier**, **Rafael Stelmach** e **Regina Maria de Carvalho Pinto**, pelo conhecimento científico e colaboração na execução do projeto.

Ao **Prof. Milton Arruda Martins** pela disponibilidade do Laboratório de Investigação Médica (LIM-20) para realização da avaliação de escarro induzido e fração exalada de óxido nítrico. A **Dra. Beatriz M. Saraiva Romanholo**, amiga, colaboradora no processamento e leitura das lâminas do escarro induzido e avaliação da fração exalada do óxido nítrico.

Ao **Serafim Fidalgo**, pela dedicação essencial para a execução dos testes de broncoprovocação, pela disponibilidade, pelas alegrias e descontração durante esses anos de convívio

Aos profissionais do LIM-20, **Clarice Olivo, Davi Francisco, Fernanda Arantes, Fernanda Lopes, Rosana Aparecida, Edna Leick e Francine Almeida,** amigos e companheiros de pesquisa, que contribuíram com esclarecimento das dúvidas e logística do dia a dia.

Aos **Médicos** e **amigos do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia** do Hospital das Clínicas, pela torcida, carinho e apoio nestes anos de convívio. Aos funcionários do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia **Maurício Freitas**, **Osvaldo Júnior**, **Rosana Coutinho, Tânia Joyce, Eleni**, pelo carinho, auxílio durante a realização deste trabalho. E ao **Carlos Palma**, pela participação direta na realização dos exames de IgE específica.

À Phadia, **Fabio Correia e Cynthia,** pela colaboração e disponibilização dos kits para a dosagem de IgE específica.

Aos profissionais do Laboratório de Estudo do Movimento: **Paulo Santos Silva**, **Adriana, Edna, Dr. Hector,** pelo profissionalismo e atenção na execução dos testes ergoespirométricos. À **Maria de Jesus**, pela disponibilidade em ajudar nos exames de sangue e triagens dos pacientes.

Aos colegas **Isadora Kieling**, **Santiago Oliveira**, **Maria Domingas de Santana**, **Cristiane Lopes dos Santos**, **Dona Aparecida Rosa de Jesus e Dona Lucia** do ambulatório de Fisioterapia que deram suporte para resolver os problemas laborais e administrativos.

Aos meus amigos do grupo **LIFFE, Adriana Lunardi, Cibele Berto, Denise Paisani, Desidério Cano, Erick Borges, Karen Evaristo, Juliano Wada, Milene Saccomani, Patrícia Freitas, Palmira Gabriele, Renata Claudino, Renata Nakata, Ronaldo Silva** pelo intenso aprendizado, pelas contribuições científicas, pelo carinho, pelas trocas de experiências, risadas e por cada um, à sua maneira, ter contribuído para minha formação científica e pessoal.

Aos **amigos que conquistei aqui em São Paulo - uma segunda família** - só tenho a agradecer pelo carinho, respeito e momentos inesquecíveis em 7 anos de convívio. Obrigada a todos os amigos do Jardins da Universidade, do Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares (IPEN), Instituto de Ortopedia (IOT), Instituto do coração (INCOR), Hospital das Clínicas (HC), Osasco e Belém do Pará.

Em especial, **aos pacientes**, motivo deste trabalho científico.

E a todos que contribuíram de alguma maneira para execução do projeto. Além de ser uma tese científica, está recheada de vida própria e de amigos!

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.

José de Alencar

Normatização Adotada Vancouver

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas
Lista de Símbolos
Lista de Siglas
Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Resumo
Abstract

1. INTRODUÇÃO 1
   1.1 Asma – definição e epidemiologia 2
   1.2 Fisiopatologia: inflamação e remodelamento 4
   1.3 Hiperresponsividade brônquica e teste de broncoprovocação inespecífica (BPI) 5
   1.4 Treinamento físico na asma 7
   1.5 Justificativa 9

2. OBJETIVOS 10
   2.1 Objetivo principal 11
   2.2 Objetivos secundários 11

3. MÉTODOS 12
   3.1 Casuística 13
   3.2 Delineamento do estudo 14
   3.3 Programa educacional 16
   3.4 Programa de exercícios respiratórios 16
   3.5 Programa de treinamento aeróbio 17
   3.6 Métodos de avaliação 18
      3.6.1 Teste de broncoprovocação inespecífica 18
      3.6.2 Celularidade do escarro induzido 20
      3.6.3 Fração exalada do óxido nítrico 22
      3.6.4 Controle clínico 23
      3.6.5 Fatores de saúde relacionados à qualidade de vida 26
      3.6.6 Níveis de depressão 26
      3.6.7 Dosagem sérica de IgE Total 27
      3.6.8 Investigação da etiologia da asma 27
      3.6.9 Teste Ergospirométrico 30
   3.7 Espirometria 32
   3.8 Análise Estatística 33

4. RESULTADOS 35
4.1 Caraterização da amostra 36
4.2 Efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica . 40
4.3 Efeito do treinamento físico aeróbio na celularidade do escarro induzido 42
4.4 Efeito do treinamento físico aeróbio na fração exalada de óxido nítrico 44
4.5 Efeito do treinamento físico aeróbio nos níveis de IgE total 45
4.6 Efeito do treinamento físico aeróbio no controle clínico da asma 46
4.7 Efeito do treinamento físico aeróbio nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida 49
4.8 Efeito do treinamento físico aeróbio nos níveis de depressão 49
4.9 Efeito do treinamento físico aeróbio na capacidade aeróbia máxima e na função pulmonar dos pacientes com asma antes e após a intervenção 50

5. DISCUSSÃO 53
5.1 Efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica e no processo inflamatório pulmonar 54
5.2 Efeito do treinamento físico aeróbio nos níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) 59
5.3 Efeito do treinamento físico no controle clínico da asma 60
5.4 Efeito do treinamento físico nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida 63
5.5 Efeito do treinamento físico nos níveis de depressão 64
5.6 Limitações 65

6. CONCLUSÃO 66

7. ANEXOS 68

8. REFERÊNCIAS 90

Listas de Abreviaturas

ACT = Asthma control test

ACQ = Asthma control questionnaire

AQLQ = *Asthma quality of life questionnaire*

AVD = Atividades de vida diária

BDI = *Beck depression inventory*

BPI = Broncoprovocação inespecífica

CVF = Capacidade vital forçada

DTT = Ditiotreitol

ed. = Edição

et al.= e outros

IgE = Imunoglobulina E

IMC = Índice de massa corpórea

FC = Frequência cardíaca

FR = Frequência respiratória

FEIA = Fluoroenzimaimunoensaio

FeNO = Fração exalada de óxido nítrico

FEF= Fluxo expiratório forçado

FSRQV = Fatores de saúde relacionados à qualidade de vida

GC = Grupo controle

GT = Grupo treinado

HEPA = *High Efficiency Particulate Air*

HRB = Hiperresponsividade brônquica

LA = Limiar anaeróbio

LV1 = Primeiro limiar ventilatório

p = Página

PA = Pressão arterial

PAS = Pressão arterial sistólica

PCR = Ponto de compensação respiratório

PC_{20} histamina = Concentração de provocação de histamina que promove queda do VEF_1 ≥20%

$PETCO_2$ = Pressão expirada final de dióxido de carbono

$PETO_2$ = Pressão expirada final de oxigênio

PFE = Pico de fluxo expiratório

RER = Razão de troca respiratória

Rev = Revista

TA = Treinamento físico aeróbio

v = Volume

VC = Volume corrente

VCO_2 = Dióxido de carbono

VEF_1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VO_2 max = Consumo máximo de oxigênio

Vs. = Versus

Lista de Símbolos

°C = grau Celsius

cm = centímetro

g = gravidade

h = hora

Km/h = quilômetro por hora

Kg/m^2= quilogramas por metro quadrado

KU/L = quilo unidade por litro

L= litros

m = metros

µg=micrograma

mg = miligrama

µm = micrometros

min = minutos

mL= mililitro

mV = milivolt

mmHg = milímetros de mercúrio

n = número

ppb = partes por bilhão

% = porcentagem

s = segundos

UBE/mL = Unidades biológicas por mililitro

≥ = maior e igual

≤ = menor e igual

± = mais ou menos

Listas de Siglas

ACMS = American College of Sports Medicine

ATS = American Thoracic Society

CAPPESQ = Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

GINA = Global Initiative for Asthma

FMUSP = Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HC-FMUSP = Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

OMS = Organização Mundial de Saúde

SUS = Sistema Único de Saúde

Lista de Figuras

Figura 1 - Delineamento do estudo. 15

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes 37

Figura 3 - Efeito do treinamento físico aeróbico sobre a hiperresponsividade brônquica. 41

Figura 4 - Efeito do treinamento aeróbio na porcentagem de eosinófilo no escarro induzido. 42

Figura 5 - Efeito do treinamento físico aeróbio na fração exalada de óxido nítrico (FeNO). 44

Figura 6 - Efeito do treinamento físico aeróbio nos níveis de Imunoglobulina E (IgE) total. 45

Figura 7 - Efeito do treinamento físico nos pacientes com asma parcialmente controlada ou não controlada 48

Lista de Tabelas

TABELA 1 - Características basais dos pacientes com asma antes da intervenção 39

TABELA 2 - Celularidade do escarro induzido e fração exalada de óxido nítrico dos pacientes com asma antes e após a intervenção 43

TABELA 3 - Controle clínico, fatores de saúde relacionados à qualidade de vida e níveis de depressão dos pacientes com asma antes e após a intervenção 47

TABELA 4 - Teste cardiopulmonar de esforço nos pacientes com asma antes e após a intervenção 51

TABELA 5 - Função pulmonar dos pacientes com asma antes e após a intervenção 52

RESUMO

França-Pinto A. *Efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica e inflamação pulmonar dos pacientes com asma moderada a grave* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014. 99p.

Introdução: A asma é caracterizada por um processo inflamatório crônico que está associado ao desenvolvimento da hiperresponsividade brônquica (HRB). O exercício físico regular proporciona inúmeros benefícios aos pacientes com asma porém, os efeitos do treinamento físico na HRB permanecem pouco compreendidos. **Objetivo:** Avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica, inflamação pulmonar, controle clínico e fatores relacionados à qualidade de vida de pacientes adultos com asma persistente moderada a grave. **Métodos:** Cinquenta e oito adultos com asma moderada a grave foram divididos aleatoriamente, em dois grupos: Controle (GC, n=28) e Treinado (GT, n=30). Os pacientes do GC foram submetidos a um programa educacional e a um programa de exercícios respiratórios, enquanto os pacientes do GT foram submetidos a todos os procedimentos do GC e a um programa de condicionamento físico aeróbio. A hiperresponsividade brônquica foi avaliada através do teste de broncoprovocação inespecífica com histamina antes e após a intervenção. Nestas ocasiões, todos os pacientes também realizaram, análise do escarro induzido e da fração exalada de óxido nítrico, espirometria, teste ergoespirométrico e responderam aos questionários de controle clínico, fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (FSRQV) e níveis de depressão. Além disso, foi coletada uma amostra do sangue venoso dos pacientes para quantificação do IgE total e de IgE específica. **Resultados:** Após três meses de intervenção, os pacientes do GT aumentaram 1 dupla dose de concentração (dd) (1 dd; 0,3-1,7 dd, 95% CI) ($p<0,05$) enquanto o GC (0,06 dd; -0,6dd a 0,7 dd, 95% CI) não apresentou mudança significativa na hiperresponsividade brônquica. A inflamação pulmonar reduziu apenas nos pacientes do GT que apresentaram níveis elevados de eosinófilos (>3%) e FeNO (>26ppb) ($p<0,05$). O condicionamento aeróbio melhorou os FSRQV, controle clínico da asma e níveis de depressão ($p<0,05$). **Conclusão:** Nossos resultados demonstram que o treinamento aeróbio tem um efeito anti-inflamatório importante na asma e deve ser considerado como um tratamento complementar para o manejo da doença.

Descritores: 1.Asma/terapia 2.Terapia por exercício 3.Exercício 4.Condicionamento físico humano 5.Hiper-reatividade brônquica 6.Inflamação 7.Qualidade de vida 8.Depressão

SUMMARY

França-Pinto A. *Effect of aerobic training on bronchial hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in patients with moderate to severe asthma* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014. 99p.

Introduction: Asthma is characterized by a chronic inflammatory process that is associated with the development of bronchial hyperresponsiveness (BHR). Regular exercise provides numerous benefits in patients with asthma; however, the effects of exercise training on BHR remain poorly understood. **Objective:** To evaluate the effect an aerobic training on bronchial hyperresponsiveness, pulmonary inflammation, clinical control and health related quality of life (HRQoL) in adults patients with moderate to severe asthma. **Methods:** Fifty-eigth patients adults with moderate to severe asthma were randomly assigned into two groups: Control (CG, n = 28) and Trained (TG, n = 30).The GC patients undertake an educational program and performed breathing exercises, while the TG patients underwent the same procedures than CG plus an aerobic training program. Bronchial hyperresponsiveness was assessed by nonspecific bronchial provocation test with histamine before and after the intervention. On these occasions, all patients also performed induced sputum analysis and fractional exhaled nitric oxide (FeNO), spirometry, cardiopulmonary exercise testing and fulfilled questionnaires to evaluate clinical control test, HRQoL and depression levels. In addition, blood samples were collect in order to quantify total serum immunoglobulin (IgE) and specific IgE. **Results:** After 3 months of intervention, the TG increased 1 double dose of concentration (dd) (0.3 to 1.7 dd, 95% IC) and CG did not change significantly on bronchial hyperresponsiveness 0.06 dd (-0.6 to 0.7 dd, 95% IC) ($p<0.05$).The pulmonary inflammation reduced only in the GT patients with high levels of eosinophils (>3%) and FeNO (> 26ppb) ($p <0.05$). Aerobic training also improved HRQoL, clinical control and depression levels ($p <0.05$).**Conclusion:** Our results demonstrate that aerobic training exercise has a significant anti-inflammatory effect on asthma and should be considered as a complementary treatment for disease management.

Descriptors: 1.Asthma/therapy 2.Exercise therapy 3.Exercise 4.Physical conditioning human 5.Bronchial hyperreactivity 6.Inflammation 7.Quality of life 8.Depression

1. INTRODUÇÃO

1.1 Asma – definição e epidemiologia

A asma é considerada uma doença com diversos fenótipos (Miranda et al., e Leung et al., 2004) e é caracterizada por um processo inflamatório crônico no qual participam inúmeros elementos celulares (GINA, 2012). De acordo com Brannan et al. (2010), o processo inflamatório da asma está fortemente associado com a hiperresponsividade das vias aéreas e os sintomas clínicos. Os pacientes apresentam episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, particularmente à noite e pela manhã ao despertar (GINA, 2012). Verifica-se também que os pacientes apresentam limitação ao fluxo aéreo que pode ser reversível espontaneamente ou com o tratamento farmacológico.

A asma tem um impacto importante na vida dos pacientes, seus familiares e do sistema de saúde, sendo considerada um problema de saúde pública mundial, com prevalência entre 1 e 18% da população de diferentes países. Estima-se que 300 milhões de indivíduos sejam afetados por essa doença em todo mundo (GINA, 2012). Atualmente há um aumento na prevalência dos sintomas de asma em países da África, América Latina, Ásia e diminuição em países da América do Norte e Europa, resultando ainda em um aumento global da doença, mas com diminuição da diferença na prevalência entre os países (GINA, 2012).

No Brasil, anualmente ocorrem cerca de 160 mil internações por asma, constituindo-se na quarta maior causa de internações pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Ministério da Saúde, 2012). Além disso, os custos da asma aumentam proporcionalmente com a gravidade da doença. Os gastos com asma grave, no Brasil, consomem quase 25% da renda familiar dos pacientes de classe menos favorecida e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), esse montante não deve exceder 5 % da renda familiar (Diretrizes Brasileira de Pneumologia, 2012).

No Estado de São Paulo, segundo o Ministério da Saúde, as internações por asma vêm diminuindo progressivamente, embora sem diminuição proporcional da mortalidade. Observa-se que a redução no número de internações é mais acelerada no interior do que na região metropolitana. Durante o ano de 2012, observou-se que no Estado de São Paulo aconteceram 13.700 mil internações por asma, das quais 4.125 internações foram na capital (Ministério da Saúde, DATASUS, 2012).

Apesar dos avanços no manejo da asma, o custo para o controle desta doença é bastante elevado, porém o custo de não tratá-la é ainda maior (Cooper et al., 2009). O tratamento da asma deve ser sempre ajustado para que se tenha menores morbidade e mortalidade. Evidências na literatura têm demonstrado que o tratamento da asma requer uma abordagem multiprofissional que envolva: tratamento farmacológico, programas educacionais e reabilitação, apoio nutricional e psicossocial (Sata, 2000). Alguns estudos têm demonstrado os benefícios da fisioterapia (Gomieiro et al., 2011) e do programa de reabilitação na asma (Ram et al., 2009; Mendes et al., 2010 e 2011; Dogra et al e Turner et al., 2011).

1.2 Fisiopatologia: inflamação e remodelamento

Os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da asma são complexos, multifatoriais e divergem de indivíduo para indivíduo. Sabe-se que há interações entre fatores hereditários (atopia) e ambientais (GINA, 2012; Subbarao et al., 2009), como a exposição aos alérgenos inalados (poeira doméstica, ácaros, pólens, epitélios de animais, fungos), infecções virais, entre outros.

A fisiopatologia da asma alérgica é um processo complexo que envolve uma série de mecanismos imunológicos e inflamatórios. A asma alérgica é desencadeada por reação de hipersensibilidade do tipo I, na qual o alérgeno é apresentado ao linfócito T que vai mediar uma resposta imune do tipo Th2, com formação de anticorpos do isotipo E (IgE). A IgE sintetizada se liga aos receptores de alta afinidade em basófilos e mastócitos. Após esta etapa de sensibilização, em contatos subsequentes do organismo com o alérgeno, este irá se unir a IgE da superfície das células, que serão ativadas (Giavina-Bianchi et al., 2003 e 2005). Na reação de hipersensibilidade do tipo I, a ocorrência de duas fases é bem característica, com uma fase imediata, em decorrência da degranulação de mastócitos e consequente liberação de mediadores pró-inflamatórios como histamina, prostaglandina e leucotrienos que favorecerão o aumento da permeabilidade vascular, contração do musculo liso, edema de mucosa e produção de muco. Nesta fase, a principal característica da resposta asmática é a broncoconstrição.

Na fase tardia, o linfócito Th2 juntamente com os mastócitos, ativam os eosinófilos que liberam outros mediadores inflamatórios e citocinas que são responsáveis pela perpetuação e manutenção do processo inflamatório. Esta

fase é caracterizada pelo recrutamento das células inflamatórias principalmente dos eosinófilos para as vias aéreas (Giavina-Bianchi et al., 2005). A fase tardia ocorre entre 6 e 72 h após a exposição do alérgeno. Quando o processo se torna crônico, há uma superposição destas duas fases.

A perpetuação da inflamação crônica promove um processo de reparo crônico, de natureza progressiva, conhecido como remodelamento pulmonar. O mecanismo do processo de remodelamento das vias aéreas consiste em alterações estruturais persistentes, como aumento da espessura da camada reticular da membrana basal e da camada de tecido da adventícia, hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa brônquica, hiperplasia das glândulas submucosas e proliferação do número de células caliciformes, resultando assim, em um espessamento da parede brônquica e diminuição do calibre brônquico. Essas alterações estruturais resultam em limitação irreversível do fluxo aéreo e estão associadas ao desenvolvimento da hiperresponsividade das vias aéreas (Tang et al., 2006; Fixman et al., 2007).

1.3 Hiperresponsividade brônquica e teste de broncoprovocação inespecífica (BPI)

A hiperresponsividade brônquica (HRB) consiste em uma contração exagerada das vias aéreas em resposta aos agentes broncoconstritores de natureza química, física ou farmacológica (Blease et al, 2000). De acordo com Cockcroft (2006), a HRB é uma característica da asma e está associada ao processo inflamatório crônico das vias aéreas e às alterações estruturais

presentes no processo de remodelamento brônquico. A HRB é observada na grande maioria dos pacientes com asma, constituindo um aspecto de grande importância clínica e diagnóstica. O grau de HRB tem sido associado com a gravidade (Busse et al., 2010) e progressão da doença (Shaaban et al, 2007) e, segundo Cockcroft (2006) e O'Byne et al. (2009), os pacientes com maior gravidade geralmente apresentam maior HRB.

Os testes de broncoprovocação (BP) têm sido utilizados no diagnóstico de asma, quando os pacientes têm prova de função normal (Anderson, 2010), como também, na avaliação da presença de asma ocupacional (Tarlo et al., 2008), na determinação da gravidade da asma e na resposta terapêutica ao tratamento medicamentoso (Cockcroft et al., 2006; O' Byrne et al., 2009). Os testes de broncoprovocação são realizados pela inalação de um estímulo broncoconstritor seguido de avaliação da sua resposta em termos de função pulmonar, especialmente, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1).

Os testes de broncoprovocação inespecífica (BPI) podem ser diretos ou indiretos a depender do estímulo que promove a broncoconstrição. Os estímulos diretos atuam diretamente sobre os receptores específicos localizados no músculo liso brônquico. Dentre as substâncias utilizadas neste teste estão a histamina, metacolina e carbacol. Estudos longitudinais realizados com os estímulos diretos têm demonstrado que a HRB está fortemente relacionada com o curso clínico da doença (Palmer et al., 2001). E Cockcroft (2010) demonstrou que os estímulos diretos têm uma alta sensibilidade para o diagnóstico de asma.

Os estímulos indiretos ocorrem através de células inflamatórias que promovem a liberação de mediadores endógenos pré-formados, tais como

histamina, prostaglandina e leucotrienos, que por sua vez, provocam a contração da musculatura lisa, ocasionando a broncoconstrição. Dentre eles estão: a adenosina, solução salina hipertônica, exercício físico, manitol e hiperventilação eucápnica *v*oluntária. Evidências na literatura sugerem que BPI com estímulos indiretos avaliam principalmente a inflamação brônquica (componente variável), enquanto os estímulos diretos avaliariam preponderantemente o componente fixo da HRB que estaria relacionado as alterações estruturais e remodelamento brônquico (Cockcroft, 2010; Brannan et al., 2012).

1.4 Treinamento físico na asma

Os pacientes com asma evitam a prática de exercício físico regular devido à gravidade do quadro respiratório que acaba por limitá-los (Neder et al.,1999; Emtner et al.,1996), sendo a dispneia e o broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) os principais responsáveis por afastá-los da prática da atividade física (Fuccio et al.,2005), havendo prejuízo da qualidade de vida e na capacidade física do paciente (Vila et al., 2011; Carson et al., 2013). Brashold et al. (2010) também verificaram uma forte e independente associação entre baixo nível de atividade física e aumento da HRB em pacientes com asma.

Ao longo dos últimos anos, estudos têm evidenciado que o exercício físico pode promover adaptações no organismo dos pacientes com asma e tem um importante papel na modulação do sistema imune inato e adaptativo, na medida em que altera o perfil das células inflamatórias. O treinamento físico

moderado desencadeia respostas anti-inflamatórias nos pacientes com asma, promovendo um aumento na resposta de perfil Th1, podendo reduzir ou até inibir a resposta de perfil Th2, diminuindo a inflamação brônquica alérgica e as crises de broncoespasmo (Pedersen et al., 2000).

Evidências mais recentes têm demonstrado que o treinamento físico regular promove inúmeros benefícios na asma tais como: redução do broncoespasmo induzido pelo exercício e uso de corticosteroides (Neder et al., 1999; Fanelli et al., 2007); redução dos sintomas de asma (Gonçalves et al., 2008; Mendes et al., 2010 e 2011), melhora da capacidade aeróbia máxima (Ram et al., 2009; Chandratilleke et al., 2012), dos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (Mendes et al., 2010), do controle clínico (Dogra et al., e Turner et al., 2011) e da inflamação pulmonar, observada pela redução de eosinófilos (Scott et al., 2013; Mendes et al., 2011) e da fração exalada de óxido nítrico (Gonçalves et al., 2008; Mendes et al., 2010 e 2011).Já os efeitos do treinamento físico aeróbio na HRB permanecem pouco compreendido.

Duas recentes revisões sistemáticas avaliaram o efeito do treinamento físico na HRB (Eichenberger et al., 2013 e Pakhale et al., 2013) e concluíram que não há evidências que confirmem que o exercício físico melhora a HRB. A falta de evidências observada nestas duas revisões é explicada pela grande diversidade na gravidade da doença, estado do controle clínico e manejo dos medicamentos. Os autores recomendam que são necessários estudos com melhor delineamento, que utilizem ferramentas de avaliação padronizadas e que caracterizem suas amostras mais detalhadamente, para avaliar os possíveis benefícios do treinamento físico regular na HRB em adultos com asma.

1.5 Justificativa

Algumas evidências na literatura têm demonstrado que o treinamento físico diminui a inflamação pulmonar na asma. Sabe-se que a HRB está associada ao processo inflamatório crônico e também ao processo de remodelamento nas vias aéreas. Embora alguns estudos tenham avaliado o efeito do treinamento físico na HRB, observa-se que a maioria destes apresentou baixa qualidade metodológica. Em virtude dos aspectos mencionados acima, justifica-se a condução de novo ensaio clínico melhor delineado para investigação dos possíveis benefícios do treinamento físico aeróbio na HRB em pacientes adultos com asma moderada a grave.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

- Avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica de pacientes com asma moderada a grave.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio no processo inflamatório pulmonar.
- Avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio no controle clínico da asma e nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida e níveis de depressão.

3. MÉTODOS

3.1 Casuística

Cinquenta e oito sujeitos foram selecionados nos ambulatórios de asma dos Serviços de Pneumologia e de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no período de julho de 2010 a dezembro de 2012.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP (protocolo n°0121/10) (Anexo 1) e, após serem informados sobre o estudo, os pacientes deram seu consentimento livre e esclarecido por escrito (Anexo 2). O projeto foi registrado no *clinical trial.gov* sob o número NCT - 02033122.

Os critérios de inclusão foram: ter idade entre 20 e 59 anos, diagnóstico de asma persistente moderada ou grave de acordo com os critérios do GINA (2010), não ser obeso (IMC<30 Kg/m^2), estar em tratamento médico-ambulatorial há pelo menos 6 meses, apresentar quadro clínico estável durante pelo menos 30 dias, definido pela ausência de visitas aos serviços de atendimento médico de emergência, além de estar em uso de terapia medicamentosa otimizada, sem modificação da dose ou medicação há pelo menos 1 mês.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: participação em outro projeto de pesquisa, presença de outras doenças pulmonares, cardiovasculares e/ou metabólicas crônicas associadas, praticar exercícios físicos regularmente, tabagismo, gestação, diagnóstico de doenças psiquiátricas, presença de doenças osteomusculares que interferissem na realização das avaliações ou do treinamento.

3.2 Delineamento do estudo

Este ensaio clínico, simples cego, randomizado, controlado por placebo, cuja intervenção foi o treinamento físico aeróbio com duração de três meses. O estudo foi realizado entre 2 visitas médicas, com intervalos de 6 meses e, durante todo o período de intervenção, não houve modificação da medicação ou da dosagem. Os pacientes que aceitaram participar do estudo e que preencheram os critérios previamente definidos, após o período de avaliação, foram divididos aleatoriamente por sorteio, em grupo controle (GC, n=28) e grupo treinado (GT, n=30). O GC foi submetido a um programa educacional e a um programa de exercícios respiratórios. Já o GT foi submetido aos mesmos procedimentos do GC com adição do programa de condicionamento físico aeróbio.

No início e ao final do estudo, todos os pacientes foram submetidos as seguintes avaliações: teste ergoespirométrico, espirometria, inflamação pulmonar (celularidade do escarro induzido e avaliação da fração exalada de óxido nítrico), hiperresponsividade brônquica (teste de broncoprovocação inespecífica – desfecho primário),controle clínico da asma (diário de sintomas, questionários *Asthma Control Test* (ACT) e *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)), fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (questionário *Asthma Quality of life Questionnaire (AQLQ*)) e níveis de depressão (*Beck Depression Inventory*). Além disso, todos pacientes foram submetidos aos seguintes exames: dosagem sérica de IgE total e dosagem de IgE específica através do teste de puntura (in vivo) e ImmunoCAP Phadiatop (in vitro) (Figura 1).

Para aumentar a adesão ao protocolo, todos os pacientes foram subsidiados com relação ao custo de transporte (ônibus e/ou metro) e receberam gratuitamente a medicação prescrita pelos médicos para o tratamento da asma.

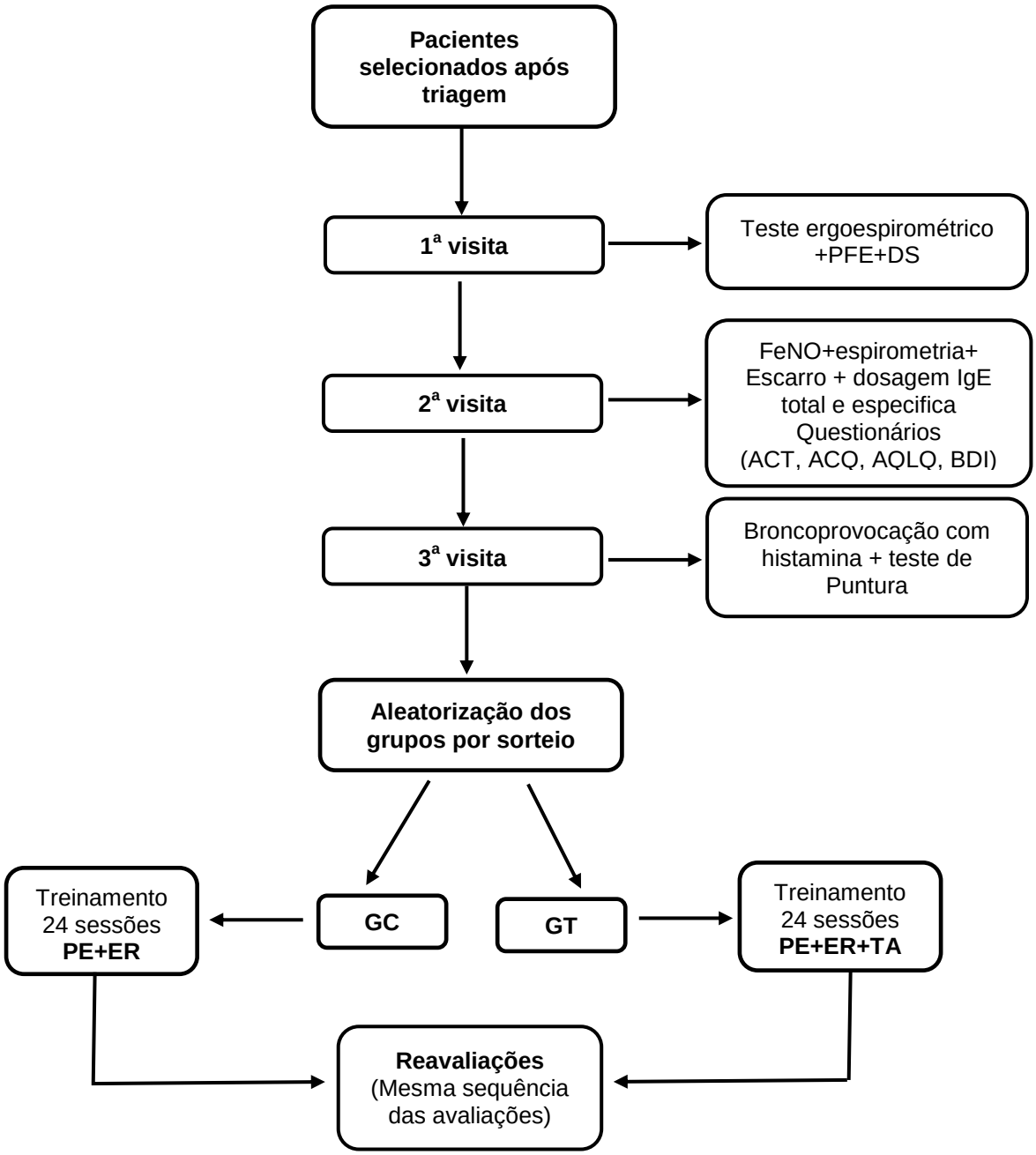


Figura 1 - Delineamento do estudo. *Descrição de abreviações:* PE =programa educacional; ER= Exercícios respiratórios; TA= Treinamento físico aeróbio; PFE=pico de fluxo expiratório; DS= diário de sintomas; FeNO= fração exalada de óxido nítrico; ACT= *Asthma Control Test*; ACQ= *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ= *Asthma Quality of life Questionnaire;* BDI= *Beck Depression Inventory;* GC= grupo controle; GT= grupo treinado.

3.3 Programa educacional

O programa educacional consistiu em duas aulas expositivas e interativas com utilização de vídeos educativos e na forma de discussão, realizadas uma vez por semana, após o período de avaliação, com duração total de 4 horas, com o objetivo de promover esclarecimentos e orientações aos pacientes sobre a doença e o controle clínico da asma. Os conteúdos abordados foram: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da asma, higiene ambiental, controle dos sintomas através da utilização do diário de sintomas, uso correto da medicação e do pico de fluxo expiratório (GINA, 2012; Ress J, 2006).

3.4 Programa de exercícios respiratórios

Os pacientes de ambos os grupos foram submetidos à um programa de exercícios respiratórios, composto por 24 sessões de 30 minutos, realizadas 2 vezes por semana, durante três meses consecutivos. Cada exercício foi executado em três séries de 2 minutos, intercaladas por 1 minuto de descanso (Mendes et al., 2010). Para os sujeitos do GT, as sessões de exercícios respiratórios foram seguidas por sessões de treinamento físico aeróbio.

O programa de exercícios respiratórios foi realizado com três exercícios de yoga assim descritos (Manocha et al., 2002):

- *Kapalabhati:* rápidas expirações nasais seguidas por inspirações passivas;

- *Uddhiyana:* expiração completa e prolongada seguida por esforço inspiratório com expansão da caixa torácica, mantendo a glote fechada (em apnéia). O exercício foi mantido pelo período suportado pelo paciente, para que em seguida, fosse realizada uma inspiração;
- *Agnisara:* expiração completa seguida de pausa inspiratória, com retrações e protrusões da parede abdominal sem inspiração (em apnéia).

Os exercícios respiratórios foram incluídos como placebo no grupo controle, a fim de evitar diferenças no número de visitas hospitalares e atenção dedicada a cada grupo.

3.5 Programa de treinamento aeróbio

O treinamento físico aeróbio foi realizado em esteira ergométrica (Imbramed export Plus, Brasil), duas vezes por semana, durante 24 sessões, por três meses consecutivos. Cada sessão de treinamento aeróbio consistiu-se de 35 minutos divididos em 5 minutos de aquecimento, 25 minutos de exercício aeróbio e 5 minutos de desaquecimento. Durante o treinamento físico, a frequência cardíaca e o nível de desconforto respiratório foram monitorados, respectivamente, por polar cardíaco e pela escala subjetiva de percepção de esforço de Borg (Borg, 1982).

A intensidade do treinamento físico aeróbio foi baseada na frequência cardíaca (FC) correspondente a um terço da diferença entre o limiar anaeróbio

(LA) e o ponto de compensação respiratório (PCR). Após duas semanas de adaptação, a intensidade do exercício foi aumentada para dois terços da diferença entre o LA e o PCR, obtidos no teste cardiopulmonar de esforço (Fanelli et al., 2007). Caso o paciente se mostrasse capaz de sustentar ininterruptamente a nova intensidade de treinamento por 2 sessões consecutivas, sem apresentar sintomas respiratórios, a intensidade do exercício era aumentada novamente em 5% da FC até um máximo de 85% de sua FC máxima. Estes ajustes foram realizados pelo aumento da velocidade e/ou inclinação da esteira, e individualizados para cada paciente, de acordo com o desempenho obtido no teste cardiopulmonar de esforço. O paciente poderia interromper o exercício físico caso apresentasse algum sintoma clínico e/ou desconforto respiratório, retomando-o tão logo apresentasse melhora do quadro respiratório.

Antes e após cada sessão, os pacientes realizavam a medida do pico de fluxo expiratório (PFE) e, caso o valor estivesse abaixo de 70% do predito, ou os pacientes apresentassem sintomas de asma antes e/ou durante o treinamento, eram orientados a utilizar 400 µg de salbutamol por via aerossol.

3.6 Métodos de avaliação

3.6.1 Teste de broncoprovocação inespecífica

A avaliação da hiperresponsividade brônquica foi realizada antes e após 3 meses do programa de treinamento aeróbio (intervenção), através do teste de broncoprovocação inespecífica (BPI) com histamina. Este teste foi realizado

dentro da cabine de Investigação Alergo-respiratória, que pertence ao Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP. Esta cabine, medindo 1,80m de largura, 1,20m de profundidade e 2,60m de altura, foi projetada com vidros transparentes para visualização do paciente e equipada com filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air)* e de carvão ativado, para evitar que o ambiente externo esteja exposto aos agentes inaláveis utilizados nos testes.

O teste de provocação brônquica foi realizado de acordo com os critérios descritos pela American Thoracic Society (ATS/ERS, 2000). Utilizou-se o método do dosímetro (DeVilbiss 646 nebulizador, DeVilbiss Health Care, Somerset, PA, EUA), no qual a dose de histamina é liberada com o início de uma inspiração profunda. Esta inspiração deve ser lenta, progressiva e seguida de pausa inspiratória de 5 segundos, para que a histamina possa ser depositada nas vias aéreas de menor calibre.

Previamente a BPI, uma espirometria simples era realizada para se obter a medida basal do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). Também era realizado um ciclo de inalações com solução salina com o objetivo de preparar o paciente para as técnicas de inalações com o nebulizador e espirometria Uma vez comprovada a reprodutibilidade da técnica, a BPI era iniciada.

As diluições de histamina foram preparadas a partir da solução de 16mg/ml. Os pacientes inalaram concentrações crescentes de histamina na seguinte sequência: 0.0625; 0.25; 1.0; 4.0 e 16.0 mg/ml. A cada etapa eram realizadas 5 aspirações de cada concentração de histamina. O VEF_1 era medido após 30 e 90 segundos ao final das 5 aspirações e, caso não houvesse queda ≥ 20% do VEF_1 em relação ao valor pós inalação da salina, prosseguia-

se a BPI com a concentração subsequente de histamina. O teste terminava quando a concentração de histamina (PC_{20}) promovia uma queda do $VEF_1 \geq$ 20% em relação ao valor pós-salina ou quando a concentração máxima era alcançada (16 mg/mL). O procedimento foi realizado por um técnico especializado, com acompanhamento de um médico que assistia os pacientes que apresentavam algum desconforto respiratório. Ao final do teste, os pacientes com broncoespasmo eram tratados e todos retomavam o uso de sua medicação habitual para o tratamento da asma.

As contra-indicações absolutas e relativas para a realização da BPI foram estabelecidas de acordo com as diretrizes internacionais (ATS/ERS, 2000). Para evitar interferências no exame, os pacientes foram instruídos a suspender todos os medicamentos utilizados no tratamento da asma, além dos anti-histamínicos, antigripais e qualquer outro medicamento ou alimento contendo cafeína (café, chás e chocolates), conforme o tempo de ação de cada substância (ATS/ERS, 2000).

A gravidade da hiperresponsividade brônquica foi classificada em limítrofe (PC20 ≥ 4 a 16 mg/mL), leve (PC20 ≥ 1 a <4 mg/mL) ou moderada a grave (PC20 < 1 mg/mL) (ATS/ERS, 2000). A mudança de uma dupla dose de concentração foi considerada clinicamente relevante (Inman et al., 1998; ATS/ERS, 2009).

3.6.2 Celularidade do escarro induzido

Antes e após o período de intervenção, o escarro foi induzido pela metodologia modificada de Popov (1995). Os pacientes foram pré medicados

com 2 aspirações de 200 µg de salbutamol e após um período de aproximadamente 15 minutos receberam a inalação de solução hipertônica com concentração de 3%. Na indução, foi utilizado o nebulizador DeVilbiss (Somerset, PA, EUA), com um débito de 2,4 mL/min, que produz partículas de 4,5 µm. Após cada inalação, os indivíduos foram orientados a lavar a boca com água e assoar o nariz para minimizar a contaminação do escarro expectorado com a saliva e secreção pós-nasal, respectivamente (Pizzichini et.al.,1996). Foram utilizadas as amostras obtidas após o período mínimo de 14 minutos de inalação, com tempo de procedimento não superior a 2 horas e com volume de escarro igual ou superior a 2 ml. Todo material obtido ao final de cada inalação foi colhido em um mesmo recipiente estéril (Cai et al.,1998). Ao final do procedimento de indução, caso os pacientes apresentassem sintomas de broncoespasmo ou uma queda ≥ 10% do pico de fluxo expiratório (PFE) em relação ao valor basal, eles faziam uso de broncodilatador de curta duração.

Após a coleta, o muco foi transferido para um tubo de polipropileno (15ml) utilizando -se bisturi descartável e tratado com volume de ditiotreitol (DTT) 0,1% (Sigma-Aldrich química brasil LTDA) em até 3 vezes o volume da amostra inicial (Fahy et al.,1993). Esta solução foi diluída com 0,1 % de tampão fosfato (PBS) a um pH de 7,4. Logo após, o material foi homogeneizado no misturador vortéx por 15 segundos, em seguida, filtrado com um filtro de nylon com poros de 40 µm (BBSH Thompson, Scarborough Ontário) para remover os restos celulares e o muco remanescentes (Pizzichini et al., 1996) e logo após, colocado em banho-maria a 37°C por 20 minutos. Após esse período, o material foi centrifugado a 790 x*g* por 10 minutos em uma centrifuga Shandon III (Shandon Southern Instruments, Sewickley,PA) e o sobrenadante aspirado e

armazenado em tubos *eppendorf,* congelados a temperatura de -80°C para posteriormente serem analisados (Fay et al.,1993).

As células foram ressuspendidas em PBS ajustadas para uma concentração de $1,0x10^6$. O número total de células por mililitro de escarro foi calculado através da câmara de Neubauer (Fay et al.,1993) e a viabilidade celular determinada pelo método de exclusão, utilizando-se o corante azul de *Trypan*, considerando-se as células coradas em azul como mortas (Pizzichini et.al.,1996). Após esse procedimento, o muco foi processado através da técnica de *cytospin* para que as lâminas pudessem ser coradas e analisadas quanto as características celulares (contagem total do número de células e percentagem de eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, macrófagos) através de um microscópio óptico comum, em aumento de 1000 x realizado por uma bióloga.de maneira cega. Este procedimento foi realizado no Laboratório de Terapêutica Experimental (LIM-20) da FMUSP.

3.6.3 Fração exalada do óxido nítrico

A FeNO foi mensurada em duas ocasiões, antes e após o período de intervenção, de acordo com as normas estabelecidas pela ATS/ERS (2005). Os pacientes foram orientados a realizar uma expiração prolongada por meio de um cachimbo e o conteúdo exalado foi armazenado em um saco de Mylar. Durante a realização da manobra, os indivíduos foram orientados a manter uma pressão expiratória sustentada em 12 cm de H_2O, com fluxo estável de 200ml/s para evitar a contaminação do ar com a cavidade nasal. O ar exalado foi filtrado antes de ser coletado no saco de Mylar e a pressão expiratória

realizada pelo paciente monitorada através de um manômetro adaptado ao cachimbo. Todas as amostras colhidas foram misturadas por 5 a 10 segundos e a FeNO determinada pela técnica de quimiluminescência (Sievers 280) de acordo com as recomendações da ATS/ERS (2005).

O equipamento foi calibrado antes do início de cada análise e as amostras avaliadas no período de 24 horas após a coleta, por um investigador cego. Este procedimento foi realizado no Laboratório de Terapêutica Experimental (LIM-20). Considerou-se como ponto de coorte para FeNO elevados, valores ≥ 26 ppb (Shaw et al., 2007). Os pacientes foram instruídos evitar a ingestão de alimentos que contivesse nitrato por 24 horas e no dia do exame permanecer em jejum por 2 horas, sem a ingestão de água ou café durante este período.

3.6.4 Controle clínico

Vários questionários foram desenvolvidos e validados para avaliar o controle clínico da asma (GINA, 2012). Neste estudo utilizamos um diário de sintomas, o *Asthma Control Test (ACT)* e o *Asthma Control questionnaire (ACQ).* As exacerbações de asma também foram avaliadas.

a) Diário de sintomas

Os sintomas foram quantificados por meio de um diário previamente descrito (Mendes et al., 2010 e 2011). Os pacientes receberam orientações para preencher o diário de sintomas (Anexo 3) que incluía questões referentes

aos sintomas de asma (tosse, sibilância, falta de ar, sintomas noturnos e diurnos), uso de medicação de resgate e valores de PFE. Três medidas de PFE foram realizadas no período da manhã e os valores anotados pelos pacientes. Os dias livres de sintomas, aqueles quando o paciente não relatava nenhum sintoma de asma, foram avaliados mensalmente em quatro ocasiões: 30 dias antes do treinamento e no primeiro, segundo e terceiro mês de treinamento.

O número de visitas a serviço de emergências e as exacerbações de asma também foram quantificadas e monitoradas. Foram consideradas exacerbações de asma, o aumento de sintomas (piora) que requeriam: o uso de β2-agonista de curta duração em quantidade ≥4 *puffs* extra/dia, por um período mínimo de 48 horas; administração de corticoide sistêmico (comprimidos ou endovenoso); visitas a serviços de emergência; internações; ou consultas médicas não agendadas. A frequência de exacerbações durante o tratamento, incluindo dados dos pacientes com múltiplas exacerbações foi apresentada pelo número total de exacerbações dividido pelo número total de pacientes, ou seja, (exacerbações/número de pacientes).

b) Asthma Control Test (ACT)

O *Asthma Control Test* (ACT) é um questionário prático e simples, desenvolvido para avaliar o controle clínico da asma no último mês (Anexo 4). Foi validado para o português por Roxo et al. (2010) e é composto por cinco questões que avaliam a asma em relação à limitação de atividade física, sintomas noturnos e diurnos, falta de ar e uso de medicação de resgate. Cada questão apresenta 5

alternativas que graduam a intensidade do controle, de 1 (menor controle) a 5 (maior controle). O resultado é dado pela soma das respostas, com o escore do questionário variando de 5 a 25 pontos. Quanto maior o escore total, maior é o controle da asma, e uma diferença de 3 pontos na média do ACT é considerada uma mudança clinicamente relevante (Schatz et al.,2009).

c) Asthma Control Questionnaire (ACQ)

O *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) tem por objetivo medir o controle de asma nos pacientes com idade igual ou acima de 17 anos (Anexo 5; Juniper et al., 1999) e foi validado para língua portuguesa (Leite et al., 2008). É composto por sete perguntas, 5 questões relacionadas com sintomas de asma (diurnos e noturnos, limitação de atividades diárias, dispneia e sibilância), um item referente ao uso de medicação de resgate (β_2- agonista de curta duração) e o último item relacionado ao valor percentual do VEF_1 em relação ao previsto. Os pacientes pontuam as questões (itens) de acordo com os sintomas clínicos referentes ao período dos últimos sete dias e as questões têm pontuação que variam de 0 (sem limitação) a 6 (limitação máxima). O escore do ACQ é a média dos sete itens, variando entre 0 (totalmente controlado) e seis (gravemente descontrolado).

Os pacientes responderam os questionários e foram classificados de acordo com o escore do ACQ em asma controlada (<0,75), parcialmente controlada (0,75-1,5) e asma não controlada (>1,5) (Juniper et al., 2006). Do ponto de vista clínico, variações de 0,5 são consideradas clinicamente relevantes (Juniper et al., 2005).

O escore também foi calculado utilizando-se o ACQ-6, que corresponde as seis primeiras questões (sintomas + uso de β2-agonista de curta duração), sendo excluída a última questão referente ao VEF1, conforme descrito por Leite et al. (2008).

3.6.5 Fatores de saúde relacionados à qualidade de vida

Para avaliar os fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (FSRQV) foi aplicado o questionário *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* (Anexo 6; Juniper et al.,1999). Os pacientes preencheram este questionário antes e após o período de intervenção. O AQLQ é composto por 32 questões divididas em 4 domínios: limitação das atividades (11 itens), sintomas (12 itens), função emocional (5 itens) e estímulo ambiental (4 itens). A pontuação de cada resposta varia entre 1 (mínimo) e 7 (máximo) pontos. A pontuação média total do AQLQ é obtida pela soma da pontuação de cada questão dividida por 32. Quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida. Foi considerado como mudança clinicamente relevante uma variação de 0,5 ponto (Juniper et al., 1994).

3.6.6 Níveis de depressão

Os sintomas de depressão foram avaliados antes e após o período de intervenção, através da aplicação do questionário Beck Depression Inventory (BDI; Anexo 7), que consiste em uma medida de auto avaliação de depressão já validada para o português (Gorenstein et al.,1999). Esse questionário é constituído por 21 itens com quatro opções de respostas para cada questão,

sendo graduada de 0 a 3 de acordo com a intensidade do sintoma. O escore máximo corresponde a 63 pontos. A classificação para avaliação da gravidade do sintomas de depressão é: 10-18 pontos (leve), 19-29 pontos (moderada) e ≥ 30 pontos (grave). Quanto maior a pontuação, maior a gravidade dos sintomas (Gorenstein et al.,1999).

3.6.7 Dosagem sérica de IgE Total

A avaliação de imunoglobulina E (IgE) sérica total foi quantificada através do método de nefelometria, utilizando-se os kits disponíveis comercialmente (Dade Behring / Siemens, Deerfield, USA). O valor de corte para níveis elevados de IgE foi fixado maior que 100 UI/ml. Esta avaliação foi realizada no Laboratório de Bioquímica Clínica, da Divisão do Laboratório Central do HC-FMUSP.

3.6.8 Investigação da etiologia da asma

A asma foi considerada de etiologia alérgica, se a história clínica fosse sugestiva de alergia respiratória e houvesse comprovação da presença de anticorpos IgE específicos por meio de testes in vivo (teste de puntura) e/ou in vitro (ImmunoCAP Phadiatop).

a) Teste de puntura – Prick test

O teste de puntura ou teste epicutâneo de leitura imediata foi realizado no Ambulatório de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP, com o objetivo de

identificar quais pacientes apresentavam sensibilização aos aeroalérgenos. Utilizou-se cinco classes de 9 aeroalérgenos comuns: ácaros da poeira doméstica *(Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*), animais (*Felis domesticus* e *Canis familiaris*), pólen (*Lollium Perene*), fungos (*Aspergillus fumigatus* e *Penicillium notatun*) e insetos (*Blatella germanica* e *Periplaneta americana*). Os alérgenos, purificados e padronizados em UBE/ml (unidades biológicas/mililitros), foram fornecidos pela IPI-ASAC (São Paulo, Brasil).

O exame foi realizado, em duplicada, na superfície volar do antebraço do paciente. Após a higienização com álcool, foram aplicadas gotas dos alérgenos descritos acima, com uma distância entre elas de 2 cm, para que não houvesse intersecção de reações. A epiderme da pele foi perfurada verticalmente com lancetas *Alergoprick*® através de cada gota dos extratos. Utilizou-se um puntor para cada alérgeno, a fim de se evitar resultados falsos positivos. Após um minuto da puntura, a solução foi enxugada com uma folha de papel, através de uma pressão leve. A histamina (10mg/ml) e o glicerol foram utilizados como controles positivo e negativo, respectivamente.

As leituras dos testes foram realizadas após 15 minutos. Para a graduação dos testes de puntura, o maior diâmetro da pápula e o diâmetro perpendicular a este foram medidos com uma régua milimetrada. O teste foi considerado positivo quando observava-se uma elevação avermelhada na pele, denominada de pápula, maior que 3x3 mm de diâmetro em relação ao controle negativo. Previamente ao exame, os pacientes foram orientados a evitar alguns medicamentos, tais como anti-histamínicos, antigripais e antidepressivos tricíclicos, a fim de evitar resultados falsos negativos.

b) ImmunoCAP Phadiatop

O ImmunoCAP Phadiatop consiste em exame realizado com o soro do paciente com o objetivo de identificar e diferenciar pacientes atópicos e não-atópicos, pela presença de anticorpos IgE específicos. O exame foi realizado com o aparelho ImmunoCAP® pelo método de Fluoroenzimaimunoensaio (FEIA), utilizando fases sólidas contendo os principais antígenos respiratórios. Após uma etapa de pré-lavagem para remoção do glicerol contido no cilindro de celulose tridimensional, 40 µl microlitros de soro dos pacientes foram adicionados. Se presentes, os anticorpos IgE específicos ligavam-se aos antígenos contidos na fase sólida. Seguiu-se a etapa de incubação e lavagem para remoção dos anticorpos não ligados. Então, anticorpos anti-IgE marcados (conjugados com enzima) foram adicionados para que se ligassem aos possíveis complexos IgE-alérgenos formados. As amostras foram incubadas e novamente lavadas. Após este período, acrescentou-se a solução de desenvolvimento (substrato enzimático) com produção de um complexo fluorescente lido pelo equipamento nos testes onde havia presença de IgE específica.

Quanto maior a fluorescência obtida, maior a concentração de IgE específica presente na amostra. O tempo total de reação foi de 2h40m, no equipamento ImmunoCAP, onde todas as etapas são automatizadas. O ponto 0,35 KU/L da curva de calibração foi utilizado como *cut off* e os resultados foram expressos qualitativamente (positivo ou negativo), ou seja, respectivamente, presença ou não de IgE específica. Este exame foi realizado no Laboratório de Imunologia e Alergia Clinica (LIM-60) da FMUSP.

3.6.9 Teste Ergospirométrico

O teste ergoespirométrico foi realizado no Instituto de Ortopedia do HC-FMUSP, no Laboratório de Estudo do Movimento (LEM), sob a supervisão de um cardiologista e um fisiologista. O ergômetro foi uma esteira ergométrica (h/p/cosmos®, pulsar, Germany), utilizando-se uma versão modificada do protocolo Heck em estilo rampa individualizado, com velocidade fixa e incrementos de 2% na inclinação a cada minuto (Muotri e Bernik, 2014). Antes de iniciar o teste, o paciente era testado em uma das seguintes velocidades utilizadas no protocolo de rampa (2.4; 3.6; 4.8; 6.0; 6.5 e 7.2 km/h), sendo escolhida a velocidade que melhor se adequava às condições do paciente. Portanto, um protocolo com característica individualizada (Karila et al., 2011).

O consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de dióxido de carbono (VCO_2) foram determinados por troca gasosa respiração-a-respiração, por meio de um sistema computadorizado (CPX/D, MedGraphics®, EUA). O primeiro limiar ventilatório (LV1) ou limiar anaeróbio (LA) foi determinado por uma combinação de fatores, ou seja: perda da linearidade entre o VCO_2 e o VO_2, o ponto no qual o equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e/ou a pressão expirada final de oxigênio ($PETO_2$) atingia o seu menor valor antes de começar a aumentar durante o teste, associado ao incremento da razão de troca respiratória (RER) e ao salto da ventilação pulmonar, frequência respiratória e ao platô do volume corrente (Gaskill et al., 2011). O segundo limiar ventilatório (LV2), ou ponto de compensação respiratória (PCR), foi determinado pelos seguintes fatores: momento em que o equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO_2) atingia o nível mais baixo antes de começar a aumentar, enquanto que a pressão expirada final de dióxido de carbono ($PETCO_2$) atingia

o seu valor máximo antes de diminuir. Além disso, foram considerados o salto da ventilação pulmonar (VE) e da frequência respiratória (FR) e o platô do volume corrente (VC) (Gaskill et al., 2011). A frequência cardíaca (FC) foi monitorada ao longo de todo o teste por meio de eletrocardiograma de 13 derivações (HeartWere®, 6.4, BRA). A pressão arterial (PA) foi aferida por meio de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio antes do início do teste, durante o teste e na fase de recuperação. A sensação de cansaço foi verificada pela escala de percepção subjetiva de Borg (6-20) ao final de cada estágio do teste (Borg, 1982). Durante o transcorrer do teste houve encorajamento verbal para que os pacientes atingissem o esforço máximo (Andreacci et al.,2002). A potência do teste foi calculada para cada indivíduo usando a seguinte fórmula: Potência (Watts) = peso (Kg) x 9,81 x seno do ângulo de inclinação x velocidade (metros/segundo) (Bush et al.,1988).

Os critérios de interrupção do teste incluíram: pressão arterial diastólica acima de 140 mmHg; queda sustentada da pressão arterial sistólica (PAS); PAS acima 240 mmHg; incoordenação motora; sensação de desequilíbrio; confusão mental; manifestações clínicas de desconforto respiratório que se exacerbasse com o aumento da carga ou que se associasse com as alterações eletrocardiográficas de isquemia; dispnéia desproporcional à intensidade de esforço; infradesnivelamento do segmento ST de 0,3 mV; supradesnivelamento do segmento ST de 0,2mV ou 2mm; arritmias ventriculares; aparecimento de taquicardia paroxística supraventricular sustentada; taquicardia atrial; fibrilação atrial; BAV de 2 e 3 graus; claudicação progressiva de membros inferiores; exaustão de membros inferiores; ou exaustão física. A exaustão física foi determinada pelos seguintes critérios: 1º) alcance do platô ou pico do VO_2 independente do incremento da carga de trabalho; 2º) obtenção da frequência

cardíaca máxima prevista; 3º) coeficiente respiratório (QR) ≥ 1,10; 4º) inabilidade por parte do paciente em continuar o teste. Os indivíduos foram orientados a não ingerirem bebidas que contivessem cafeína por 12 horas antes do teste, assim como não realizarem exercícios intensos 24 horas antes do teste.

3.7 Espirometria

Todos os pacientes realizaram espirometria antes e após o período de intervenção. Durante as manobras, os pacientes foram orientados a permanecerem sentados em posição vertical, utilizando um clipe nasal. Os procedimentos técnicos, bem como os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade, foram àqueles recomendados pela ATS/ERS (2005). Todas as variáveis espirométricas obtidas foram comparadas aos valores de referência descritos por Pereira (2002). Os seguintes parâmetros foram avaliados: Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), Pico de Fluxo Expiratório (PFE), Fluxo Expiratório Forçado 25-75% (FEF 25-75%) e a relação VEF_1/CVF. O teste foi considerado aceitável quando os pacientes realizaram três manobras consistentes com variação menor de 150 ml entre elas, em relação à CVF e ao VEF_1, sendo analisada a melhor curva. Os testes foram repetidos 15 minutos após a inalação de 400µg de salbutamol em forma de aerossol. A resposta ao broncodiltador foi considerada positiva mediante o incremento do VEF_1 ou da CVF em 200 mL e 12% do valor predito (ATS/ERS, 2005).

Antes da realização da espirometria os pacientes foram instruídos a: 1º) suspender o uso de broncodilatadores de curta duração (salbutamol ou fenoterol) de 6 a 8 horas antes da realização da prova; 2º) não utilizar medicamentos contendo agentes anticolinérgicos e broncodilatadores de longa duração (formoterol ou salmeterol) durante as doze horas que precediam o teste; 3º) não ingerir bebidas que contivessem cafeína por 12 horas antes do início do teste.

3.8 Análise Estatística

O tamanho da amostra de 34 pacientes (17 em cada grupo) foi calculado basedo na hiperresponsividade brônquica, considerando-se um estudo com poder de 80% para detectar uma diferença de uma dupla dose de PC20 (diferença clínica minimamente relevante), com desvio padrão de 1,0 (Inman et al., 1998). A normalidade foi avaliada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e a homocedasticidade foi avaliada por meio do teste de Levene. Os dados com distribuição normal foram expressos em média e desvio padrão (DP). Os dados não normais foram transformados em logaritmo de base 10 para análise estatística e foram expressos como média geométrica e intervalo de 95% de confiança (95%IC). Para comparação dos dados basais entre o GC e GT foram utilizados o teste t e teste exato de Fisher, respectivamente para as variáveis contínuas e categóricas. A mudança de concentração de PC_{20} da histamina foi expressa em termos de dupla dose (dd) de concentração, calculada através do Δ log PC20 / log 2 e foi utilizado o teste t para comparar

os grupos. Para comparação inter e intra-grupo dos dados iniciais e finais foi utilizado a Análise de Variância (ANOVA) de dois fatores para medidas repetidas, seguida do teste pós-hoc de Student-Newman-Keuls. O nível de significância foi ajustado em 5% ($p < 0,05$) para todos os testes. Todas as análises foram realizadas com o software de análise estatística (Sigmastat 3,5; Systat Software Inc., Chicago, IL).

4. RESULTADOS

4.1 Caraterização da amostra

Quatrocentos e sessenta e quatro pacientes adultos com asma persistente moderada a grave foram triados e 58 (12,5%) selecionados para este estudo. Foram excluídos 406 (87,5%) sendo que 103 (25%) recusaram-se a participar do estudo e 303 pacientes (75%) apresentaram algum critério de exclusão (17 por doenças osteomusculares, 50 por realizar exercício físico regularmente,12 por doenças psiquiátricas, 7 por gravidez, 93 por obesidade, 12 por instabilidade clínica, 12 por tabagismo, 44 por doenças cardiovasculares prévias, 17 por doenças metabólicas, 17 por outras doenças respiratórias associadas e 22 por outros motivos). Cinquenta e oito pacientes foram divididos aleatoriamente, por sorteio, em grupo controle (GC; n=28) e grupo treinado (GT; n=30). Durante o processo de intervenção, 15 pacientes (7GC / 8GT) retiraram-se do estudo: 3 por apresentarem problemas de saúde não relacionados à asma (cirurgia de catarata, doença renal e cardiovascular), 10 desistiram por dificuldades de agenda devido ao trabalho, e 2 por problemas pessoais. Portanto, 43 pacientes completaram o estudo e foram analisados (21 GC /22 GT) (Figura 2).

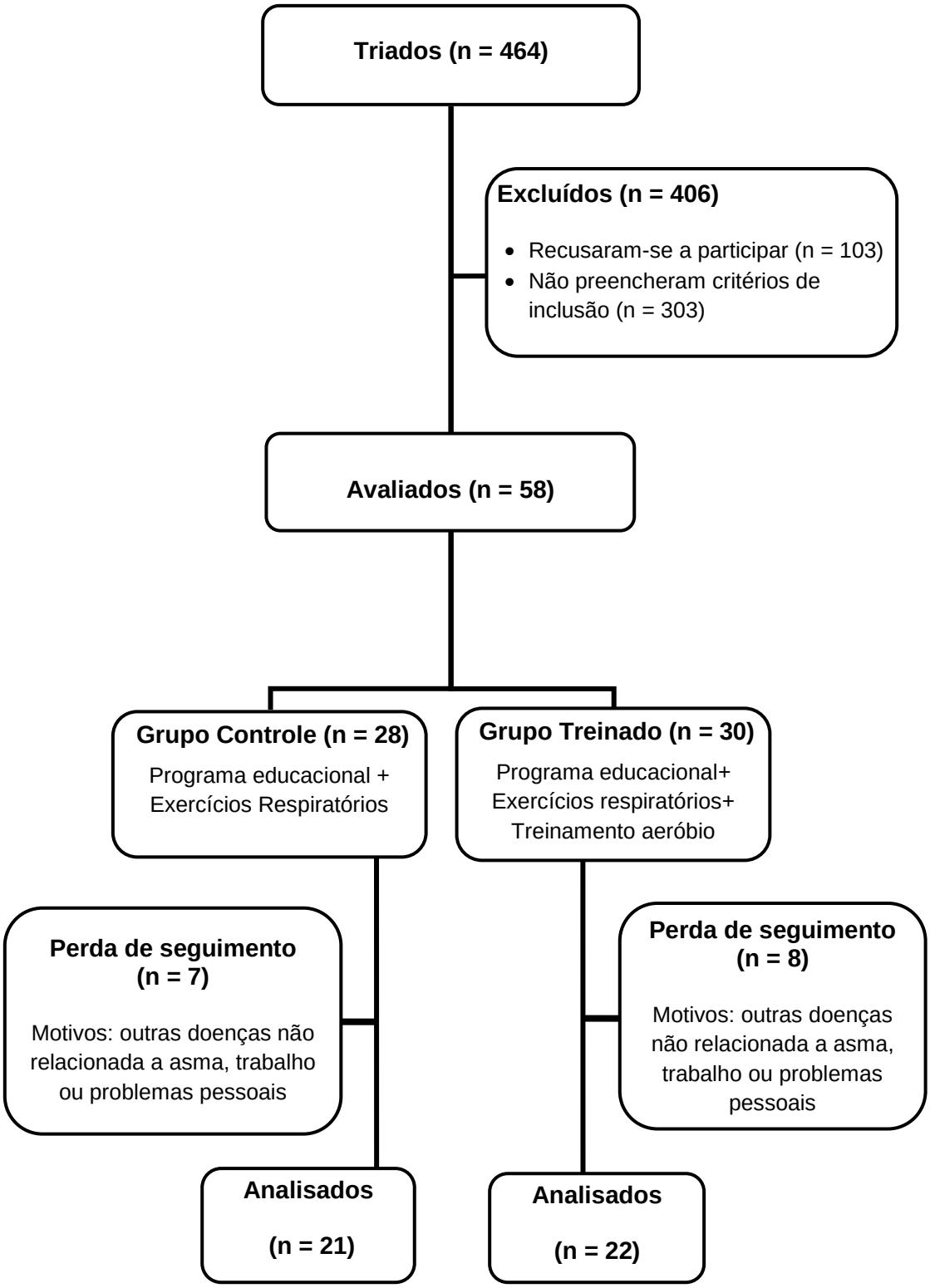


Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes (Moher et al., CONSORT, 2010)

Todos os pacientes utilizaram médias a altas doses de corticosteróide inalatório associado à β_2-agonistas de longa duração. Os pacientes tinham média de idade de 41,5 (±10,2) anos, 34 (79%) eram do sexo feminino, 74% possuíam nível médio ou superior de escolaridade e 51% tinham renda salarial maior do que dois salários mínimos. Antes da intervenção, de acordo com a espirometria, 29 pacientes (67,4%) não apresentavam obstrução das vias aéreas, 8 pacientes (18,6%) tinham obstrução leve e 6 pacientes (14,0%) obstrução moderada. Cinquenta e sete por cento dos pacientes do GC apresentaram início dos sintomas de asma na infância e 71% eram atópicos. No GT, 77% dos pacientes referiu início dos sintomas de asma na infância e 91% eram atópicos. Os grupos apresentaram valores basais de Imunoglobulina E (IgE) total aumentados, ou seja, acima de 100 UI/ml. Ambos os grupos possuíam características basais semelhantes que podem ser observadas na Tabela 1.

TABELA 1 - Características basais dos pacientes com asma antes da intervenção

	GC (n=21)	GT (n=22)	*p*
Dados antropométricos			
Gênero (F/M)†	17/4	17/5	NS
Idade (anos)	44 (±9,2)	40 (±11,0)	NS
IMC ($Kg.m^{-2}$)	26,4 (±4,3)	26,5 (±4,2)	NS
Medicação			
Dosagem de Budesonida ($\mu g.dia^{-1}$)	804 (±370)	909 (±594)	NS
β_2-agonista de longa duração ($\mu g.dia^{-1}$)	34,5 (±32,1)	26,7(±17,7)	NS
Início da asma na infância n (%)†	12 (57%)	17 (77%)	NS
Imunoglobulina E ($Ul.mL^{-1}$) &	191 (79 - 567)	229 (201- 709)	NS
Atopia n (%)†	15 (71,4%)	20 (91,0%)	NS
Função Pulmonar			
VEF_1 (%)	66,3 (±19,0)	69,0 (±21,0)	NS
VEF_1/CVF (%)	72,2 (±10,0)	73,0 (±10,5)	NS
Capacidade aeróbia ($VO_{2max}ml.kg.min^{-1}$)	25,5 (±5,9)	27,0 (±4,3)	NS
Hiperresponsividade brônquica ($PC_{20}mg.mL^{-1}$)&	0,61 (0,32 – 1,17)	0,28 (0,15 – 0,51)	NS
FeNO (ppb) ‡	26,7 ±(21,0)	32,0 (±17,0)	NS
Eosinófilo (%)	4,7 (±8,9)	10,2 (±12,2)	NS
Controle Clínico			
ACQ7 (escore)	1,60 (±0,9)	1,43(±1,2)	NS
ACT (escore)	18,0 (±4,1)	19,5 (±4,6)	NS
Exarcerbação da asma nos últimos 12 meses (Número de eventos/número de pacientes)	1,9	1,2	NS
AQLQ (escore total)	4,2 (±1,1)	4,6 (±1,4)	NS
Níveis de depressão (BDI) (escore)	15,0 (±10,0)	16,3(±12,0)	NS
Dados socioeconômicos			
Escolaridade (fundamental /médio /superior)	3/14/4	9/9/3	NS
Renda familiar (<1/ 1e 2/ >2 salários mínimos)	2/8/11	3/8/11	NS

Legenda: Os valores estão apresentados em média e desvio padrão (±DP) exceto para as variáveis que estão apresentadas com os símbolos. *Descrição das abreviações:* GC= Grupo Controle; GT= Grupo Treinado; F= feminino; M= masculino; IMC= índice de massa corpórea; Kg/m^2= kilogramas por metro quadrado; µcg= microgramas; VO_2 max = consumo máximo de oxigênio; VEF_1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF= capacidade vital forçada; PC_{20} = concentração de histamina associada à queda de 20% do VEF_1 na broncoprovocação; ACT= *Asthma Control Test*; ACQ= *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ= *Asthma.Quality of Life Questionnaire; BDI= Beck depression Inventory;* NS= não significante; & média geométrica e intervalo de confiança (IC-95%) (Teste t student); † número e percentagem (Teste exato de Fisher) e ‡ mediana e desvio padrão.

4.2 Efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica

Seis pacientes (2GC/4GT) não foram capazes de realizar o teste de broncoprovocação inespecífica (BPI) com histamina pois apresentaram VEF_1 ≤ 1,0 L (contraindicação absoluta de acordo com as diretrizes internacionais) e/ou exacerbação da asma após a suspensão da medicação por 12 horas para a avaliação inicial. É importante ressaltar que esses pacientes não realizaram o exame de provocação inicial e nem ao final da intervenção. Portanto, trinta e seis pacientes completaram a avaliação através da BPI. No início do estudo, 2 pacientes apresentaram hiperresponsividade limítrofe (PC_{20}, ≥ 4 a 16 mg /mL), 5 leve (PC_{20}, ≥ 1 a <4 mg / mL) e 29 hiperresponsividade moderada a grave (PC_{20}, <1 mg / mL). Os grupos eram similares em relação aos valores basais apresentados (p>0,05; Tabela 1). Após a intervenção, os pacientes do GT aumentaram 1 dupla dose (dd) de concentração de histamina (0,3 a 1,7 dd, 95% IC) vs 0,06 dd (-0,6 a 0,7dd, 95% IC) em relação ao GC (p <0,05; Figura 3).

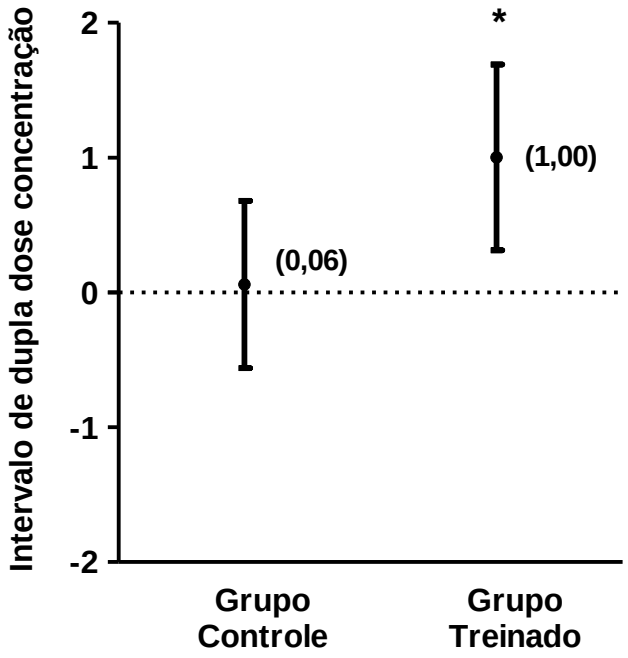


Figura 3 - Efeito do treinamento físico aeróbio sobre a hiperresponsividade brônquica. Análise de 36 pacientes com asma moderada a grave. Os dados estão apresentados como média e intervalo de confiança de 95%; *****p <0,05 (Teste t)

4.3 Efeito do treinamento físico aeróbio na celularidade do escarro induzido

No início do estudo, ambos os grupos eram semelhantes em relação a contagem total e diferencial de células (eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e linfócitos) no escarro induzido (p> 0,05; Tabela 2). Após o treinamento, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação a contagem total e diferencial de células entre os grupos (p > 0,05; Tabela 2). Quando avaliado somente os pacientes com maior inflamação eosinofílica (>3%) (GC=9, GT=13) observou-se uma redução dos eosinófilos apenas no GT (p=0,02; Figura 4).

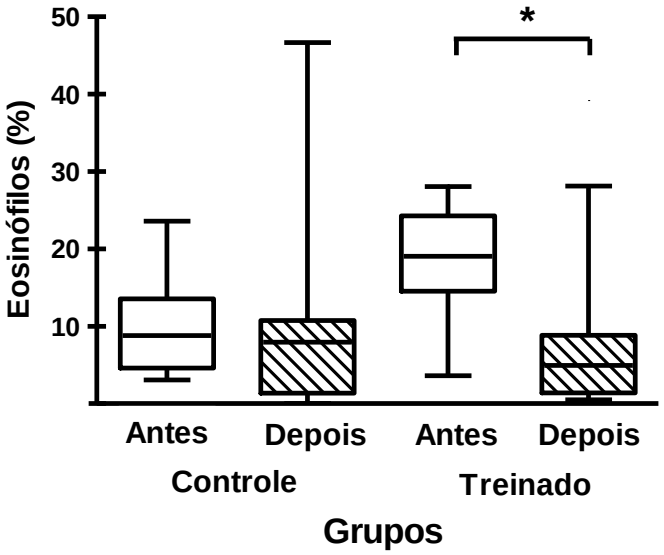


Figura 4 - Efeito do treinamento aeróbio na porcentagem de eosinófilo no escarro induzido. Análise de 22 pacientes com asma (GC= 9 / GT=13) com níveis elevados de eosinofilia (>3%). *****p<0,05 (ANOVA de dois fatores com medidas repetidas). As caixas representam os percentis 25 e 75, a linha de dentro das caixas a mediana e as barras os percentis 10 e 90

TABELA 2 - Celularidade do escarro induzido e fração exalada de óxido nítrico dos pacientes com asma antes e após a intervenção

Variáveis	Grupo Controle (n=21)		Grupo Treinado (n=22)		
	Antes	**Depois**	**Antes**	**Depois**	**Valor *p****
Contagem total de células ($10^6 mL^{-1}$)	0,88 (±1,71)	1,13 (±2,51)	0,78 (±1,48)	0,74 (±0,99)	0,10
Contagem diferencial de células (%)					
Eosinófilos	4,7 (±8,9)	8,7 (±23,2)	10,2 (±12,2)	4,5 (±18,6)	0,22
Neutrófilos	39,5 (±26,4)	38,9 (±26,3)	37,4 (±23,9)	35,6 (±22,0)	0,86
Linfócitos	0,0 (±8,0)	0,0 (±2,6)	0,0 (±1,7)	0,47 (±3,1)	0,32
Macrófagos	44,8 (±31,9)	39,4 (±25,5)	43,4 (±23,8)	47,3 (±27,3)	0,53
FeNO (ppb)	26,7(±21,0)	27,1 (±20,3)	32,0 (±17,0)	26,7 (±12,4)	0,16

Legenda: Os dados estão apresentados em mediana e desvio padrão (±DP). *Descrição de abreviações:* FeNO =Fração exalada de óxido nítrico.

*p>0,05 (ANOVA de dois fatores para medidas repetidas).

4.4 Efeito do treinamento físico aeróbio na fração exalada de óxido nítrico

Antes do treinamento e após o período de intervenção, ambos os grupos apresentaram valores semelhantes de fração exalada de óxido nítrico (FeNO) (p>0,05; Tabela 2). Entretanto, quando se avaliou o subgrupo daqueles pacientes que inicialmente apresentavam níveis elevados de FeNO (>26 ppb), observou-se que somente os pacientes do GT (n=12) tiveram uma redução na FeNO (p= 0,01; Figura 4). Participaram desta sub-análise 24 pacientes (GC=12 / GT=12). Não houve mudança dos valores de FeNO no GC após a intervenção (p>0,05; Figura 5).

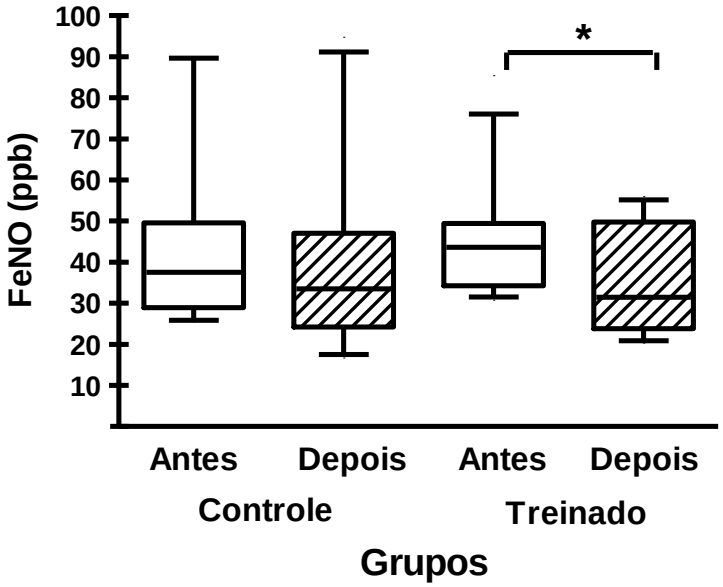


Figura 5 - Efeito do treinamento físico aeróbio na fração exalada de óxido nítrico (FeNO). Análise de 24 pacientes com asma (GC=12 / GT=12) com níveis elevados de FeNO (>26ppb). *****p<0,05 (ANOVA de dois fatores com medidas repetidas). As caixas representam os percentis 25 e 75, a linha de dentro das caixas a mediana e as barras os percentis 10 e 90

4.5 Efeito do treinamento físico aeróbio nos níveis de IgE total

Três pacientes do GT não foram incluídos na análise da dosagem de IgE total por não terem feito a coleta de sangue. Portanto 40 pacientes com asma (GC=21 / GT=19) participaram desta avaliação. Os valores basais de IgE total foram similares entre o GC e GT (p>0,05; Tabela 1) e após a intervenção não foram observadas mudanças nos níveis de IgE total (p>0,05; Figura 6)

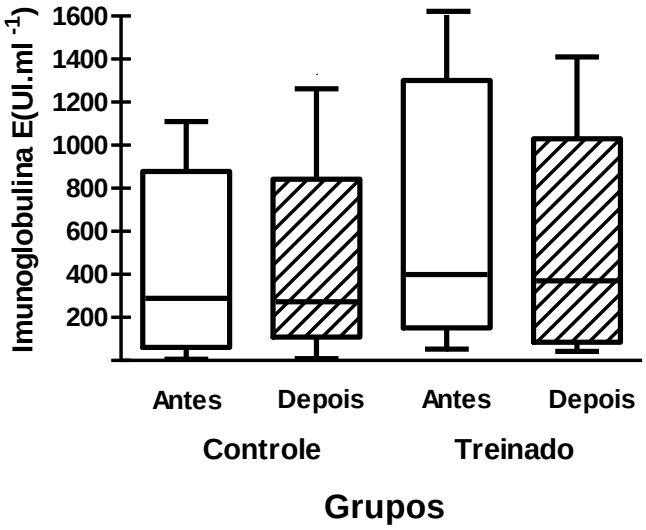


Figura 6 - Efeito do treinamento físico aeróbio nos níveis de Imunoglobulina E (IgE) total. Análise de 40 pacientes asmáticos (GC=21/GT= 19). p>0,05 (ANOVA de dois fatores com medidas repetidas). As caixas representam 25 e 75 percentis, alinha de dentro das caixas a mediana e, as barras representam os percentis 10 e 90

4.6 Efeito do treinamento físico aeróbio no controle clínico da asma

No início do estudo, os grupos eram semelhantes em relação aos dias livres de sintomas de asma e após o período de intervenção, somente os pacientes do GT apresentaram melhora dos sintomas de asma (p=0,02;Tabela 3). Em relação a frequência de exacerbações durante o período de intervenção, verificamos que os pacientes do GT apresentaram uma frequência menor de exacerbações quando comparado ao GC, respectivamente, (0,6 vs. 1,5 exacerbações / pacientes) (p=0,02).

De acordo com o ACT, 24 pacientes, 9 do GC e 15 do GT, apresentavam asma bem controlada ou totalmente controlada na avaliação inicial. Os grupos eram similares em relação ao valor basal e após a intervenção, não houve melhora do controle clinico dos pacientes segundo a aferição do ACT (p>0,05; Tabela 3).

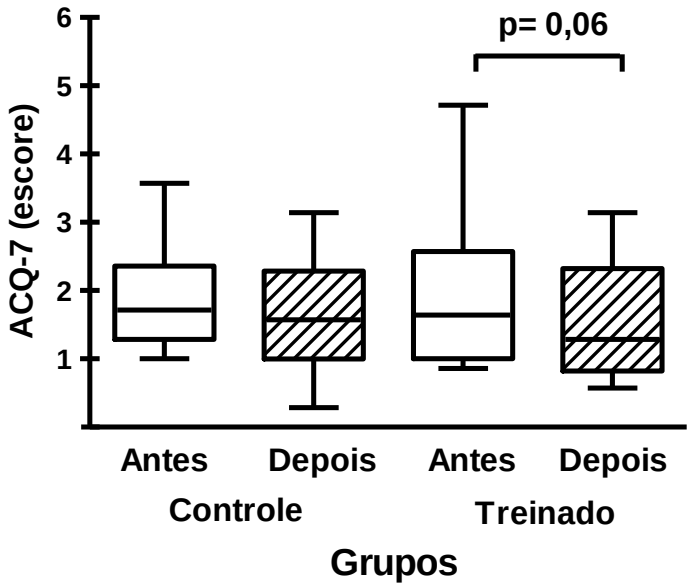
Segundo o escore inicial do questionário ACQ-7, 12 pacientes (GC=4 / GT=8) foram classificados com asma totalmente controlada (ACQ<0,75), 12 (GC=6 / GT=6) apresentavam asma parcialmente controlada (ACQ entre 0,75 e 1,5) e 19 (GC=8 / GT=11) asma não controlada (ACQ>1,5). Após a intervenção, não observou-se melhora do controle clínico de acordo com o ACQ-7 e o ACQ-6, em ambos grupos (p>0,05; Tabela 3). Entretanto, analisando apenas os pacientes que apresentavam asma parcialmente controlada ou mal controlada (escore ACQ6>0,75) constatou-se que o GT apresentou melhora clínica após o treinamento (p<0,01; Figura 7). Nesta sub-análise, 31 pacientes (GC=17 / GT=14) foram avaliados pelo ACQ-7 (Figura 7A) e 26 pacientes foram avaliados pelo ACQ-6 (Figura 7B). Os pacientes do GC não apresentaram mudanças no controle clínico após a intervenção.

TABELA 3 - Controle clínico, fatores de saúde relacionados à qualidade de vida e níveis de depressão dos pacientes com asma antes e após a intervenção

	Grupo Controle (n=21)		Grupo Treinado (n=22)		
Variáveis	**Antes**	**Depois**	**Antes**	**Depois**	***Valor de p***
Controle Clínico					
Dias livres de sintomas	15,3 (±11,0)	16,3 (±11,7)	12,0 (±11,2)	16,3 (±12,1)*	0,02
ACT	18,0 (±4,1)	19,2 (±4,1)	19,5 (±4,7)	20,3 (±3,6)	0,20
ACQ-7	1,6 (±0,9)	1,4 (±0,9)	1,4 (±1,2)	1,2 (±0,8)	0,29
ACQ-6	1,5 (±1,0)	1,3 (±1,0)	1,2 (±1,2)	1,0 (±0,8)	0,12
Domínios do AQLQ					
Limitações de atividades	3,8 (±0,9)	4,0 (±1,3)	4,3 (±1,3)	5,1 (±1,2)***†**	<0,001
Sintomas	4,8 (±1,5)	5,0 (±1,4)	5,1 (±1,5)	5,6 (±1,1)	0,07
Função emocional	4,1 (±1,8)	4,6 (±1,9)	4,6 (±1,8)	5,5 (±1,6)***†**	<0,05
Estímulos ambientais	3,8 (±1,8)	4,2 (±2,1)	4,5 (±2,0)	5,1 (±1,7)	0,98
AQLQ Total	4,2 (±1,1)	4,5 (±1,4)	4,6 (±1,4)	5,4 (±1,2)***†**	<0,001
Níveis de depressão (BDI)	15,0 (±10,0)	12,2 (±11,0)	16,3(±12,0)	11,0 (±9,0)*****	<0,05

Legenda: Os dados estão apresentados em média e desvio padrão (±DP). *Descrição de abreviações:* ACT = *Asthma control test;* ACQ = *Asthma control questionnaire;* AQLQ = *Asthma quality of life questionnaire*; BDI = *Beck Depression Inventory*. **p<0,05 comparado com o valor basal;*† p<0,05 comparado com o grupo controle. (ANOVA dois fatores para medidas repetidas).

A)



B)

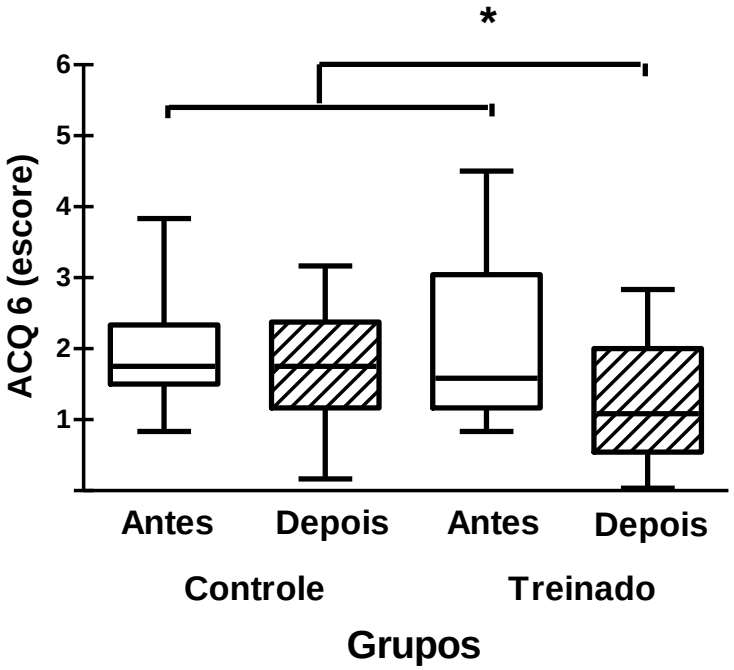


Figura 7 - Efeito do treinamento físico aeróbio nos pacientes com asma parcialmente controlada ou não controlada: A) ACQ-7 (GC=17/ GT=14) ; B) ACQ-6 (GC=14/GT=12). *Descrição das abreviações: ACQ = Asthma control questionnaire.* *****p<0,05 ANOVA de dois fatores para medidas repetidas. As caixas representam 25 e 75 percentis, a linha de dentro das caixas a mediana e as barras os percentis 5 e 95

4.7 Efeito do treinamento físico aeróbio nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida

No início do estudo, os grupos eram semelhantes em relação aos domínios do questionário de qualidade de vida e escore total do AQLQ ($p>0,05$; Tabela 3). Após a intervenção, os pacientes do GT apresentaram melhora nos domínios limitações de atividades, função emocional e escore total do AQLQ ($p<0,05$; Tabela 3). Em relação ao domínio de sintomas, houve uma tendência de melhora no GT ($p=0,07$); em relação ao domínio de estímulo ambiental, não houve alteração após intervenção ($p>0,05$; Tabela 3). Os pacientes do GC não apresentaram mudanças em nenhum dos domínios e nem no escore total do questionário.

4.8 Efeito do treinamento físico aeróbio nos níveis de depressão

De acordo com o escore do BDI (*Beck Depression Inventory*), inicialmente, 14 (GC=7 / GT=7) pacientes não tinham depressão, 14 (GC=8 / GT=6) apresentavam depressão leve (escore 10-18), 9 (GC=3 / GT=6) tinham níveis moderados (escore 19-29) e 6 (GC=3 / GT=3) níveis graves (escore ≥ 30). Os grupos eram semelhantes em relação aos valores basais ($p>0,05$; Tabela 3). Após o treinamento, observamos que os pacientes do GT apresentaram redução nos níveis de depressão em relação ao valor basal ($p<0,05$; Tabela 3), enquanto os pacientes do GC não apresentaram mudanças nos escores de BDI.

4.9 Efeito do treinamento físico aeróbio na capacidade aeróbia máxima e na função pulmonar dos pacientes com asma antes e após a intervenção

No início do estudo, os grupos eram semelhantes em relação a capacidade aeróbia máxima (VO_2 máx) ($p>0,05$; Tabela 1) e função pulmonar ($p>0,05$; Tabela 5). Depois do período de intervenção, apenas os pacientes do GT tiveram um aumento do VO_2 (na capacidade máxima, no ponto de compensação e no limiar anaeróbio). Verificou-se também que o GT obteve um aumento da potência aeróbia no ponto de compensação respiratório (PCR) e na capacidade máxima ($p<0,05$; Tabela 4). Não foram observadas nenhuma modificação nos demais parâmetros da capacidade física em ambos os grupos. Não foi observada nenhuma alteração nos parâmetros da função pulmonar nos dois grupos após o período de intervenção ($p> 0,05$; Tabela 5).

TABELA 4 - Teste cardiopulmonar de esforço nos pacientes com asma antes e após a intervenção

	Grupo Controle (n=21)		Grupo Treinado (n=22)		
Variáveis	**Antes**	**Depois**	**Antes**	**Depois**	***Valor de p***
Máximo					
VO_2 ($mLO_2.Kg.min^{-1}$)	25,4 (±5,9)	24,4 (±5,3)	27,2 (±4,2)	28,9 (±5,0)*†	< 0,01
VO_2/FC ($ml.min.bpm^{-1}$)	10,1 (±3,3)	9,7 (±3,1)	9,9 (±1,8)	10,3 (±1,7)	0,87
Potência (Watts)	202,8 (±67,3)	214,4 (±65,4)	190,3 (±32,3)	250,1 (±44,9)*†	< 0,01
PCR					
VO_2 ($mLO_2.Kg.min^{-1}$)	21,0 (±3,8)	19,5 (±4,2)	22,6 (±3,6)	23,8 (±4,4)†	<0,01
VO_2 (% VO_2 máximo)	83,0 (±8,7)	80,0 (±8,6)	83,0 (±5,1)	82,5 (±8,4)	0,40
VO_2/FC ($ml.min.bpm^{-1}$)	9,3 (±2,7)	8,8 (±2,6)	9,1 (±1,7)	9,5 (±1,6)	0,07
Potência (Watts)	124,8 (±50,1)	116,9 (±59,7)	115,5(±32,1)	153,0(±48,7)*†	<0,01
LA					
VO_2 ($mLO_2.Kg.min^{-1}$)	17,8 (±3,9)	15,4 (±3,0)	18,7 (±3,1)	19,4 (±4,0)†	<0,01
VO_2 (% VO_2 máximo)	70,0 (±9,2)	64,3 (±7,2)	69,2 (±7,2)	67,2 (±9,0)	0,33
VO_2/FC ($ml.min.bpm^{-1}$)	8,7 (±2,9)	8,6 (±2,4)	8,5 (±1,8)	9,0 (±1,7)	0,18
Potência (Watts)	76,2 (±33,6)	67,2 (±43,2)	65,5 (±32,3)	62,5 (±41,6)	0,67

Legenda : Os valores estão expressos em média e desvio padrão (±DP). *Descrição de abreviações:* VO_2= consumo de oxigênio; PCR= ponto de compensação respiratório; LA= limiar anaeróbio; FC= frequência cardíaca. *p<0,05 comparado com o valor basal; † comparado com o grupo controle (ANOVA de dois fatores para medidas repetidas).

TABELA 5 - Função pulmonar dos pacientes com asma antes e após a intervenção

	Grupo Controle (n=21)		Grupo Treinado (n=22)		
Variáveis	**Antes**	**Depois**	**Antes**	**Depois**	**Valor *p***
VEF_1 (L)	2,00 (±0,68)	2,06(±0,65)	2,08 (±0,76)	2,07 (±0,77)	0,52
% do predito	66,3 (±19,0)	68,0 (±18,6)	69,0 (±21,0)	68,7 (±20,2)	0,50
CVF (L)	2,74(±0,86)	2,77 (±0,85)	2,84 (±0,90)	2,85 (±0,83)	0,85
% do predito	77,0 (±18,0)	77,4 (±17,2)	78,2 (±17,6)	79,0 (±16,0)	0,92
VEF1/CVF	72,2(±10,0)	74,0 (±11,0)	73,0 (±10,5)	72,3 (±11,0)	0,42
$FEF_{25-75\%}$ ($L.s^{-1}$)	1,55 (±0,74)	1,65 (±0,87)	1,68 (±0,93)	1,66 (±1,03)	0,59
% do predito	51,0 (±23,2)	55,0(±32,0)	54,5(±33,0)	53,3 (±32,6)	0,43

Legenda: Os valores estão apresentados em média e desvio padrão (± DP). *Descrição de abreviações:* VEF_1 =volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF= capacidade vital forçada; FEF25-75 =Fluxo expiratório forçado. p>0,05 (ANOVA de dois fatores com medidas repetidas).

5. DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstram que um programa de condicionamento físico aeróbio reduz a hiperresponsividade brônquica em pacientes adultos com asma persistente moderada a grave, além de reduzir a inflamação pulmonar dos pacientes com maior inflamação eosinofílica e níveis mais elevados de fração exalada de óxido nítrico e melhora o controle clinico dos pacientes com asma parcialmente controlada e não controlada. Por último, o condicionamento físico melhora os fatores de saúde relacionados à qualidade de vida e os níveis de depressão, bem como reduz as exacerbações destes pacientes. Analisados conjuntamente, estes resultados indicam que o treinamento físico aeróbio tem um efeito anti-inflamatório importante na asma e deve ser considerado como um tratamento complementar para o manejo destes pacientes.

5.1 Efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica e no processo inflamatório pulmonar

A hiperresponsividade brônquica (HRB) é uma das características da asma e está associada ao processo inflamatório crônico e às alterações estruturais das vias aéreas presentes no processo de remodelamento brônquico (Cockcroft, 2006). A HRB é observada na grande maioria dos pacientes com asma e constitui um aspecto de grande importância clínica. O grau de HRB tem sido associado à gravidade (Grootendorst e Rabe, 2004;

Busse, 2010) e à progressão da doença (Shaaban et al., 2007). Ao longo dos últimos anos, estudos populacionais têm demonstrado uma relação inversa entre o nível de atividade física e a prevalência da HRB em adultos saudáveis (Shaaban et al., 2007). Brashold et al. (2010) verificou ainda uma forte e independente associação entre o baixo nível de atividade física e o aumento da HRB em pacientes com asma. Apesar dos estudos demonstrarem uma correlação entre o nível de atividade física e a HRB, o efeito do treinamento físico aeróbio na HRB ainda é pouco compreendido, não existindo um consenso sobre o tema. Duas recentes revisões sistemáticas avaliaram o efeito do treinamento físico na HRB (Eichenberger et al., 2013 e Pakhale et al., 2013) e na inflamação (Pakhale et al., 2013) e os autores sugerem a necessidade de estudos com melhor delineamento para investigar os possíveis efeitos do treinamento físico na HRB.

Até o presente momento, existem dois ensaios clínicos aleatorizados e controlados que avaliaram o efeito do treinamento físico na HRB em adultos com asma (Arandelovic et al., 2007; Cochrane e Clarck, 1990), mas seus resultados são controversos. Arandelovic et al. (2007) estudaram 65 pacientes com asma leve e encontraram uma melhora significativa na HRB após 6 meses de treinamento de natação. Cochrane e Clarck et al. (1990) avaliaram 36 pacientes com asma leve ou moderada e não observaram nenhuma mudança na HRB após 3 meses de treinamento aeróbio. Em nosso estudo, avaliamos 36 adultos com asma moderada a grave submetidos ao programa de condicionamento físico aeróbio, realizado durante 3 meses consecutivos e observamos que apenas os pacientes do GT tiveram um aumento de 1 dupla dose de concentração de histamina na hiperresponsividade brônquica (1dd;

0,3 a 1,7 dd, 95% IC) quando comparado ao grupo controle (0,06 dd; -0,6 a 0,7dd, 95% IC) ($p<0,05$).

Alguns fatores diferenciam os nossos resultados em relação aos dois estudos (Arandelovic et al, 2007; Cochrane e Clark, 1990); primeiro, diversidade na gravidade da doença e, como consequência, no grau de hiperresponsividade brônquica. Em nosso estudo verificamos inicialmente, que 83,7% (36/43) dos pacientes apresentavam HRB e tinham asma moderada a grave, enquanto nos outros dois estudos, os pacientes tinham ou asma leve (Arandelovic et al.,2007) ou leve a moderada (Cochrane e Clarck, 1990). Segundo Cockcroft et al. (2006) e O'Byne et al. (2009), os pacientes com maior gravidade, geralmente apresentam maior comprometimento na HRB, o que pode justificar a melhora observada em nossos pacientes. Segundo, a diversidade no treinamento físico: em nosso estudo, a intensidade do exercício físico foi baseada no teste ergoespirométrico (padrão ouro) e a intensidade utilizada durante o treinamento físico foi de moderada a alta (60 a 80%) da FC de acordo com o resultado do teste. No estudo de Arandelovic et al (2007), os autores não relataram o nível inicial da capacidade física dos pacientes e a intensidade utilizada durante o treino de natação. Deste modo, a melhora da HRB poderia também ter sido decorrente do tratamento clínico medicamentoso em associação com programa educacional e a natação já que estes pacientes apresentavam asma leve. Terceiro, a metodologia empregada para análise e interpretação da HRB. O nosso estudo é o primeiro na literatura que considera como melhora clinicamente relevante uma dupla dose de concentração (dd) na HRB de acordo com a recomendação das diretrizes internacionais (ATS, 2009). Nossos resultados são ainda mais significativos se consideramos que os pacientes

estavam sob tratamento clínico medicamentoso otimizado e que houve controle da medicação inalada sem alteração da dosagem durante todo o período de intervenção. Além disso, constatamos que o treinamento físico foi adequado porque os pacientes apresentaram melhora da capacidade física. Sendo assim, podemos concluir que a melhora da HRB, nestes pacientes, foi decorrente do treinamento aeróbio.

A inflamação eosinofílica é um importante achado na asma e contribui para o desenvolvimento da HRB. Por outro lado, a inflamação parece não ser o mecanismo isolado porque, mesmo a sua redução com corticosteroides parece não ocasionar melhora na HRB (Rubi et al., 2002). No nosso estudo, o TA reduziu a HRB e também reduziu marcadores do processo inflamatório avaliados no escarro induzido e na fração exalada de óxido nítrico. Que seja de nosso conhecimento há apenas dois estudos que avaliaram o efeito do TA na celularidade do escarro induzido em adultos com asma (Mendes et al., 2011 e Scott et al., 2013). Mendes et al. (2011) verificaram uma redução na contagem total de células e na inflamação eosinofílica dos pacientes com asma moderada ou grave. Scott et al. (2013) também observaram uma redução da inflamação eosinofílica e neutrofílica em indivíduos asmáticos obesos, após um programa de treinamento físico associado à dieta. Em nosso estudo, não observamos alteração na celularidade do escarro induzido quando avaliamos todos os pacientes, entretanto, ao avaliarmos os pacientes que tinham maior inflamação (eosinófilos >3%) verificamos que o TA reduziu a porcentagem de eosinófilos apenas nos pacientes do GT. Uma possível explicação para a diferença entre os nossos resultados e os obtidos por Mendes et al. (2011) seja decorrente do maior nível de eosinófilos observado no estudo de Mendes quando comparado aos nossos

(respectivamente, 14,4% vs. 10,2% de eosinófilos). Porém, vistos conjuntamente, entendemos que os nossos resultados são similares ao de Mendes et al. (2011) visto que nos dois estudos ocorreram redução da eosinofilia pelo treinamento físico. Além disso, o nosso estudo sugere que o efeito do TA promoveu melhora nos pacientes com maiores níveis de inflamação.

Outra forma de se avaliar a inflamação pulmonar é através da medida de FeNO, considerada um importante biomarcador na avaliação e manejo da asma (ATS, 2011). Existem somente 4 estudos na literatura que avaliaram o efeito do condicionamento físico na FeNO de pacientes com asma (Bonsignore et al., 2008; Moreira et al., 2008; Gonçalves et al., 2008 e Mendes et al., 2011), porém, os resultados controversos. Bonsignore et al., (2008) e Moreira et al (2008) não observaram mudança nos níveis de FeNO em crianças com asma leve submetidas ao programa de TA. Em nosso estudo, apenas os pacientes que tinham níveis elevados de FeNO (>26 ppb) apresentaram redução após 3 meses de TA. As diferenças encontradas nos resultados dos estudos em questão podem ser atribuídas a diversos fatores. Primeiro, diferença na gravidade da asma; segundo, nos níveis basais de FeNO e, terceiro, na idade dos pacientes. Apesar dos nossos pacientes terem asma moderada a grave observamos que eles apresentavam níveis basais menores de FeNO (28 ppb) quando comparado com os estudos de Moreira (48,9 ppb), Bonsignore (30 ppb), Mendes (31,7 ppb) e Gonçalves (35 ppb). Apesar disto, a redução da FeNO pós tratamento observada em nosso estudo (10,3ppb) foi similar aos observados por Mendes (9,4 ppb) e Gonçalves (9,0). Com base nestes resultados, sugerimos que o treinamento físico é capaz de reduzir a inflamação pulmonar em adultos

asmáticos, principalmente naqueles que mantém níveis elevados de inflamação mesmo nos pacientes com tratamento.

Apesar de sabermos que a HRB está associada ao processo inflamatório crônico, os mecanismos que ocasionaram a melhora da HRB pelo treinamento físico em adultos com asma não estão elucidados. Deste modo, embora de maneira especulativa, podemos sugerir que a redução da HRB pelo TA pode estar relacionada à redução do processo inflamatório. Neste sentido, observamos que 60% (13/22) dos pacientes do GT apresentaram redução da inflamação eosinofílica e 55% dos pacientes (12/22) reduziram os níveis de FeNO após o programa de condicionamento físico. Estudos realizados em modelos experimentais de asma têm demonstrado que o treinamento aeróbio pode reduzir o processo inflamatório das vias aéreas e do remodelamento brônquico (Vieira et al, 2007; Silva et al, 2010). Diante do exposto, acreditamos que são necessários novos estudos que investiguem outros mecanismos que possam estar envolvidos no treinamento físico e sua relação com a HRB em pacientes com asma.

5.2 Efeito do treinamento físico aeróbio nos níveis séricos de imunoglobulina E (IgE)

A imunoglobulina E (IgE) desempenha um papel essencial nas reações alérgicas em doenças como a asma. Os níveis séricos de IgE total têm sido associados a vários aspectos da asma como a intensidade do processo inflamatório e a resposta terapêutica em relação ao tratamento (Szefler et al., 2005). Em relação ao efeito do treinamento físico nesta variável, ao longo dos

últimos anos, alguns estudos em modelos experimentais de asma (Pastva et al., 2004; Vieria et al., 2007; Silva et al., 2010) têm demonstrado que o treinamento aeróbio não promove mudança nos níveis de IgE total. Que seja do nosso conhecimento, existe apenas um estudo avaliando o efeito do TA nos níveis de IgE em asmáticos (Moreira et al., 2008) que verificou uma redução nos níveis séricos de IgE total e também nos níveis específicos para ácaros, em crianças com asma alérgica. Entretanto, os autores sugeriram que esta redução nos níveis de IgE total e específica poderia ser devido às alterações climáticas ocorridas durante o desenvolvimento do estudo, já que não houve mudanças nas outras variáveis relacionadas ao processo inflamatório. Em nosso estudo, verificamos que o treinamento físico não promoveu nenhuma alteração na dosagem sérica de IgE total, corroborando a maioria dos resultados existentes na literatura. Vistos conjuntamente, estes dados sugerem que TA não modifica os níveis de IgE.

5.3 Efeito do treinamento físico no controle clínico da asma

O principal objetivo do tratamento da asma é alcançar e manter um bom controle clínico da doença (GINA, 2012) que compreende o controle das limitações atuais (sintomas, uso de medicação de alívio, limitação de atividade física, intensidade de limitação ao fluxo aéreo) e prevenção de riscos futuros (redução de instabilidade clínica, prevenção de exacerbações, perda acelerada da função pulmonar, efeitos adversos ao tratamento clínico). No estudo em questão, foram analisados o controle clínico que engloba as limitações atuais e também as

exacerbações. De acordo com nossos resultados, após o período de intervenção, os pacientes do GT tiveram melhora do controle clínico pelo aumento nos dias livres de sintomas de asma e redução do número de exacerbações. Quando se avalia o controle clínico de todos os pacientes pelos questionários ACT, ACQ-7 e ACQ-6 não observamos melhora clínica. No entanto, ao se avaliar somente os pacientes que apresentavam asma parcialmente controlada ou não controlada (ACQ>0,75) verificamos que os pacientes do GT tiveram melhora do controle clínico utilizando o questionário ACQ-6. Até o presente momento, existem 4 estudos com bom desenho metodológico que avaliaram o efeito do treinamento aeróbio no controle clínico em pacientes com asma (Mendes et al., 2010 e 2011; Dogra et al., 2011 e Turner et al., 2011). Em nosso estudo, verificamos que os pacientes com asma moderada a grave submetidos ao treinamento físico aeróbio apresentaram aumento nos dias livres de sintomas de asma semelhante aos estudos prévios que utilizaram o mesmo diário (Gonçalves et al., 2008; Mendes et al., 2010 e 2011). Ao avaliar o efeito do treinamento físico apenas nos pacientes que tinham asma parcialmente controlada (ACQ>0,75), Dogra et al. (2011) mostraram melhora do controle clínico quando se utilizou o questionário ACQ-6 (ACQ-7 sem a questão referente à prova de função). Entretanto, os autores não observaram melhora clínica ao se utilizar o questionário completo (ACQ-7). Fato também evidenciado por Turner et al (2011) que utilizaram o ACQ-7 e não verificaram mudança no controle clínico em idosos com asma moderada ou grave submetidos ao programa de treinamento físico de 6 semanas. Diante do exposto, nossos dados se assemelham aos observados no estudo de Dogra et al., (2011) mostrando que os pacientes do GT com asma parcialmente controlada quando avaliado pelo ACQ-6 tiveram melhora do controle clínico e

isto pode ser explicado de acordo com estudos na literatura que verificaram que o treinamento físico não altera a função pulmonar (Ram et al., 2009; Chandratilleke et al., 2012) e, portanto, a inclusão da questão do ACQ-7 referente ao VEF_1 atenuaria os resultados.

A prevenção das exacerbações constitui um componente de extrema importância para o estabelecimento do controle ideal da asma (GINA, 2012). As exacerbações são eventos comuns e previsíveis no curso da asma, ocorrendo principalmente em pacientes com maior gravidade da doença, mas também podendo ocorrer em pacientes com asma leve (Pauwels et al., 2003) ou asma bem controlada (Reddel et al., 1999 e 2009). Constituem o evento mais temido pelos pacientes e estão associadas a grande morbidade e a mortalidade. A frequência de exacerbação deve ser analisada como parte integrante do acompanhamento clínico do paciente. Existem poucas evidências sobre o papel da atividade física e do treinamento físico na prevenção das exacerbações. Garcia-Aymerich et al. (2009) demonstrou que a atividade física regular estava associada com um menor risco de exacerbação em mulheres asmáticas. Os resultados deste estudo apoiam a inclusão da atividade física nas diretrizes do manejo da asma, bem como incentivam novas pesquisas que avaliem os efeitos de programas de treinamento físico na evolução clínica desta doença. Dessa forma, um estudo realizado por Mendes et al. (2010) verificou que pacientes com asma moderada ou grave submetidos ao programa de condicionamento físico aeróbio tiveram redução das exacerbações e visitas a serviços de emergência. Nossos resultados corroboram com os dados relatados pela literatura, demonstrando a importância do exercício físico regular como tratamento adjuvante para redução e/ou prevenção das exacerbações nos pacientes com asma.

5.4 Efeito do treinamento físico nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida

Após três meses de intervenção, somente os pacientes do GT apresentaram melhora nos domínios relacionados à limitação de atividade física, função emocional e em relação ao escore total do questionário de qualidade de vida (AQLQ). Porém, não foram observadas mudanças em relação aos domínios sintomas e estímulo ambiental (Tabela 3). Evidências sugerem que o treinamento físico pode ter um efeito positivo nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (FSRQV) em pacientes com asma (Chandratilleke et al.,2012). Existem 4 estudos que avaliaram o efeito do treinamento físico nos FSRQV em adultos com asma. Mendes et al. (2010) realizaram um estudo aleatorizado e controlado em 101 adultos com asma moderada ou grave e verificaram que o TA melhorou a qualidade de vida destes pacientes, além dos níveis de ansiedade e depressão. Gonçalves et al. (2008) tiveram resultados similares ao avaliar 20 pacientes com asma moderada ou grave, utilizando a mesma ferramenta de avaliação que Mendes (questionário de qualidade de vida da Escola Paulista de Medicina). Turner et al. (2011) demonstraram que 35 idosos com asma moderada ou grave apresentaram melhora dos FSRQV após 6 semanas de treinamento aeróbio. Um estudo realizado por Dogra et al. (2011) também evidenciou melhora dos FSRQV nos pacientes com asma parcialmente controlada, após 12 semanas de treinamento físico supervisionado. É importante ressaltar que no presente estudo, usamos o mesmo questionário *Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)* utilizado por Turner e Dogra et al. (2011). Inicialmente, nossos

pacientes apresentaram menor escore na pontuação total do AQLQ (4,6 pontos) quando comparado com os estudos de Turner e Dogra (5,0 em ambos os estudos). Apesar disto, a melhora na qualidade de vida decorrente do treinamento físico em nosso estudo (0,8 pontos) foi semelhante aos resultados obtidos por Turner e Dogra (0,8 pontos em ambos os estudos) e todos são considerados clinicamente significantes (>0,5 ponto) (Juniper et al., 1994). Dessa forma, nossos resultados condizem com os dados descritos na literatura e ressaltam a importância do treinamento físico na melhora dos FSRQV em pacientes asmáticos.

5.5 Efeito do treinamento físico nos níveis de depressão

A asma impacta significativamente a qualidade de vida das pessoas portadoras desta doença e causa limitações físicas, psicológicas e sociais. Neste sentido, estudos relatam que ansiedade e depressão são comuns nos pacientes com asma (Thomas et al., 2011; Scott et al, 2007). Em um estudo realizado por Lavoie et al. (2006) que avaliou 504 adultos com asma, foi observado que tanto a depressão quanto a ansiedade estavam associados a pior qualidade de vida e pior controle da asma. Em nosso estudo observamos que 67,4% (29/43) dos pacientes tinham depressão, sendo que destes 15 pacientes (51,8%) apresentavam níveis moderados a grave de depressão antes do início do tratamento. É interessante notar, que após o período de três meses de treinamento aeróbio apenas os pacientes do GT tiveram melhora dos níveis de depressão em relação aos valores basais. Gonçalves et al. (2008) e

Mendes et al. (2010) avaliaram o efeito do treinamento aeróbio nos aspectos psicossociais de pacientes com asma moderada ou grave e constataram que os pacientes do GT tiveram redução nos níveis de ansiedade e depressão. Nossos resultados corroboram com os dados existentes na literatura e reforçam que o TA pode ser benéfico para aqueles pacientes com maiores níveis de depressão e ansiedade.

5.6 Limitações

No presente estudo, algumas limitações devem ser consideradas. Primeiro, devido à rigidez nos critérios de inclusão, verifica-se uma grande porcentagem de pacientes excluídos (87,5%) o que limita a validade externa dos nossos achados. Por outro lado, isto era importante para a realização do estudo para reduzir a variabilidade das variáveis analisadas. Segundo, não foi possível controlar todos os fatores que podem desencadear a HRB tais como poluição, exposição passiva ao tabagismo, dentre outros, Porém nós controlamos as infecções de vias aéreas e a atopia. Terceiro, a melhora em algumas variáveis (controle clínico, FeNO e eosinófilos) foi observada apenas alguns subgrupos dos pacientes, no entanto, em nossa opinião, esta análise é importante para identificar os pacientes que têm uma melhor resposta ao treinamento físico, especialmente se considerarmos que os nossos pacientes estavam em tratamento médico otimizado de acordo com as diretrizes internacionais (GINA, 2012).

6. CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstram que um programa de condicionamento físico aeróbio reduz a hiperresponsividade brônquica em adultos com asma persistente moderada a grave e induz a redução da inflamação pulmonar, naqueles pacientes com níveis mais elevados de inflamação (eosinófilos >3% e FeNO > 26 ppb). Além disso, melhora o controle clínico nos pacientes com asma parcialmente controlada e não controlada, como também reduz os sintomas e número de exacerbações. Associado a estes resultados, o programa de condicionamento físico também melhora os fatores relacionados à qualidade de vida e dos níveis de depressão destes pacientes. Estes resultados demonstram que o treinamento físico aeróbio tem um efeito anti-inflamatório importante na asma e deve ser sugerido como um tratamento complementar para o manejo destes pacientes.

7. ANEXOS

ANEXO 1

Aprovação da CAPPESQ

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 09/06/2010; **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0121/10**, intitulado: "**O EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NA HIPERRESPONSIVIDADE BRÔNQUICA E NO PROCESSO INFLAMATÓRIO PULMONAR DOS PACIENTES COM ASMA MODERADA**" apresentado pelo Departamento de **CLÍNICA MÉDICA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi Júnior**
Pesquisador (a) Executante: **Andrezza França Pinto Rabelo**

CAPPesq, 09 de Junho de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

ANEXO 2

Termo de consentimento Livre esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO -HCFMUSP

MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO: M □ F □

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO:.....CIDADE .....

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO: M □ F □

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO:.....CIDADE .....

CEP:.....TELEFONE:DDD(.....) .....

II- DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

O Efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica e no processo inflamatório pulmonar dos pacientes com asma moderada.

2. PESQUISADOR: Andrezza França Pinto Rabelo

CARGO/ FUNÇÃO: Fisioterapeuta com estágio no Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE FISIOTERAPIA: N° 64.479-F

UNIDADE DO HC- FMUSP: Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

PESQUISADOR/ ORIENTADOR: Prof. Dr. Pedro Francisco Giavina-Bianchi Júnior

CARGO/FUNÇÃO: Professor Livre Docente e Médico Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Professor Colaborador da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL MEDICINA Nº 70.584

UNIDADE DO HC-FMUSP: Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO □ RISCO MÉDIO □

RISCO BAIXO x RISCO MAIOR □

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

III. REGISTRO DE EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNADO:

1 –Desenho do estudo e objetivo (s)

A asma é uma doença do pulmão que tem um processo inflamatório crônico. Muitos pacientes com esta doença acabam por não participar de nenhum tipo de atividade física por causa da diminuição da capacidade física e também devido aos sintomas da doença. Isto faz com que os pacientes não tenham uma qualidade de vida adequada. No entanto, alguns estudos mostram que a atividade física pode ter efeitos benéficos na inflamação do pulmão e tem sido recomendada como forma de tratamento auxiliar para os pacientes com asma. Por isso o objetivo do nosso trabalho é avaliar os efeitos do treinamento físico na função pulmonar, reatividade dos brônquios e no processo inflamatório da asma, como forma de tratamento complementar, buscando a melhora do quadro respiratório e da qualidade de vida dos pacientes.

2 - Procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

Caso o senhor (a) aceite em participar do nosso estudo, o senhor (a) participará ou de um programa de treinamento de exercícios respiratórios ou de um treinamento físico realizado 2 vezes por semana, durante 60 minutos, por três meses, no Hospital das Clínicas. A seleção para participar dos programas será feita por sorteio, assim, pode ser que o senhor (a) participe ou do programa de exercícios respiratórios, ou de treinamento físico. Depois dos três meses, caso o senhor (a) queira participar do outro programa, poderá participar. Durante a participação nesse estudo, o senhor (a) receberá dinheiro referente ao transporte (ônibus e/ou metrô), ida e volta, para o Hospital das Clínicas, somente nos dias marcados para o treinamento.

Para participar desse estudo o senhor deverá realizar alguns exames antes e após o programa que são necessários:

a) Teste cardiopulmonar de esforço: este teste será feito numa esteira ergométrica e o senhor (a) realizará o exercício nessa esteira até chegar nos valores ideais ou até seu limite de cansaço físico. Durante o teste, o senhor ficará com o nariz tampado e respirará pela boca através de um bocal. Esse exame irá avaliar como o seu coração e pulmão estão funcionado durante o exercício físico.

b) Função Pulmonar: nesse teste o senhor (a) terá que ficar com o nariz tampado e deverá respirar pela boca, através de um bocal ligado a um aparelho chamado espirômetro, que registrará algumas respirações feitas pelo senhor. Desse modo, poderemos registrar suas respirações e avaliar o estado do seu pulmão.

c) Teste de alergia na pele: para identificar se o paciente possui asma alérgica e quais substâncias podem estar envolvidas com sua asma.

d) Coleta de sangue: O senhor precisará retirar (20ml) de sangue para avaliar a produção de um anticorpo chamado IgE que é responsável pela asma alérgica.

e) Escarro Induzido: o senhor (a) receberá uma inalação durante 15 minutos de uma solução salina e depois solicitaremos que cuspa em um recipiente. Dessa forma poderemos analisar a inflamação que tem no pulmão por causa da asma.

f) Oxido Nítrico Exalado :para realizar esse exame o senhor(a) deverá colocar a boca em um aparelho através de um bocal e soprar durante pelo menos 10 segundos. O aparelho dará a quantidade de óxido nítrico (substância que marca a inflamação) exalado pelo seu pulmão e, assim, poderemos avaliar a inflamação do pulmão devido a asma.

g) Teste de provocação do pulmão com histamina: para medir se os brônquios estão mais reativos do que o normal. Nesse teste, que é chamado de broncoprovocação, serão realizadas inalações seguidas que são feitas com a histamina (substância que fecha os brônquios), em quantidades crescentes, seguidas de expiração forçada. Cada paciente reage com uma quantidade diferente, por isso o exame é feito em etapas, começando com uma pequena quantidade. Quando houver a reação, a rapidez com que o ar sai dos pulmões diminuirá. Quando tiver essa queda, o exame será finalizado, e se saberá se o pulmão está muito reativo.

h) Avaliar a sua qualidade de vida, como estão os seus níveis de ansiedade e depressão, o controle clínico e a gravidade da asma. Para isto, faremos algumas perguntas ao (a) senhor (a) utilizando 6 questionários diferentes no início e no fim do programa de treinamento.

i) Avaliação da obesidade: Para isto será feito uma medida do peso, altura e composição corporal que quantifica a massa de músculo, gordura e volume de líquidos corporais.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

- Teste de alergia na pele: serão colocadas gotas de extratos e dos controles na parte interna do braço, e perfuramos com uma pequena lanceta, para o extrato entrar em contato com a pele. Após 15 minutos, avalia-se o resultado. Se positivo, uma elevação avermelhada aparecerá no local do extrato para o qual o paciente é alérgico.

- Coleta de sangue: será realizada com agulha e seringa, em veia da parte interna do braço.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3.

Durante a realização do teste de esforço cardiopulmonar e exercício na esteira o(a) senhor(a) poderá sentir falta de ar e cansaço, mas que melhora em alguns minutos. Apenas uma em cada 100.000 pessoas podem apresentar complicações durante o teste. O (a) senhor (a) poderá sentir falta de ar durante a realização do teste de função pulmonar e durante o teste de escarro induzido por solução hipertônica, porém caso precise o senhor (a) poderá utilizar a medicação de alívio. Não existem riscos esperados na realização do teste do óxido nítrico exalado. O teste de alergia na pele poderá desencadear leve desconforto e coceira no local, que geralmente é passageira. A coleta de sangue poderá haver desconforto do furo da agulha, e, em

alguns casos, pode ocorrer inchaço ou dor no local da picada. O teste de provocação do pulmão com histamina poderá desencadear falta de ar, com ou sem chiado. Sabe-se que esse teste promove uma reação com diminuição calibre dos brônquios, com agravamento do desconforto respiratório podendo levar a óbito embora saibamos que esse fato é extremamente raro de acontecer. Como o médico estará junto do paciente durante todo o transcorrer do exame, ele logo será tratado e isso será feito através de inalações de broncodilatador e corticóide inalatório caso seja necessário.

5- Benefícios para o participante

O senhor (a) será submetido (a) a um programa de exercícios com o objetivo de reduzir os sintomas da asma, melhorar o pulmão, contribuir para a melhora significativa de sua qualidade de vida e melhorar seu condicionamento físico.

6- Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o individuo

A maior vantagem deste estudo será tentar estudar se o exercício físico aeróbio interfere beneficamente no processo inflamatório do pulmão e na reatividade dos brônquios dos pacientes com asma moderada. Não há tratamento que substitua os exercícios físicos.

IV-ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Nesta pesquisa o senhor (a):

Serão dadas a qualquer tempo, informações sobre todo os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer quaisquer dúvidas.

Em caso de dúvida ou informações sobre a pesquisa, favor entrar em contato com Andrezza França Pinto Rabelo pelo telefone 30696098.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

1. O paciente poderá retirar seu consentimento sobre a pesquisa a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo. Ou seja, caso o senhor não queira continuar participando do estudo, terá total liberdade de desistir do mesmo a qualquer momento, sem prejuízo do seu acompanhamento médico.

2. Haverá direito de confidencialidade, sigilo e privacidade sobre as informações e resultados do exame. Seus dados pessoais e resultados de exames serão guardados em segredo, deixando sua privacidade segura.

3. Haverá assistência no HC- FMUSP, por eventuais danos à saúde, devidos a pesquisa, sendo garantidos cuidados médicos no serviço de Imunologia Clínica e Alergia, caso ocorram problemas de saúde decorrentes da pesquisa.

4. Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

5. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

V- INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPOSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTECORRENCIAS CLINICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

A principal investigadora é Dra. Andrezza França Pinto Rabelo. Contato: Hospital das Clínicas Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155, 8° andar. Prédio dos Ambulatórios – Secretaria de Imunologia e Alergia. Telefones: 3069-6098 / 3069-6225

O orientador é Prof. Dr. Pedro Francisco Giavina-Bianchi Júnior Contato: Hospital das Clínicas Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155, 8° andar. Prédio dos Ambulatórios – Secretaria de Imunologia e Alergia. Telefones: 3069-6098 / 3069-6225

VI- CONSENTIMENTO PÓS - ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Efeito do treinamento físico aeróbio na hiperresponsividade brônquica e no processo inflamatório dos pacientes com asma moderada”.

Eu discuti com a Dra. Andrezza França Pinto Rabelo e Dr. Pedro Francisco Giavina - Bianchi Júnior sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou

prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente Data / / ___

Assinatura do representante legal Data / / ___

Assinatura da testemunha Data / / ___

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Somente para o responsável do projeto

(Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Dra. Andrezza França Pinto Rabelo Data / / ___

Prof. Dr. Pedro Francisco Giavina-Bianchi Júnior Data / / ___

ANEXO 3

Diário de Sintomas de Asma

Pico de fluxo			Tosse		Chiado		Falta de ar		Acordar		Bombinha	
380	370	370		X		X		X		X		X
420	380	400	X			X		X		X		X
440	410	400	X		X			X		X	X	
450	440	430		X		X		X		X		X
440	450	420		X		X		X		X		X
440	440	440	X			X		X		X		X
440	460	440	X			X		X		X		X
450	420	430		X	X			X		X		X
440	410	420		X		X		X		X		X
440	420	430	X			X	X			X	X	
440	410	410		X		X		X		X		X

ANEXO 4

Asthma Control Test (ACT)

Nas últimas quatro semanas:

Q1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?
( ) Nenhuma vez
( ) Poucas vezes
( ) Algumas vezes
( ) Maioria das vezes
( ) Todo o tempo

Q2. Como está o controle da sua asma?

( ) Totalmente descontrolada
( ) Pobremente controlada
( ) Um pouco controlada
( ) Bem controlada
( ) Completamente controlada

Q3. Quantas vezes você teve falta de ar?

( ) De jeito nenhum
( ) Uma ou duas vezes por semana
( ) Três a seis vezes por semana
( ) Uma vez ao dia
( ) Mais que uma vez ao dia

Q4. A asma acordou você à noite ou mais cedo que de costume?

( ) De jeito nenhum
( ) Uma ou duas vezes
( ) Uma vez por semana
( ) Duas ou três noites por semana
( ) Quatro ou mais noites por semana

Q5. Quantas vezes você usou o remédio por inalação para alívio?

( ) De jeito nenhum
( ) Uma vez por semana ou menos
( ) Poucas vezes por semana
( ) Uma ou duas vezes por dia
( ) Três ou mais vezes por dia

ANEXO 5

Asthma Control Questionnaire (ACQ)

1. Em média, durante os últimos sete dias, o quão frequentemente você se acordou por causa de sua asma, durante a noite?

0 Nunca
1 Quase nunca
2 Poucas vezes
3 Várias vezes
4 Muitas vezes
5 Muitíssimas vezes
6 Incapaz de dormir devido a asma

2. Em média, durante os últimos sete dias, o quão ruins foram os seus sintomas da asma, quando você acordou pela manhã?

0 Sem sintomas
1 Sintomas muito leves
2 Sintomas leves
3 Sintomas moderados
4 Sintomas um tanto graves
5 Sintomas graves
6 Sintomas muito graves

3. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quão limitado você tem estado em suas atividades por causa de sua asma?

0 Nada limitado
1 Muito pouco limitado
2 Pouco limitado
3 moderadamente limitado
4 Muito limitado
5 Extremamente limitado
6 Totalmente limitado

4. De um modo geral, durante os últimos sete dias, o quanto de falta de ar você teve por causa de sua asma?

0 Nenhuma
1 Muito pouca
2 Alguma
3 Moderada
4 Bastante
5 Muita
6 Muitíssima

5. De um modo geral, durante os últimos sete dias, quanto tempo você teve chiado?

0 Nunca
1 Quase nunca
2 Pouco tempo
3 Algum tempo
4 Bastante tempo
5 Quase sempre
6 Sempre

6. Em média, durante os últimos sete dias, quantos jatos de broncodilatador de resgate (Sabutamol, Fenoterol, etc) você usou por dia?

(0) Nenhum
(1) 1-2 jatos na maior parte dos dias
(2) 3-4 jatos na maior parte dos dias
(3) 5-8 jatos na maior parte dos dias
(4) 9-12 jatos na maior parte dos dias
(5) 13-16 jatos na maior parte dos dias
(6) Mais de 16 jatos por dia

7. VEF1 pré broncodilatador _____ VEF1 previsto _____ VEF1 % previsto

(0) > 95% do previsto
(1) 95-90% do previsto
(2) 89-80% do previsto
(3) 79-70% do previsto
(4) 69-60% do previsto
(5) 59-50% do previsto
(6) < 50% do previsto

ANEXO 6

Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

Atividades

Gostaríamos que você pensasse de que modo a asma limita sua vida. Estamos interessados nas atividades que você desempenha, mas por causa da asma você se sente limitado/a.

Referimo-nos as atividades que são frequentes e importantes para o seu dia a dia. Deverão também ser atividades que você desempenha regularmente enquanto este estudo durar.

Pense em todas as atividades que desempenhou durante as 2 últimas semanas e em que se sentiu limitado/a pela sua asma.

Segue uma lista de atividades em que alguns asmáticos se sentem limitados e que talvez o/a ajude a identificar as 5 atividades mais importantes em que, nas 2 últimas semanas, se sentiu limitado/a por ter asma.

1. Andar de bicicleta
2. Ir as comprar e transportá-las
3. Dançar
4. Fazer consertos ou reparações em casa
5. Fazer o trabalho doméstico
6. Cuidar do jardim ou quintal
7. Ter de se apressar
8. Fazer ginástica ou correr
9. Rir as gargalhadas
10. Limpar ou esfregar o chão
11. Passar a ferro
12. Brincar com animais
13. Brincar com crianças ou pegá-las ao colo
14. Praticar esportes
15. Andar nos transportes públicos
16. Cantar
17. Manter a vida social normal
18. Ter relações sexuais
20. Falar
21. Subir escada ou a rua correndo
22. Usar o aspirador
23. Visitar amigos ou Família
24. Andar em terreno plano
25. Passear a pé
26. Subir uma escada ou uma rua
27. Fazer trabalhos de carpintaria ou marcenaria
28. Desempenhar atividades ligadas à sua profissão
29. Viajar para regiões com climas diferentes

Por favor, escreva nas linhas seguintes, as 5 atividades mais importantes para você e, conforme as limitações que sentiu durante as 2 últimas semanas, em cada atividade, por ser asmático/a, assinale “X” no quadrado que corresponde à sua opinião.

Até que ponto se sentiu limitado/a. durante as 2 últimas semanas nestas atividades?

	Completamente limitado/a 1	Extremamente limitado/a 2	Muito limitado/a 3	Moderadamente limitado/a 4	Pouco limitado/a 5	Muito pouco limitado/a 6	Nada limitado/a 7
1.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Que grau de Mal-estar ou Aflição sentiu durante as 2 últimas semanas?

	Muitíssimo 1	Muito 2	Bastante 3	Moderado 4	Algum 5	Muito pouco 6	Nenhum 7
6. Que grau de mal estar ou aflição sentiu durante as 2 últimas semanas, por causa de APERTO NO PEITO	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Em geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas:

	Sempre 1	Quase sempre 2	Bastante tempo 3	Algum tempo 4	Pouco tempo 5	Quase nunca 6	Nunca 7
7. Sentiu-se preocupado/a por ter Asma?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8. Sentiu falta de ar por causa da Asma?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9, Teve sintomas de asma por estar exposto/a à fumaça de cigarro?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10. Sentiu chiado ("gatinhos") no peito?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
11. Sentiu que tinha de evitar uma situação ou um ambiente por causa da fumaça de cigarro?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Que grau de mal estar ou aflição sentiu durante as 2 últimas semanas?

	Muitíssimo 1	Muito 2	Bastante 3	Moderado 4	Algum 5	Muito pouco 6	Nenhum 7
12. Que grau de mal-estar ou aflição sentiu durante as 2 últimas semanas, por causa da tosse?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Em geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas:

	Sempre 1	Quase sempre 2	Bastante tempo 3	Algum tempo 4	Pouco tempo 5	Quase nunca 6	Nunca 7
13. Teve um sentimento de frustração, tristeza ou revolta por causa da asma?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
14. Teve uma sensação de peso no peito?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
15. Sentiu-se preocupado/a por ter de usar medicamentos ou "bombinhas" para a asma?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
16. Sentiu necessidade de pigarrear (limpar a garganta)?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
17. Teve sintomas de asma por estar exposto/a ao pó?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
18. Teve dificuldade de expirar ou inspirar o ar por causa da asma?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
19. Sentiu que tinha de evitar uma situação ou um ambiente por causa do pó?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
20. Acordou de manhã com sintomas de asma?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	Sempre 1	Quase sempre 2	Bastante tempo 3	Algum tempo 4	Pouco tempo 5	Quase nunca 6	Nunca 7
21. Teve medo ou receio de não ter a mão a medicação para a asma?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
22.Sentiu-se incomodado/ a por ter dificuldade em respirar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
23. Teve sintomas de asma por causa do tempo do clima ou da poluição do ar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
24. Acordou durante a noite por causa da asma?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
25. Evitou sair, ou saiu menos vezes, por causa do tempo do clima ou da poluição do ar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
26. Teve sintomas de asma por estar exposto/a a cheiros fortes ou perfumes?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
27. Teve medo ou receio de ficar com falta de ar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
28. Sentiu que tinha de evitar uma situação ou um ambiente por causa de cheiros fortes ou perfumes?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
29. Sua asma o/a impediu de dormir bem de noite?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
30. Teve de fazer um grande esforço para conseguir respirar?	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

A maioria não foi desempenhada		Várias não desempenhadas		Muito poucas não desempenhadas		Nenhuma limitação
1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

32. De um modo geral, em relação a todas as coisas que fez durante as 2 últimas semanas, até que ponto se sentiu limitado/a por ter asma?

Completamente limitado/a	Extremamente limitado/a	Muito limitado/a	Moderadamente limitado/a	Pouco limitado/a	Muito pouco limitado/a	Nada limitado/a
1	2	3	4	5	6	7
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

ANEXO 7

Beck Depression Inventory (BDI)

Este questionário consiste de 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas e faça um círculo em volta do número com a afirmação que MELHOR DESCREVE COMO VOCÊ SE SENTE. Se mais do que uma afirmação dentro de uma grupo se aplicar, circule cada uma. Certifique-se de ter lido todas as afirmativas, antes de fazer sua escolha.

1- 0 não me sinto triste
1 sinto-me triste
2 sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disto
3 estou tão triste e infeliz que não posso aguentar

2- 0 não estou particularmente desencorajado quanto ao futuro
1 sinto-me desencorajado quanto ao futuro
2 sinto que não tenho nada pelo que esperar
3 sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas podem melhorar

3- 0 não me sinto fracassado(a)
1 sinto que falhei mais que o indivíduo médio
2 quando olho para trás em minha vida tudo o que vejo é uma série de fracassos
3 sinto que sou um fracasso completo como pessoa

4- 0 tenho satisfação como costumava ter
1 não consigo gostar das coisas de maneira como costumava gostar
2 não consigo sentir mais satisfação com coisa alguma
3 estou insatisfeito ou entediado com tudo

5- 0 não me sinto particularmente culpado
1 sinto-me culpado boa parte do tempo
2 sinto-me culpado a maior parte do tempo
3 sinto-me culpado o tempo todo

6- 0 não sinto que esteja sendo punido
1 sinto que posso estar sendo punido
2 espero ser punido
3 sinto estar sendo punido

7- 0 não me sinto desapontado comigo mesmo
1 sinto-me desapontado comigo mesmo
2 sinto-me aborrecido comigo mesmo
3 eu me odeio

8- 0 não sinto que seja pior que qualquer pessoa
1 critico minhas fraquezas e erros
2 culpo-me o tempo todo por minhas falhas
3 culpo-me por todas as coisas ruins que aconteceram

9- 0 não penso em suicídio
1 tenho pensamentos de me matar mas não os levaria adiante
2 gostaria de me matar
3 eu me mataria se tivesse oportunidade

10- 0 não costumo chorar mais que o habitual
1 choro mais do que costumava fazer
2 atualmente choro o tempo todo
3 eu costumava conseguir chorara, mas não consigo mesmo que queira

11- 0 Não sou mais irritado agora que já fui
1 fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava
2 atualmente sinto-me irritado o tempo todo
3 Absolutamente não me irrito com as coisas que costumavam a irritar-me

12- 0 não perdi o interesse nas outras pessoas
1 interesso-me menos do que costumava
2 perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas
3 perdi todo o interesse nas outras pessoas

13- 0 tomo decisões quase tão bem como em outra época
1 adio minhas decisões mais do que costumava
2 tenho maior dificuldade em tomar decisões
3 não consigo mais tomar decisões

14- 0 não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser
1 preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos
2 sinto que há mudanças permanentes em minha aparência
3 considero-me feio

15- 0 consigo trabalhar tão bem quanto antes
1 preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa
2 tenho que me esforçar muito até começar a fazer qualquer coisa
3 não consigo fazer nenhum trabalho

16- 0 durmo tão bem quanto de hábito
1 não durmo tão bem como antes.
2 acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir
3 acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir

17- 0 não fico mais cansado do que de hábito
1 fico cansado com mais facilidade do que costumava
2 sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa
3 estou cansado demais para fazer qualquer coisa

18- 0 meu apetite não está pior do que de hábito
1 meu apetite não está tão bom quanto costumava ser
2 meu apetite está muito pior agora
3 não tenho mais nenhum apetite

19- 0 não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente
1 perdi mais de 2,5 Kg
2 perdi mais de 5,0 Kg
3 perdi mais de 7,5 kg
Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos Sim ( ) Não( )

20- 0 não me preocupo mais do que o de hábito com minha saúde
1 preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições, ou perturbações no estomago ou prisão de ventre
2 estou preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa
3 estive tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa

21- 0 não tenho observado mudança recente em meu interesse sexual
1 estou menos interessado por sexo do que costumava
2 estou bem menos interessado por sexo que costumava
3 perdi completamente o interesse por sexo

Anexo 8

Aprovação da Mudança de Título – CAPPESQ

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0121/10

Título: "EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NA HIPERRESPONSIVIDADE BRÔNQUICA E NO PROCESSO INFLAMATÓRIO PULMONAR DE PACIENTES COM ASMA MODERADA A GRAVE"

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi Júnior

Pesquisador Executante: Andrezza França Pinto Rabelo

Disciplina: Imunologia Clínica e Alergia

Departamento: CLÍNICA MÉDICA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 12/03/2014, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 03.02.14 - Solicitação de mudança de título de "O EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NA HIPERRESPONSIVIDADE BRÔNQUICA E NO PROCESSO INFLAMATÓRIO PULMONAR DOS PACIENTES COM ASMA MODERADA" para "EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO NA HIPERRESPONSIVIDADE BRÔNQUICA E NO PROCESSO INFLAMATÓRIO PULMONAR DE PACIENTES COM ASMA MODERADA A GRAVE."

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)**apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

CAPPesq, 12 de Março de 2014

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

8. REFERÊNCIAS

Anderson SD. Provocative challenges to help diagnose and monitor asthma: exercise, methacholine, adenosine, and mannitol. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(1):39-45.

Andreacci JL, LeMura LM, Cohen SL. The effects of frequency of encouragement on performance during maximal exercise testing. *J Sports Sci*. 2002;20:345-52.

Arandelovic M, Stankovic I, Nikolic M. Swimming and persons with mild persistent asthma. *Scientific World Journal.* 2007;7:1182–8.

ATS/ERS. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:309- 29.

ATS/ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-30.

American Thoracic Society – European Respiratory Society. ATS/ERS Task force: standardisation of lung function Testing*. Eur Respir J*. 2005;26(12):319-38.

Blease K, Lukacs NW, Hogaboan CM, Kunnel SL. Chemokines and their role in airway hyperreactivy. *Respir Res*. 2000; 1: 54-61.

Bonsignore MR, La Grutta S, Cibella F, Scichilone N, Cuttitta G, Interrante A, Marchese M, Veca M, Virzi' M, Bonanno A, Profita M, Morici G. Effects of exercise training and montelukast in children with mild asthma. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(3):405-12.

Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.

Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010;138(2 S):4S-10S.

Brannan JD. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010: 138(2 S):11S-17S.

Brannan JD, Lougheed MD. Airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms,clinical significance, and treatment. *Front Physiol*. 2012;10 (3):460.

Brasholt M, Baty F, Bisgaard H. Physical activity in young children is reduced with increasing bronchial responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1007-12.

Cai Y, Carty K, Henry RI, Gibson PG. Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with heatlhy children. *Eur Respir J*. 1998;11:848-53.

Chandratilleke MG, Carson KV, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD001116.

Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013: CD001116.

Cochrane LM, Clark CJ. Benefits and problems of a physical training program for asthmatic patients. *Thorax*.1990; 45:345-51.

Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*.2010;138(2S):18S-24S.

Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(3):551-9.

Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, et al. Asthma in latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy.* 2009;64:5-17.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma. J Bras de Pneumol. 2012; 38 (1 S): S1-S46.

Dogra S, Kuk JL, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *Eur Respir J.* 2011;37(2):318-23.

Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2013; 43(11):1157-70

Emtner M, Herala M, Stalenheim G. High – Intensity physical training in adults in asthma: a 10-week rehabilitation program. *Chest.*1996;vol.109:p.323-30.

Fahy JA, Liu J, Wong H, Boushey HA. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1126-31.

Fanelli A, Cabral ALB, Neder JA, Martins MA, Carvalho CRF. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1474-80.

Fixman ED, Stewartand A, Martin JG. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma*. Eur Respir J*. 2007; 29: 379–89.

Fuccio MB, Nery LE, Malaguti C, Taguchi S, Corso SD, Neder J. Clinical role of rapid-incremental tests in the evaluation of exercise–induced bronchoconstriction. Chest. 2005;128: 2435-442.

Gaskill SE, Ruby BC, Walker AJ, Sanchez OA, Serfass RC, Leon AS. Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(11):1841-8.

Garcia-Aymerich J, Varraso R, Antó JM, Camargo CA Jr. Prospective Study of Physical activity and risk of asthma exacerbations in older women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(11):999-1003.

Giavina-Bianchi P. Anafilaxia in: Paes Júnior J. Diagnóstico e terapêutica das urgências médicas. São Paulo. Roca. 2003; p.174-9.

Giavina-Bianchi P, Abdallah KA, Anafilaxia in: Lopes AC. Diagnóstico e tratamento. Sociedade de Clínica Médica. São Paulo. Manole. 2005;.v.1: p.405-8.

Giavina- Bianchi P, Agondi R. Asma in: Lopes AC. Diagnóstico e tratamento. São Paulo: Manole. 2005;v.1:279-85.

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, Md.: National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute of Health, 2012.

Gomieiro LT, Nascimento A, Tanno LK, Agondi R, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Respiratory exercise program for elderly individuals with asthma. *Clinics*. 2011; vol66;1163-69.

Gonçalves RC, Nunes MDPT, Cukier A, et al. Efeito de um programa de condicionamento físico aeróbico nos aspectos psicossociais, na qualidade de vida, nos sintomas e no óxido nítrico exalado de portadores de asma persistente moderado ou grave. *Rev Bras Fisioter*. 2008;12:127-35.

Grootendorst DC, Rabe KF. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1:77-87.

Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho AHG, Tung TC & Artes R (1999). Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *Journall of Clinical Psychol.*55: 553-562.

Inman MD, Hamilton Al, Kerstjens HAM, Watson RM, O'Byrne PM. The utility of methacholine airway responsiveness measurements in evaluating anti-asthma drugs. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:342-8.

Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, and the Goal Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the asthma control questionnaire. *Respir Med*.2006; 100:616–21.

Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, et al. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. J Clin Epidemiol. 1994;47:81-7.

Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999; v.14: 902–07.

Juniper EF. Health-related quality of life in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 1999;5(2):105-10.

Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005; 99: 553–58.

Karila C, Blic J, Waernessyckle S, Benoist MR, Scheinmann P. Cardiopulmonar exercise testing in children. An individualized protocol for workload increase. *Chest.* 2001; 120(1): 81-87.

Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* 2006;130(4):1039-47.

Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34 (10):756-63.

Leung DYM, Nelson HS,Szefler SJ, Busse WW. Analyzing asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*.2004; 113:1-2.

Manocha R, Marks GB, Kenchington P et al. Sahaja yoga in the management of moderate to severe asthma: A randomized controlled trial. *Thorax.* 57: 2002;110-115.

Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, Carvalho CR. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(2):197-203.

Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, Carvalho CR. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;138(2):331-7.

Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de informática do SUS [on-line]. Brasília: DATASUS [citado 25 Jan 2012]. Morbidade hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def.

Miranda C, Busacker A, Baltazar S, Trudeau J, Wenzel S. Distinguishing severe asthma phenotypes: Role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*.2004;113:101-8.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trial. *BMJ.* 2010;340:c869.

Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, Mota J, Santos P, Rytila P, Castel-Branco MG. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1570-5.

Muotri, Ricardo W. and Bernik, Marcio A.Panic disorder and exercise avoidance. *Rev. Bras. Psiquiatr.*[online]. 2014; vol.36, n.1: 68-75.

Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax.*1999; 54(3):202-6.

O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy.* 2009; 39:181-92.

Pakhale S, Luks V, Burkett A, Turner L. Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2013;13:38.

Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:37–42.

Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Atkinson TP, Schwiebert LM. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. *J Immunol*. 2004;172(7):4520-6.

Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV,Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM, and Start Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003;361:1071-76.

Pedersen BK, Toft AD. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med*. 2000;34(4):246-51.

Pereira CAC, Neder JA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT): Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol.* 2002; 28(3):S1-S238.

Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Hargreave FE, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. *Eur Respir J.* 1996; 9(6):1174-80.

Ram FSF, Robinson SM, Black PN, et al. Physical training for asthma (Cochrane Review). In*: The Cochrane Library*. Issue 1, 2009.

Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A.Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;353:364-69. [Published erratum appears in Lancet 1999;353:758].

Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, Kerstjens HA, Lazarus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Sullivan SD, Szefler SJ, Thomas MD, Wenzel SE, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-99.

Rees J, Kanabar D. *ABC of asthma*. 5th ed. Oxford: *Blackwell Publishing*. 2006. 77 p.

Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):159-66.

Rubin AS, Pereira CAC, Neder JA, Fitterman J, Pizzichini MMM. Hiperresponsividade brônquica. *J Bras Pneumol.*2002; Vol. 28 (3S):S101-S21.

Satta A. Exercise trainig in asthma. *J Sports Med Phys Fitness.* 2000;40(4):277-83.

Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;24(4):719-23.

Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, et al. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. *Thorax.* 2007;62:403–10.

Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:231-37.

Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, Wood LG. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):36-49.

Scott K, Von Korff M, Ormel J, *et al*. Mental disorder among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007;29:123-33.

Silva RA, Vieira RP, Duarte ACS, Lopes FDTQS, Perini A, Mauad T, Martins MA, Carvalho CRF. Aerobic training reverses airway inflammation and remodeling in asthma murine model. *Eur Respir J*. 2010;35(5):994-1002.

Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ.* 2009: 181 (9); 181-190.

Szefler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC,Zeiger RS, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2):233-42.

Tang M LK, Wilson J W, Stewart AG, Royce S G. Airway remodelling in asthma: Current understanding and implications for future therapies. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006;112: 474–88.

Tarlo,S.M., Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work –related asthma. American College of Chest Physicians Consensus Statement.*Chest.*2008;134:1S-41S.

Thomas M, Bruton A, Moffat M, Cleland J. Asthma and psychological dysfunction. Prim Care Respir J. 2011; 20(3):250-6.

Turner S, Eastwood P, Cook A. Jenkins S. Improvements in symptoms and quality of life following exercise training in older adults with moderate/severe persistent asthma. *Respiration.* 2011;81(4):302-10.

Vieira RP, Claudino RC, Duarte ACS, Santos ABG, Perini A, Faria Neto HCC, Mauad T, Martins MA, Dolhnikoff M, Carvalho CR. Aerobic exercise decreases chronic allergic lung inflammation and airway remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):871-7.

Villa F, Castro AP, Pastorino AC, Santarém JM, Martins MA, Jacob CM, Carvalho CR. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. Arch Dis Child. 2011;96(6):554-9.