Renata Cléia Claudino Barbosa

**Respostas cardiopulmonares e metabólicas do teste do degrau
incremental modificado em indivíduos com asma**

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo
Fernandes de Carvalho

SÃO PAULO

2019

Renata Cléia Claudino Barbosa

**Respostas cardiopulmonares e metabólicas do teste do degrau
incremental modificado em indivíduos com asma**

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo
Fernandes de Carvalho

SÃO PAULO

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Barbosa, Renata Cléia Claudino

Respostas cardiopulmonares e metabólicas do teste
do degrau incremental modificado em indivíduos com
asma / Renata Cléia Claudino Barbosa. -- São Paulo,
2019.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho.

Descritores: 1.Asma 2.Avaliação da capacidade de
trabalho 3.Teste de esforço 4.Consumo de oxigênio
5.Fenótipo 6.Doença pulmonar

USP/FM/DBD-098/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esta tese aos meus Pais Luiz Claudino (In Memoriam) e Maria de Lourdes pelo esforço diário que desempenharam para me proporcionarem este momento. Aos meus irmãos (Marcus, Maurícius e Roberta), cunhados (as) (Max, Cátia e Cleide), sobrinhos (as) (Luiz Otávio, Cecília, Luany, Carolina e Lilian) e minha querida prima Zenilde.

Por muitas vezes eu me senti como uma pessoa azarada diante das diversidades e obstáculos da minha vida acadêmica. Observo o quanto a minha leitura dependia do meu amadurecimento e atualmente consigo enxergar o quanto eu tenho e tive sorte. Uma vez, meu amado Pai me disse que me proporcionaria algo que ninguém conseguiria roubar: o aprendizado.

Sou privilegiada por ter esta família MÁGICA que é composta por pessoas tão diferentes, mas que se amam incondicionalmente. Com cada um aprendi sobre aspectos importantes da vida como: otimismo, humildade, dignidade, honra, responsabilidade, admiração, compaixão, cumplicidade, resiliência, determinação e união.

Vocês são a prova de que nunca tive azar...muito pelo ao contrário. É por conta de vocês que Eu não tenho dúvidas de que Deus existe!!!

Amo vocês!!!

Agradecimientos

*A Deus que me deu condições de recomeçar com força, coragem e fé.
Àqueles que direta ou indiretamente me ajudaram a concluir este desafio.*

Ao querido Prof. Celso R F Carvalho pela oportunidade de aprendizado, compreensão e acolhimento acerca de todos os acontecimentos inesperados que ocorreram nesta longa jornada. Pela enorme paciência, generosidade, carinho e persistência para o desenvolvimento do meu amadurecimento pessoal e acadêmico. Obrigada pela disposição em ajudar em todos os momentos (sábados, domingos, feriados, férias....). Graças a você eu tive a oportunidade de viver esta experiência inesquecível.

Ao querido Prof. Henrique, pelas insistentes e incansáveis palavras de incentivo. Obrigada por me retirar do abismo, pela disponibilidade em ajudar sempre e principalmente, pelo acolhimento desde o primeiro contato.

Às Prof^{as} Adriana Lunardi e Patrícia Penachione pela indicação para iniciar esta jornada com o Prof. Celso Carvalho. Serei eternamente grata.

Ao grupo LIFFE (Laboratório de Investigação em Fisioterapia e Fisiologia do Exercício, em especial Paty Freitas, Adri, Rafa, Aline (s)

Simone, Ronaldo, Cibis, Palmira, Marília e Gerson pelas contribuições, críticas e aprendizado que contribuíram muito para o meu desenvolvimento pessoal e acadêmico

A todos os colegas e docentes do Centro Universitário São Camilo por favorecer um ambiente amistoso e prazeroso nesta instituição que me orgulho todos os dias de trabalhar.

Às amigas “atletas” pelos momentos de descontração e acolhimento nos momentos difíceis.

Às amigas Jeanette Lucato e Patrícia Salerno pela convivência, cumplicidade e amizade. Sou muita grata por ter vocês na minha vida. Obrigada pelo suporte em todos os momentos sem exceção.

Aos meus queridos pacientes e seus familiares pela disponibilidade em contribuir pelo projeto e por me ensinarem o real significado de empatia.

Aos Prof.s Drs.(a) Rafael Stelmach, Alberto Cukier, Regina Maria de Carvalho Pinto, Frederico Fernandes pelo auxílio na triagem dos pacientes e colaboração para estruturar e executar esse projeto.

Ao Dr. João Marcos pelo auxílio nos exames de função pulmonar e disponibilidade em ajudar na interpretação das variáveis do teste de esforço cardiopulmonar.

Agradeço também à Prof.^a Simone Dal Corso por aceitar colaborar com o nosso projeto, pela atenção e cuidado no momento das correções. Tenho enorme admiração por você.

Finalmente, agradeço a toda equipe do ECG -HC pelo apoio na realização dos testes de esforço cardiopulmonar e do teste do degrau. Em especial, agradeço à Marlene Silveira, pela solicitude e dedicação para que os testes fossem realizados.

Epígrafe

*“O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas
sim pelas dificuldades que superou no caminho.”*

Abraham Lincoln

Normatização adotada

Esta 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. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise 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, Símbolos e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1. Introdução

1.1 Asma.....	2
1.2 Capacidade Física na Asma.....	4
1.3 Avaliação da Capacidade Física na Asma.....	6
1.4 Hipótese.....	9

2. 10

3. Métodos

3.1	13
3.2 Delineamento do Estudo.....	13
3.3 Aleatorização dos testes.....	15
3.4 Métodos de Avaliação.....	
3.4.1 Dados Antropométricos.....	16
3.4.2 Função Pulmonar.....	16
3.4.3 Testes para Avaliação da Capacidade Física.....	16
3.5 Controle Clínico da Asma.....	19
3.6 Análise Estatística.....	20

4. Resultados

4.1	23
4.2 Comparação do desempenho entre o TECP e o melhor TDIM....	26
Reprodutibilidade	do 34

5. Discussão..... 38

6. Conclusão..... 45

7. Referências..... 46

Anexos

Apêndices

Listas

Lista de Figuras

Figura 1. Delineamento do estudo.....	15
Figura 2. Diagrama da seleção dos participantes.....	24
Figura 3. Comparação entre o VO_2 pico do melhor Teste do Degrau Modificado e o Teste de Exercício Cardiopulmonar envolvendo todos os participantes do estudo.....	28
Figura 4. Correlação entre o VO_2 pico do melhor Teste do Degrau Modificado e o Teste de Exercício Cardiopulmonar análise com todos os indivíduos com asma.....	29
Figura 5. Correlação entre VO_2 pico do melhor Teste do Degrau Modificado e o Teste de Exercício Cardiopulmonar nos indivíduos eutróficos com asma.....	30
Figura 6. Comparação entre VO_2 pico do melhor Teste do Degrau Modificado e o Teste de Exercício Cardiopulmonar nos indivíduos eutróficos com asma.....	30
Figura 7. Correlação entre o VO_2 pico do melhor Teste do Degrau Modificado e o Teste de Exercício Cardiopulmonar nos indivíduos com sobrepeso com asma.....	31
Figura 8. Comparação entre o VO_2 pico do melhor Teste do Degrau Modificado e o Teste de Exercício Cardiopulmonar nos indivíduos com sobrepeso com asma.....	32
Figura 9. Correlação entre VO_2 pico do melhor Teste do Degrau Modificado e o Teste de Exercício Cardiopulmonar nos indivíduos obesos com asma.....	33

Figura 10. Comparação entre o VO_2pico do melhor Teste do Degrau Modificado e o Teste de Exercício Cardiopulmonar nos indivíduos obesos com asma.....	33
Figura 11. Correlação entre VO_2pico do TDIM-1 e o TDIM-2 envolvendo todos os participantes do estudo.....	36
Figura 12. Comparação entre o VO_2pico do TDIM-1 e o TDIM-2 envolvendo todos os participantes do estudo.....	36

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características antropométricas e clínicas em indivíduos com asma moderada à grave.....	25
Tabela 2. Comparação do desempenho entre o TECP e o m–TDIM em indivíduos com asma moderada à grave.....	27
Tabela 3. Comparação entre o TDIM-1 e o TDIM-2.....	35
Tabela 4. Coeficiente de correlação intraclassa do TDIM.....	37

Lista de Abreviaturas

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AVDs	Atividades de Vida Diária
BIE	Broncoespasmo Induzido pelo Exercício
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclass
CVF	Capacidade Vital Forçada
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EA	Eutróficos com Asma
FC	Frequência Cardíaca
FEF _{25-75%}	Fluxo Expiratório Forçado 25-75%
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IL	Interleucinas
IMC	Índice de Massa Corpórea
m – TDIM	Melhor Teste do Degrau Incremental Modificado
OA	Obeso com asma
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
RER	Coeficiente Respiratório do inglês, <i>respiratory exchange ratio</i>
SA	Sobrepeso com Asma
SpO ₂	Saturação Periférica do Oxigênio

TC6min	Teste de Caminhada dos Seis Minutos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TD	Teste do Degrau
TDC	Teste do Degrau de Chester
TDIM	Teste do Degrau Incremental Modificado
TECP	Teste de Exercício Cardiopulmonar
Th2	Linfócitos tipo <i>helper 2</i>
TIMC	Teste Incremental da Marcha Controlada
TTT	Tempo Total de Teste
VCO ₂	Produção de Dióxido de Carbono
VE	Volume Minuto
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VO ₂ máx	Consumo Máximo de Oxigênio
VO ₂ pico	Consumo de Oxigênio no pico do exercício
VVM	Ventilação Voluntária Máxima

Lista de Símbolos

Bpm	Batimento por minuto
Cm	Centímetro
=	Igual
Kg	Kilograma
L	Litros
>	Maior
≥	Maior ou igual
±	Mais ou menos
<	Menor
≤	Menor ou igual
m	Metro
m ²	Metro elevado ao quadrado
ml	Mililitro
min	Minuto
mmHg	Milímetro de mercúrio
O ₂	Oxigênio
%	Porcentagem

Lista de Siglas

OMS	Organização Mundial de Saúde
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HC	Hospital das Clínicas

Resumo

Barbosa RCC. *Respostas cardiopulmonares e metabólicas do teste do degrau incremental modificado em indivíduos com asma* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) (ou teste ergoespirométrico) é considerado o padrão-ouro para avaliação da potência aeróbia, contudo este teste demanda equipamentos sofisticados e profissionais especializados. O interesse pelo teste do degrau para avaliação da capacidade física em indivíduos com doenças pulmonares crônicas cresceu nos últimos anos devido à sua portabilidade. Entretanto, o uso do teste do degrau incremental (TDIM) para avaliação da capacidade física de indivíduos com asma permanece desconhecido. O objetivo deste estudo foi avaliar as respostas cardiopulmonares e metabólicas durante o TDIM em indivíduos com asma moderada a grave bem como avaliar sua reprodutibilidade nesta população. Cinquenta e quatro indivíduos com asma moderada a grave foram submetidos ao TECP e a dois TDIM em ordem aleatorizada. Os testes foram realizados em 2 dias não consecutivos com intervalo mínimo de 48 horas. No primeiro dia, os indivíduos realizaram avaliação do controle clínico da asma pelo *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) e o teste TECP ou os 2 TDIM, de acordo com a aleatorização. Na segunda visita, os indivíduos foram submetidos aos 2 TDIM ou ao TECP de acordo com a aleatorização. Os dados dos pacientes foram analisados em subgrupos de acordo com o índice de massa corpórea (IMC) e divididos em eutróficos, sobrepeso e obesos. O desempenho no melhor TDIM (m-TDIM) foi comparado à resposta do TECP. Os valores de consumo de

oxigênio no pico do exercício ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) obtidos no m-TDIM foram inferiores ao TECP (2.042 ± 494 ; 1.749 ± 434 ml/min, média $\pm$ DP, respectivamente; $p=0,01$). Os limites de concordância do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ entre o m-TDIM e TECP variaram de -786 a 201 ml/min. Não foi observada diferença nos indivíduos eutróficos com asma (EA) na maioria das variáveis analisadas, exceto no coeficiente respiratório (RER). Por outro lado, foi verificado que a maioria das variáveis obtidas no TDIM foram inferiores nos indivíduos com sobrepeso e obeso comparado ao TECP. Apesar dos valores inferiores observados no m-TDIM quando comparado ao TECP na análise com todos os indivíduos, o TDIM se mostrou reprodutível e apresentou um excelente coeficiente de correlação intraclass para o número de degraus ($0,88[0,79 - 0,93]$), o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ ($0,93[0,88 - 0,96]$) e a frequência cardíaca máxima ($0,86 [0,76 - 0,92]$). Os nossos resultados mostram que o TDIM induz a uma menor resposta do VO_2 pico quando comparado ao TECP em indivíduos com asma moderada a grave independente do IMC. Contudo, o TDIM foi bem tolerado e reprodutível nesta população.

Descritores: Asma; Avaliação da capacidade de trabalho; Teste de esforço; Consumo de oxigênio; Fenótipo; Doença pulmonar.

Summary

Barbosa RCC. *Cardiopulmonary and metabolic responses of incremental step test evaluate maximal exercise capacity in subjects with asthma* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

The cardiopulmonary exercise test (CPET) is the gold standard to measure aerobic fitness; however, CPET is expensive and requires specialized equipment and a qualified operator. There is a growing interest in using step tests to assess exercise capacity in subjects with chronic lung diseases due to its portability. However, the use of modified incremental step test (MIST) to evaluate exercise capacity in subjects with asthma remains unknown. This study aims to evaluate cardiopulmonary and metabolic responses during MIST in adults with moderate to severe asthma. In addition, we investigated the reliability of the MIST in this population. Fifty-four adults with asthma performed a CPET and two MIST with pulmonary gas analysis on two separate days in a randomized order. The tests were performed in 2 non-consecutive days with a minimum interval of 48 hours. On the first day was evaluated the clinical control of asthma by the Asthma Control Questionnaire (ACQ) and the TECP or 2 TDIM, according to the randomization. At the second visit, the subjects were submitted to 2 TDIM or TECP according to the randomization. The subjects were allocated according to BMI (body mass index) in eutrophic, overweight and obese. The best MIST (b-MIST) was considered at the peak of the exercise for comparison with CPET. There was a difference in peak oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) assessed by the CPET and the b-MIST ($2,042 \pm 494$; $1,749 \pm 434$ ml/min, mean $\pm$ SD, respectively; $p=0.01$). The limits of agreement for $\text{VO}_{2\text{peak}}$ between the CEPT and the b-MIST with ranged from -786 to 201ml/min. MIST

was reproducible and presented an excellent intraclass correlation coefficient (CCI [95% confidence interval]) for the number of steps (0.88[0.79 - 0.93]), VO_2 (0.93[0.88 - 0.96]) and maximal heart rate (0.86 [0.76 - 0.92]). The MIST elicits a lower $\text{VO}_{2\text{peak}}$ than the CPET in subjects with moderate to severe asthma regardless the BMI. However, the MIST is well tolerated and reproducible in this population.

KEYWORDS: Asthma; Work Capacity Evaluation; Exercise test; Oxygen consumption; Phenotype; Lung disease.

1. Introdução

1.1 Asma

A asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas acompanhada de sintomas respiratórios, como sibilos, falta de ar, aperto no peito e tosse, que variam com o tempo e intensidade, associada à limitação variável do fluxo aéreo expiratório. Os sintomas são frequentemente desencadeados por fatores como exercícios, exposição a alérgenos e irritantes, mudanças climáticas e infecções respiratórias (GINA, 2018).

Nas últimas décadas, a prevalência e a incidência da asma aumentaram em todo o mundo, não somente devido à condição genética, mas, principalmente, devido ao amplo número de fatores de risco ambientais, muitos dos quais relacionados ao "estilo de vida moderno" (Nunes et al., 2017). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a asma é um problema mundial que acomete, atualmente, cerca de 300 milhões de pessoas com projeção de aumento para 400 milhões até 2025 (Pawankar, 2014).

A prevalência global da asma considerando a avaliação dos sintomas por meio de instrumentos padronizados varia de 1 a 16% em diferentes países (Lai et al., 2009) sendo responsável por aproximadamente 346.000 mortes por ano (Lozano et al., 2013). Apesar de ser mais comum em países desenvolvidos (ocidentalizada), a sua prevalência está cada vez maior nos países em desenvolvimento como o Brasil que a prevalência do diagnóstico clínico de asma é de, aproximadamente, 20%, e a frequência da doença ativa é de 10%,

números não muito diferentes dos encontrados nos países desenvolvidos (Alith et al., 2015).

Em 2013, 2.047 pessoas morreram de asma no Brasil (5 óbitos/dia) com mais de 120.000 hospitalizações por ano. Apesar disso, no período entre 2008 e 2013 foi verificada redução do número absoluto de óbitos e hospitalizações por asma em 10% e 36%, respectivamente (Cardoso et al., 2017). Os custos da asma também são elevados e aumentam proporcionalmente com a gravidade da doença sendo que o custo médio hospitalar anual por indivíduo pode variar entre 135 e 733 dólares (Stirbulov et al., 2016).

A aquisição de maior conhecimento referente à heterogeneidade da asma com diferentes processos de doença subjacentes contribuiu para o estabelecimento de uma classificação mais abrangente que pode ser baseada em seu mecanismo fisiopatológico (endótipo) (Esteban-Gorgojo et al., 2018) ou em um conjunto de características (fenótipo).

A asma é, predominantemente, alérgica e ocorre primeiramente, a sensibilização do indivíduo a algum antígeno que é apresentado inicialmente pelas células dendríticas presentes na mucosa brônquica (Reibman et al., 2003). A interação dessas células com linfócitos T auxiliares (do inglês, *helper*) do tipo 2 (Th2) irá desencadear a produção de citocinas, sobretudo de interleucinas (IL) IL-4, IL-5 e IL-13, que caracterizam uma resposta predominantemente humoral (Broide et al., 2005; Holgate, 2008). Após o processo de sensibilização, subseqüentes exposições alérgicas levam a um

recrutamento de células inflamatórias e ativação e liberação de mediadores, desencadeando novas respostas alérgicas (Holgate, 2008).

De acordo com Wenzel (2012), o índice de massa corpórea (IMC) tem sido considerado uma característica importante nos fenótipos de asma, visto que a associação entre asma e obesidade pode contribuir para uma apresentação mais grave da doença. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a influência da obesidade na asma, tais como fatores genéticos, disfunções durante o desenvolvimento pulmonar, perda da função pulmonar, piora da inflamação pulmonar e sistêmica, aumento do refluxo gastroesofágico e distúrbios respiratórios do sono (Boulet et al., 2007).

1.2 Capacidade Física na Asma

A asma impõe restrições físicas, emocionais e sociais capazes de gerar uma deterioração no bem-estar psicológico e na qualidade de vida, além de dificultar a realização de atividades de vida diária (AVDs) (Baiardini et al., 2006). A inatividade física resulta em quadros progressivos de dispneia a esforços cada vez menores, ocasionando aumento progressivo das limitações para a realização das AVDs e deterioração da capacidade funcional do paciente (Jardim et al., 2002). Portanto, o treinamento físico é considerado um componente importante do programa de reabilitação pulmonar, recomendado pelos principais consensos internacionais (ATS/ERS, 2013).

Evidências têm demonstrado que o treinamento físico regular promove inúmeros benefícios para o paciente asmático tais como: redução do

broncoespasmo induzido pelo exercício, uso de corticosteroides (Eichenberger et al., 2013), dos sintomas de asma (Mendes et al., 2010 e 2011; Duarte et al., 2017) e da inflamação pulmonar observada tanto pela redução de eosinófilos (Mendes et al., 2011; França – Pinto et al., 2015) como da fração exalada de óxido nítrico (Mendes et al., 2010 e 2011; França-Pinto et al., 2015). Além disto, o treinamento físico melhora os fatores de saúde relacionados à qualidade de vida e ao controle clínico em indivíduos asmáticos obesos (Freitas et al., 2017).

Estes benefícios parecem estar associados ao aumento da capacidade aeróbia máxima avaliada pelo consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$), considerado o padrão-ouro para avaliação da potência aeróbia (Chandratilleke et al., 2012). O $VO_{2máx}$ representa o nível máximo alcançado de metabolismo oxidativo envolvendo grandes grupos musculares avaliados através dos testes de esforço máximo (ATS/ACCP, 2003; Puente-Maestu et al., 2016). Assim, quando indivíduos com doenças respiratórias e cardíacas são submetidos aos testes de esforço cardiopulmonar, o VO_{2pico} é mais comumente utilizado e corresponde ao maior valor de VO_2 obtido no final de um exercício incremental até a exaustão (Balady et. al., 2013).

Diversos estudos em asmáticos utilizaram o $VO_{2máx}$ como variável para determinação da capacidade aeróbia após o treinamento físico (Cochrane, 1990; Varray et al., 1991 e 1995; Van Veldhoven et al., 2001; Counil et al., 2003; Fanelli et al., 2007; Gonçalves et al., 2008; Mendes et al., 2010). Um estudo que foi publicado pelo nosso grupo demonstrou um aumento da

potência aeróbia tanto do limiar anaeróbio quanto do ponto de compensação respiratória após 3 meses de programa de condicionamento físico aeróbio em adultos com asma moderada a grave (Mendes et al., 2011).

1.3 Avaliação da capacidade física

Apesar do teste de exercício cardiopulmonar (TECP), também chamado teste ergoespirométrico, ser considerado o padrão-ouro para avaliação da capacidade física de indivíduos portadores de doenças respiratórias e/ou cardíacas (Palange et al., 2007), este teste apresenta algumas limitações na prática clínica devido ao seu alto custo, à necessidade de profissionais especializados, espaço físico e tempo despendido para a realização dos testes (Ross et al., 2010). Desse modo, os testes de campo têm sido amplamente empregados devido ao seu baixo custo e boa reprodutibilidade bem como por representarem um valor clínico importante para a obtenção da capacidade funcional (De Camargo et al., 2014).

Dentre os testes de campo mais comumente utilizados para a avaliação da capacidade máxima e submáxima ao exercício de indivíduos com doenças cardiopulmonares destacam-se: o teste incremental da marcha controlada (TIMC, do inglês, incremental *shuttle walk test*), o *endurance shuttle walk test*, o teste de caminhada dos seis minutos (TC6min) adaptado a partir do teste de caminhada dos 12 minutos e o teste do degrau (TD).

O TD tem sido considerado uma alternativa reprodutível para avaliação da capacidade máxima ao exercício devido a sua portabilidade (Dal Corso et

al., 2013). Segundo Vilaró et al. (2008), o TD pode classificar diferentes graus de capacidade física dos indivíduos saudáveis e doentes. De acordo com Dal Corso et al. (2007), o TD é atrativo devido ao seu baixo custo, aplicabilidade e praticidade, visto que pode ser facilmente utilizado em ambientes de cuidados primários de indivíduos doentes. O TD possui diversos protocolos que são divididos em auto cadenciados ou cadenciados externamente (Tancredi et al., 2004). Nos protocolos auto cadenciados, o ritmo é determinado pelo próprio indivíduo que está sendo avaliado, enquanto nos protocolos cadenciados externamente, o ritmo imposto o número de degraus que o indivíduo deve subir de acordo com o sinal sonoro.

Em revisão de literatura realizada por Andrade et al. (2012), foi verificado que os protocolos auto cadenciados apresentam algumas limitações, pois o desempenho depende do grau de motivação do indivíduo, os critérios para a interrupção do teste são subjetivos. Portanto, estes protocolos induzem respostas cardiopulmonares inferiores aos protocolos cadenciados externamente que permitem comparar respostas cardiopulmonares com cargas similares. Dal Corso et al. (2013) compararam as respostas fisiológicas máximas obtidas em um teste do degrau incremental modificado (TDIM) cadenciado externamente com o TECP em indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e observou que o TDIM apresentou respostas cardiopulmonares metabólicas similares ao TECP.

Além disso, o TDIM é representativo das atividades físicas diárias, pois permite a avaliação das causas que limitam o esforço, a tolerância ao exercício

e apresenta uma maior sensibilidade para detectar mudanças após as intervenções (Andrade et al., 2012). Adicionalmente, o TDIM pode ser utilizado para a avaliação da capacidade física em locais com pouco espaço como ambulatorios, clínicas e domicílios. As vantagens deste teste estão relacionadas aos incrementos sutis do ritmo de subida ao longo do tempo, portanto, o indivíduo consegue realizar o teste por mais tempo (Dal Corso et al., 2013). Apesar da reprodutibilidade, validade e aplicabilidade do TDIM em indivíduos com DPOC, portadores de bronquiectasia e hospitalizados, até a presente data, nenhum estudo avaliou indivíduos com asma, permanecendo indefinido se este teste de campo apresenta respostas fisiológicas similares ao TECP (padrão-ouro) para esta população.

Numa publicação de Cochrane (2012), dos 19 estudos incluídos que avaliaram o efeito do exercício em indivíduos com asma, nove avaliaram a capacidade física dos indivíduos utilizando o TECP (Cochrane, 1990; Varray et al., 1991 e 1995; Van Veldhoven et al., 2001; Counil et al., 2003; Fanelli et al., 2007; Gonçalves et al., 2008; Mendes et al., 2010 e 2011; Cochrane, 2013), dois estudos utilizaram o TC6 min (Farid et al., 2005 e Turner et al., 2011), seis, utilizaram testes diversos (Swann et al., 1983; Girodo et al., 1992; Matsumoto et al., 1999; Silva et al., 2006; Moreira et al., 2008), dentre eles um estudo utilizou uma variação do *shuttle walk test* (Ahmaidi et al., 1993) e dois utilizaram questionários (Weisberger et al., 2003 e Wang et al., 2009).

Uma das conclusões dos autores da revisão sistemática é que as ferramentas utilizadas para avaliar a capacidade física dos indivíduos asmáticos foram muito variadas o que pode ter dificultado a análise dos dados referente à melhora física dos indivíduos. Neste contexto, fica clara a importância de avaliar se o TDIM induz respostas cardiopulmonares similares ao TECP em indivíduos com asma.

1.4 Hipótese

Dentre os diversos testes de campo utilizados na prática clínica, destaca-se o TDIM por não exigir equipamentos sofisticados, amplo espaço e reprodutibilidade em algumas populações, conforme exposto previamente. Contudo, desconhecemos, até o momento, estudos que avaliaram as respostas cardiopulmonares e metabólicas desse teste em indivíduos asmáticos. Em vista disto, a nossa hipótese é que o TDIM poderia induzir respostas cardiopulmonares e metabólicas similares ao TECP contribuindo assim, para a determinação da capacidade física de indivíduos eutróficos, sobrepeso e obesos com asma moderada a grave.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Primário

- Avaliar as respostas cardiopulmonares e metabólicas durante o TDIM em indivíduos com asma moderada a grave.

2.2 Secundário

- Avaliar a influência do IMC nas respostas cardiopulmonares e metabólicas de indivíduos com asma moderada a grave durante o TDIM.
- Avaliar a reprodutibilidade do TDIM em indivíduos com asma moderada a grave.

3. Métodos

3.1 Casuística

Indivíduos com asma moderada à grave (GINA, 2016) com idade entre 18 e 60 anos e IMC entre 20 e 40 kg/m², foram recrutados no ambulatório do serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) durante uma consulta médica de rotina. Os participantes estavam sob tratamento médico-ambulatorial há, pelo menos, 6 meses e clinicamente estáveis (nenhuma hospitalização, visitas a serviços de emergência ou mudanças de medicação por, pelo menos, 30 dias). Além disso, estavam sob tratamento medicamentoso otimizado e foram orientados a manter a medicação durante o estudo.

Foram excluídos indivíduos tabagistas ou ex-tabagistas (interrupção do tabagismo maior que 1 ano e carga tabágica maior que 10 maços/ano); portadores de outras doenças pulmonares, cardiopatias e/ou doenças osteomusculares que interferissem na execução dos testes, necessidade de dispositivo auxiliar para a marcha; diabetes ou hipertensão não controladas, grávidas, alteração cognitiva e/ou doenças psiquiátricas, dificuldade de compreensão dos questionários utilizados, fazendo uso crônico de corticoide oral e participação em protocolo de reabilitação pulmonar.

3.2 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo 47710715.9.0000.0068). Durante a triagem, foi realizado o preenchimento do questionário referente aos dados pessoais,

doenças prévias, início de sintomas e de tratamento médico, tipo e dosagem de fármacos utilizados (Anexo 1). Aqueles que preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo foram orientados sobre os procedimentos e possíveis riscos e benefícios descritos no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2). Após o consentimento e assinatura do TCLE cada indivíduo realizou 2 visitas ao hospital em 2 dias não consecutivos com intervalo mínimo de 48 horas.

Na primeira visita, foi realizada a aleatorização dos testes e a aplicação do *Asthma Control Questionnaire* (ACQ, Anexo 3), em seguida os indivíduos foram submetidos à avaliação dos dados antropométricos e ao teste TECP ou aos 2 TDIM, de acordo com a aleatorização. Na segunda visita, os indivíduos foram submetidos aos 2 TDIM ou ao TECP de acordo com a aleatorização (Figura 1).

Previamente à realização dos testes para a avaliação da capacidade física, os indivíduos foram orientados a realizar a medicação de resgate (β_2 -agonista de curta duração) conforme prescrição médica 15 minutos antes de cada teste. Além disso, foram monitoradas: a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial (PA), a saturação periférica do oxigênio (SpO_2) e as percepções de dispneia e fadiga de membros inferiores utilizando a Escala de Borg modificada (Borg, 1982) antes e imediatamente após cada teste (Anexo 3).

Figura 1. Delineamento do estudo. ACQ, *Asthma Control Questionnaire*; TECP, teste de esforço cardiopulmonar; TDIM, teste do degrau incremental modificado.

3.3 Aleatorização

A sequência para a realização dos testes de avaliação da capacidade física foi estabelecida por meio do método de aleatorização gerada por computador (www.randomization.com), que foi realizado por um investigador que não estava envolvido no recrutamento dos indivíduos.

3.4 Métodos de Avaliação

3.4.1 Dados antropométricos

O peso e a altura foram mensurados usando uma balança antropométrica digital (Welmy W200A, SP - Brasil). O IMC foi determinado pela divisão do peso (em quilogramas) pela altura (em metros) ao quadrado (Bray, 1989) e classificado em eutrófico valores entre 18,5 e 24,9, sobrepeso entre 25 e 29,9 e obeso maior que 30 kg/m² (OMS, 1995).

3.4.2 Função Pulmonar

A espirometria foi realizada de acordo com os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade recomendados pela ATS/ERS (2005). Os valores previstos para a população brasileira seguiram as recomendações descritas por Pereira et al. (2002). Foram obtidos os valores de capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), pico de fluxo expiratório (PFE), fluxo expiratório forçado 25-75% (FEF_{25-75%}) e a relação VEF₁/CVF.

3.4.3 Testes para avaliação da capacidade física

Teste de Esforço Cardiopulmonar (TECP)

O teste foi realizado no setor eletrocardiograma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP sob a supervisão de um cardiologista. O ergômetro utilizado foi esteira ergométrica (Master CI, Inbramed, Brasil) conectada a um sistema de análise de gases (Vmax Vyntus, CPX-Carefusion,

Alemanha). Foi utilizado o protocolo de exercício em rampa, com velocidade fixa e incrementos de 2% na inclinação a cada minuto (Mendes et al, 2011). Antes de iniciar o teste, foi solicitado ao indivíduo escolher uma dentre as seguintes velocidades utilizadas no protocolo de rampa: 2,4; 3,6; 4,8; 6,0 e 7,2 km/h. Para isto, o indivíduo foi colocado em todas as velocidades por intervalos de tempo entre 1 e 3 minutos para emitir a sua opinião de satisfação sobre a velocidade. Portanto, o protocolo foi individualizado (Karila et al., 2001; França-Pinto et al., 2015).

Os dados ventilatórios referentes ao: consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_2\text{máx}$), volume minuto (VE), produção de dióxido de carbono (VCO_2), coeficiente respiratório (RER), foram coletados através de um pneumotacógrafo de via única adaptado ao indivíduo por meio de uma máscara e analisados pelo sistema (Vmax Vyntusm CPX-Carefusion, Alemanha).

A Frequência Cardíaca (FC) foi monitorada ao longo do teste por meio de do oxímetro de pulso acoplado ao sistema. A Pressão Arterial (PA) foi aferida por meio de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio antes, durante (a cada 2 minutos), no pico do exercício e na fase de recuperação do teste. A sensação de dispneia foi verificada pela escala de percepção subjetiva de Borg (de 6 a 20) ao final de cada estágio (Borg, 1982). Durante o transcorrer do teste foi feito o encorajamento verbal para estimular os indivíduos a atingir o esforço máximo (Andreacci et al., 2002).

Os critérios de interrupção do teste foram: PA diastólica acima de 140 mmHg; queda sustentada da PA sistólica (PAS); PAS acima 240 mmHg; falta de coordenação motora; sensação de desequilíbrio; confusão mental; manifestações clínicas de desconforto respiratório exacerbado pelo aumento da carga ou associado com as alterações eletrocardiográficas de isquemia; dispneia 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; claudicação progressiva de membros inferiores ou exaustão física. A exaustão física foi determinada pelos seguintes critérios: 1) alcance do platô ou pico do VO_2 independente do incremento da carga de trabalho; 2) obtenção da FC máxima prevista; inabilidade por parte do indivíduo em continuar o teste.

Os indivíduos foram orientados a não ingerir bebidas que contenha cafeína por pelo menos 12 horas antes do teste, assim como não realizar exercícios intensos 24 horas antes.

Teste do Degrau Incremental Modificado (TDIM):

Para realização do teste do degrau, os indivíduos foram orientados a subir e descer de um degrau com altura de 20 cm, largura 40 cm e profundidade de 60 cm em plataforma emborrachada. A cadência foi determinada por sinais sonoros com ritmo inicial de 10 degraus/min e incrementos de 1 degrau a cada 30 segundos até o limite de tolerância do indivíduo (José et al., 2016). A O teste foi interrompido caso o indivíduo

apresentasse: dor torácica, dispneia intolerável, vertigem, cãibra, SpO₂ maior que 80%, dores nas pernas ou palidez e/ou quando o indivíduo fosse incapaz de manter o ritmo durante um período de 15 segundos. Foram realizados dois TDIM, com repouso de 30 minutos entre os testes realizados no mesmo dia. Assim como no TECP, os dados ventilatórios referentes ao: VO₂máx, VE, VCO₂ e RER foram coletados através de um pneumotacógrafo de via única adaptado ao indivíduo por meio de uma máscara e analisados pelo sistema (Vmax Vyntus, CPX-Carefusion, Alemanha).

As variáveis metabólicas e respiratórias, assim como, a FC e a SpO₂ foram monitoradas continuamente, enquanto as sensações de dispneia e fadiga de membros inferiores utilizando a Escala de Borg modificada (Borg, 1982) foram avaliadas pré-teste e imediatamente após o teste conforme descrito previamente.

3.5 Controle Clínico da Asma

O controle clínico foi avaliado pelo *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), que tem por objetivo medir o controle de asma nos indivíduos com idade igual ou acima de 17 anos (Juniper et al., 1999) validado para língua portuguesa (Leite et al., 2008). É composto por sete perguntas, 5 questões relacionadas aos sintomas da 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 VEF1 em relação ao previsto. Os indivíduos respondem 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). A pontuação do ACQ é determinada pela média dos sete itens, variando entre 0 (totalmente controlado) e seis (gravemente descontrolado). Os indivíduos foram classificados de acordo com o escore do ACQ em asma controlada ($< 0,75$), parcialmente controlada ($\geq 0,75$ e $\leq 1,5$) e asma não controlada ($> 1,5$) (Juniper et al., 2006).

3.6 Análise Estatística

O cálculo do tamanho da amostra baseou-se nos valores de VO_{2pico} ($25,5 \pm 5,9$ ml/kg/min) obtidos no TECP de indivíduos com asma moderada a grave de um estudo publicado anteriormente pelo nosso grupo (França-Pinto et al., 2015). Foi estimado que 46 participantes deveriam ser avaliados para fornecer uma precisão de 12% (3,5 ml/kg/min) para estabelecer a discordância (diferença entre os testes). Assumindo uma perda de até 15% durante as avaliações, o tamanho final da amostra foi estabelecido em 54 participantes.

Os resultados foram expressos como média e desvio padrão ($\pm$ DP) ou porcentagens. A normalidade foi confirmada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a diferença entre os parâmetros de pico para o TDIM em comparação com o TECP foi avaliada pelo teste t. Os limites de concordância para o VO_{2pico} entre os testes foram calculados utilizando os métodos descritos por Bland & Altman (1999) e a possível associação entre os dois testes foi avaliada pela correlação de Pearson considerando os seguintes níveis de significância: maior que 0,6 para correlação forte; entre 0,35 e 0,6 para correlação significativa; e menor que 0,35 para correlação fraca.

O coeficiente de correlação intraclasse (ICC) e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram utilizados para verificar a reprodutibilidade do TDIM-1 e TDIM-2 em relação ao número de degraus, $\text{VO}_{2\text{pico}}$, VE, FC e oxigenação por meio da saturação periférica do oxigênio (SpO_2) e foi classificado da seguinte forma: de 0,80 a 1,0 para confiabilidade forte; de 0,60 a 0,79 para confiabilidade adequada; e menor que 0,60 para confiabilidade inadequada (Costa et al., 2017).

4. Resultados

4.1 Participantes

Foram convidados para participar do estudo 345 adultos com asma moderada a grave. Duzentos e oitenta indivíduos foram excluídos: 154 possuíam idade maior que 60 anos, 24 recusaram participar, 13 possuíam doenças cardíacas, 14 apresentavam IMC maior igual a 40 kg/m², 13 possuíam outras doenças respiratórias associadas, 9 eram tabagistas, 9 apresentavam comprometimento da marcha, 5 não estavam clinicamente estáveis, 5 estavam grávidas, 4 participavam de outro protocolo de pesquisa e 30 por outras razões (Figura 1).

Onze indivíduos não finalizaram as avaliações sendo que 06 não compareceram na segunda visita apesar de diversas tentativas (02 por problemas pessoais, 02 por instabilidade clínica, 02 por mudança do horário de trabalho), 02 apresentaram alteração eletrocardiográfica no repouso prévio à realização ao TECP e 03 não conseguiram compreender o TDIM (Figura 2). Cinquenta e quatro indivíduos completaram o estudo e foram incluídos (14 eutróficos, 18 sobrepeso e 22 obesos).

Figura 2. Diagrama da seleção dos participantes.

Os indivíduos eram, em sua maioria, adultos de meia idade, do sexo feminino, apresentavam sobrepeso (IMC: $28,3 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$) e tinham nível médio de escolaridade e renda familiar maior que 2 salários mínimos. Todos os indivíduos faziam uso de corticosteroide inalatório e broncodilatador. Além disso, 35 indivíduos (62,5%) apresentavam função pulmonar dentro da normalidade e 32 (57%) apresentavam asma não controlada de acordo com o ACQ (Tabela 1).

Tabela 1 Características antropométricas e clínicas em indivíduos com asma moderada à grave

Características	Todos (n=54)	Eutrófico (n=14)	Sobrepeso (n=18)	Obeso (n=22)
Dados antropométricos	42/12	9/5	14/4	19/3
Idade, anos	44,4 ± 11,6	42,7 ± 14,2	46,0 ± 10,1	45,8 ± 10,8
IMC, kg.m ⁻²	28,4 ± 5,1	21,8 ± 1,9	27 ± 1	33,5 ± 2,2
Escolaridade				
Fundamental ou abaixo	17 (31,4)	0	5 (27,7)	12 (54,5)
Médio	24 (44,4)	9 (64)	6 (33,3)	8 (36,3)
Superior ou acima	13 (24)	5 (35,7)	7(39)	2 (9)
Medicação para a asma				
Corticosteroide inalatório dose, µg/dose	800 (400 – 800)	400 (400 – 800)	800 (400 – 800)	800 (400 – 800)
Beta agonista de ação prolongada, µg/dose	24 (12 – 24)	12 (12 – 24)	24 (12 – 24)	24 (12 – 24)
Função Pulmonar				
FEV ₁ % do previsto	70,1 ± 14,4	67,1 ± 14,1	72,2 ± 12,7	70,5 ± 15,4
FEV ₁ /FVC, % do previsto	83,5 ± 9,6	72,8 ± 22,2	89,2 ± 8,0	82,7 ± 9,04
Controle clínico da asma				
ACQ-7, score;	1,7 ± 1,0	1,4 ± 0,8	1,8 ± 1,0	1,7 ± 1,0

Legenda: Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão (DP), mediana e intervalo de confiança 25%-75% ou n (%).
 Abreviações: F, Feminino; M, Masculino; IMC, índice de massa corpórea; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo;
 CVF, capacidade vital forçada; ACQ, *Asthma Control Questionnaire*.

4.2 Comparação do desempenho entre o TECP e o melhor TDIM

Dentre as velocidades escolhidas pelos participantes, foi verificado que 10 indivíduos (18,5%) escolheram a velocidade de 3,6 km/h, 38 (70,3%) indivíduos escolheram 4,8 km/h, 5 (9,2) escolheram 6,0 km/h e apenas 1 indivíduo (1,8%) escolheu 7,2 km/h.

Os valores obtidos no pico do exercício foram escolhidos para comparar o desempenho dos indivíduos no TECP e o m-TDIM. Considerando a análise das respostas cardiopulmonares envolvendo todos os indivíduos foi verificado que o m-TDIM induziu a menores valores quando comparado ao TECP, exceto para a percepção de fadiga e dispneia avaliada pelo Borg modificado (Tabela 2). Na análise de Bland e Altman foi verificado uma diferença entre as médias de 292 ml/min entre o TECP e o m-TDIM, com amplos limites de concordância (de -201 a 786 ml/min) e 2 indivíduos (3,7%) foram considerados *outliers* (Figura 3). Apesar disso, foi observado uma forte correlação linear entre o VO_{2pico} obtido durante o TECP e o m-TDIM ($r=0,86$; $p<0,001$) (Figura 4).

Tabela 2. Comparação do desempenho entre o TECP e o m-TDIM em indivíduos com asma moderada à grave

	Todos (N=54)			Eutrófico (N=14)			Sobrepeso (N=18)			Obeso (N=22)		
Variáveis	TECP	m -TDIM	P	TECP	m -TDIM	P	TECP	m -TDIM	P	TECP	m -TDIM	P
VO ₂ , ml/min	2.042 ± 494	1.749 ± 434	0,002*	1.943±536	1.620±344	0,06	2.033±582	1.740±582	0,07	2.111±391	1.839±329	0,01*
ml/min/kg	27,8 ± 6,8	23,7 ± 5,5	<0,001*	32,6 ± 8,2	27,3 ± 5,5	0,06	28,4 ± 6,0	24,2 ± 6,3	0,01*	24,1 ± 0,8	20,9 ± 2,9	0,006*
% previsto	86,4 ± 14,0	74,3 ± 14,0	<0,001*	79,5±11,2	67,7±13,0	0,01*	82,4±11,7	70,0±13,7	0,008*	94,2±13,7	82,0±11,5	0,003*
VE, L/min	71,0±16,4	60,0±14,6	<0,001*	72,2±23,3	57,8±14,7	0,06	75,8±15,1	61,1±15,4	0,003*	69,0±14,6	59,8±14,6	0,04*
RER	1,07±0,06	1,0±0,06	<0,001*	1,08±0,05	1,01±0,06	0,007*	1,11±0,03	1,03±0,07	0,002*	1,00±0,06	1,00±0,06	0,06
VE/VVM	0,91±0,32	0,80±0,29	0,02*	0,99±0,50	0,79±0,30	0,2	1,0±0,3	0,8±0,3	0,02*	0,86±0,20	0,74±0,20	0,09
FC, bpm	166±15	157,0±16,2	0,008*	167,0±14,	162±12	0,4	169,0±16,2	158,0±15,	0,06	162,0±14,	153,0±18,	0,07
% previsto	93,00±0,08	88,0±0,1	0,001*	93,00±0,0	90,0±0,1	0,2	96,00±0,08	88,0±0,1	0,02*	92,00±0,0	86,00±0,0	0,04*
Borg D	4,7±2,4	4,0±2,3	0,1	4,8±2,9	3,8±2,8	0,4	5,0±2,3	4,0±2,1	0,08	4,18±2,28	4,15±2,27	0,8
Borg F	7,4±1,9	6,9±2,1	0,3	6,5±2,5	6,0±2,1	0,5	7,5±1,7	6,6±2,4	0,2	7,8±1,5	7,8±1,4	1,0
TTT/min	10,8±2,1	9,3±3,0	<0,001*	10,5±2,5	11,1±4,2	1,0	11,6±1,9	9,25±2,60	0,004*	10,1±2,5	8,0±0,4	0,005*

Legenda: Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão (DP) ou n (%). Abreviações: TECP, teste de exercício cardiopulmonar; m-TDIM melhor teste do degrau incremental modificado; VO₂, consumo de oxigênio; VE, volume minuto; RER, coeficiente respiratório; VVM, ventilação voluntária máxima; FC, frequência cardíaca; Borg D, percepção de dispneia; Borg F, percepção de fadiga de membros inferiores; TTT, tempo total de teste *p< 0,005

Figura 3. Representação gráfica de Bland-Altman entre as diferenças dos valores de VO_2 pico obtidos no TECP e o m-TDIM. A linha contínua corresponde à diferença entre as médias dos limites de concordância superior e inferior. Abreviações: TECP, teste de exercício cardiopulmonar; m-TDIM melhor teste do degrau incremental modificado; DP, desvio padrão.

Figura 4. Representação gráfica da correlação de Pearson entre o VO₂pico do TECP e o m-TDIM. Abreviações: TECP, teste de exercício cardiopulmonar; m-TDIM melhor teste do degrau incremental modificado.

O desempenho físico no TECP e m-TDIM também foi avaliado considerando o IMC dos indivíduos que foram divididos em: eutróficos com asma (EA), sobrepeso com asma (SA) e obesos com asma (OA). A maioria das variáveis cardiopulmonares obtidas no TECP e m-TDIM foram similares nos EA exceto no VO₂ % do previsto ($p=0,01$) e no coeficiente respiratório (RER, $p = 0,007$) (Tabela 2). Além disso, os EA apresentaram forte correlação linear do VO₂pico obtido no TECP e m-TDIM ($r = 0,7$; $p = 0,006$) (Figura 5), com diferença entre as médias do VO₂pico=323ml/min e 1 outlier (Figura 6).

Figura 5. Correlação de Pearson entre o VO₂pico do TECP e o m-TDIM nos indivíduos eutróficos com asma. Abreviações: VO₂, consumo de oxigênio; TECP, teste de exercício cardiopulmonar; m-TDIM melhor teste do degrau incremental modificado.

Figura 6. Análise de Bland-Altman entre as diferenças dos valores de VO₂pico obtidos no TECP e o m-TDIM nos indivíduos eutróficos com asma. A linha

continua corresponde a diferença entre as médias dos limites de concordância superior e inferior. Abreviações: TECP, teste de exercício cardiopulmonar; m-TDIM melhor teste do degrau incremental modificado.

Em contrapartida, os SA apresentaram diferença entre o TECP e o m-TDIM na maioria das variáveis com exceção do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ (2.033 ± 582 vs. 1.740 ± 582 ml/min; $p=0,07$), frequência cardíaca (FC, $169,0 \pm 16,2$ vs. $158,0 \pm 15,8$ bpm; $p=0,06$), percepção da dispneia ($5,0 \pm 2,3$ vs. $4,0 \pm 2,1$ pontos; $p=0,08$) e fadiga de membros inferiores ($7,5 \pm 1,7$ vs. $6,6 \pm 2,4$ pontos; $p=0,2$) (Tabela 2). Foi verificado também que os SA apresentaram maior correlação linear do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ entre o TECP e o m-TDIM ($r=0,95$; $p<0,001$) em comparação aos EA e ao OA (Figura 7) com diferença entre as médias do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ entre o TECP e o m-TDIM de 293 ml/min e nenhum *outlier* conforme análise de Bland – Altman (Figura 8).

Figura 7. Correlação de Pearson entre o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ do TECP e o m-TDIM nos indivíduos com asma sobrepeso. Abreviações: VO_2 , consumo de oxigênio; TECP,

teste de exercício cardiopulmonar; m-TDIM melhor teste do degrau incremental modificado.

Figura 8. Análise de Bland-Altman entre as diferenças dos valores de VO_{2pico} obtidos no TECP e o m-TDIM nos indivíduos com asma sobrepeso. A linha contínua corresponde a diferença entre as médias dos limites de concordância superior e inferior.

Na comparação entre o TECP e o m-TDIM nos OA, também foi observado que o m-TDIM induziu valores menores em comparação ao TECP. Contudo, não foi verificada diferença nas seguintes variáveis: RER ($1,00 \pm 0,06$ vs. $1,00 \pm 0,06$; $p=0,06$), volume minuto pela ventilação voluntária máxima (VE/VVM, $0,86 \pm 0,20$ vs. $0,74 \pm 0,20$; $p=0,09$), FC ($162,0 \pm 14,2$ vs. $153,0 \pm 18,3$ bpm; $p = 0,07$), percepção da dispneia ($4,18 \pm 2,28$ vs. $4,15 \pm 2,27$ pontos; $p = 0,08$) e fadiga de membros inferiores ($7,8 \pm 1,5$ vs. $7,8 \pm 1,4$ pontos; $p = 1,0$) (Tabela 2). Apesar disso, houve uma forte correlação linear do VO_{2pico} entre o TECP e o m-TDIM ($r=0,86$; $p<0,001$) (Figura 9). Adicionalmente, a diferença

entre as médias do TECP e m-TDIM foi menor nesta população (272 ml/min) com apenas 1 *outlier* (Figura 10) em comparação aos AE e AS.

Figura 9. Correlação de Pearson entre o VO₂pico do TECP e o m-TDIM nos indivíduos obesos com asma. Abreviações: VO₂, consumo de oxigênio; TECP, teste de exercício cardiopulmonar; m-TDIM melhor teste do degrau incremental modificado.

Figura 10. Análise de Bland-Altman entre as diferenças dos valores de VO₂pico obtidos no TECP e o m-TDIM. A linha contínua corresponde a diferença entre as

médias dos limites de concordância superior e inferior. Abreviações: TECP, teste de exercício cardiopulmonar; m-TDIM melhor teste do degrau incremental modificado.

4.3 Reprodutibilidade do TDIM

Foram realizados dois testes do degrau com um intervalo de 30 minutos entre eles conforme descrito previamente. Todos os testes foram interrompidos pelo avaliador devido à incapacidade dos indivíduos em manter a sincronia dos membros inferiores com o ritmo imposto pelo sinal sonoro. Além disso, 38 indivíduos (70,3%) apresentaram melhor desempenho no TDIM-2 e 16 indivíduos (29,7%) apresentaram melhor desempenho no TDIM-1.

Não foi observada diferença nas variáveis ergoespirométricas entre o primeiro e o segundo TDIM (TDIM-1 e TDIM-2, respectivamente) na análise que envolveu todos os indivíduos e na análise dos indivíduos EA, SA e AO separadamente (Tabela 3). Adicionalmente, foi verificada uma forte correlação linear do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ entre o TDIM-1 e TDIM-2 na análise com todos os indivíduos ($r=0,9$; $p<0,0001$) (Figura 11), assim como na análise dos indivíduos EA, SA e OA ($r= 0,98$; $p<0,0001$; $r=0,96$; $p<0,0001$ e $r= 0,83$; $p<0,0001$, respectivamente). A diferença entre as médias do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ entre o TDIM-1 e TDIM-2 foi de -77 ml/min e 3 indivíduos foram considerados *outlier* (Figura 12).

Quando os indivíduos foram divididos de acordo com o IMC, foi verificado que os indivíduos EA apresentaram uma diferença entre as médias inferior (± 149 ml/min) comparado aos SA e OA (± 3 ml/min; 149; 93 ml/min, respectivamente).

Tabela 3. Comparação entre o TDIM-1 e o TDIM-2

	Todos (N=54)			Eutrófico (N=14)			Sobrepeso (N=18)			Obeso (N=22)		
Variáveis	TDIM-1	TDIM-2	P	TDIM-1	TDIM-2	P	TDIM-1	TDIM-2	P	TDIM-1	TDIM-2	P
VO ₂ , ml/min	1.677±409	1.754±443	0,3	1.588±327	1.585±369	0,9	1.643±576	1.777±587	0,4	1.724±323	1.817±323	0,3
ml/min/kg	23,0±5,6	22,7±6,3	0,7	26,7±5,3	26,1±5,8	0,8	23,3±6,4	24,6±6,3	0,5	19,6±3,0	20,5±3,0	0,3
% previsto	81,8±11,3	85,4±10,7	0,1	83,7±12,6	85,1±16,0	0,8	80,0±12,3	85±10	0,1	82,1±9,7	85,6±8,8	0,3
V'E, L/min	57,5±14,8	58,1±14,8	0,8	56,2±13,7	55,6±15,7	0,9	57,3±18,0	60,0±16,3	0,6	58,5±13,1	57,7±13,7	0,8
RER	1,00±0,06	1,00±0,07	0,0	1,00±0,04	1,00±0,07	0,1	1,00±0,08	1,00±0,07	0,7	1,00±0,06	0,98±0,07	0,2
VE/VVM	0,76±0,27	0,77±0,28	0,7	0,77±0,35	0,76±0,36	0,9	0,78±0,30	0,82±0,30	0,5	0,72±0,19	0,71±0,21	0,9
FC, bpm	155,3±16,2	158,5±16,5	0,2	161,0±11,8	166,0±18,4	0,4	157,0±14,8	160,0±13,3	0,09	149,0±18,3	152,0±3,7	0,6
% previsto	90,0±0,09	90,0±0,1	0,4	91,00±0,08	93,00±0,12	0,5	90,00±0,09	90,00±0,09	0,6	84,00±0,09	86,00±0,0	0,6
Borg D	7,4±2,0	7,0±2,1	0,4	4±3	4±3	0,8	3,8±2,1	4,5±2,8	0,8	3,3±1,8	4,0±2,4	0,1
Borg F	7,0±2,1	6,4±2,0	0,1	6,0±2,1	7±2	0,4	6,7±2,4	7±2	0,6	7,8±1,4	5,7±1,8	0,001*
N, de degraus	155±67	157±60	0,6	167±62	173±52	0,8	147,0±83,7	151,0±72,7	0,7	153±66	151,0±58,	0,7

Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão (DP) ou n (%), Abreviações: TDIM-1, teste do degrau incremental modificado 1; TDIM-2, teste do degrau incremental modificado 2; VO₂, consumo de oxigênio; V'E, volume minuto; RER, coeficiente respiratório; VVM, ventilação voluntária máxima; FC, frequência cardíaca; Borg D, percepção de dispneia; Borg F, percepção de fadiga de membros inferiores; n, número, *p< 0,005.

Figura 11. Representação gráfica da correlação de Pearson entre o VO_2 pico do TDIM-1 e o TDIM-2 envolvendo todos os participantes do estudo. Abreviações: TDIM-1, teste do degrau incremental modificado 1; TDIM-2, teste do degrau incremental modificado.

Figura 12. Representação gráfica de Bland-Altman entre as diferenças dos valores de VO_2 pico obtidos no TDIM-1 e TDIM-2. A linha contínua corresponde à diferença entre as médias dos limites superior e inferior de concordância. Abreviações: TDIM-1, teste do degrau incremental modificado 1; TDIM-2, teste do degrau incremental modificado.

O coeficiente de correlação intraclasse (CCI) mostrou que o TDIM apresentou forte reprodutibilidade no número de degraus (0,88[0,79 - 0,93]), VO₂pico (0,93[0,88 - 0,96]) e FC (0,86 [0,76 - 0,92]) (Tabela 4).

Tabela 4. Coeficiente de correlação intraclasse do TDIM

Variáveis	MIST-1/ MIST-2 CCI	95% IC
N, de degraus	0,88	0,79 – 0,93
VO ₂ pico (ml/min)	0,93	0,88 – 0,96
FC, bpm	0,86	0,76 – 0,93

Legenda: Coeficiente de Correlação Intraclasse entre o TDIM-1 e TDIM-2. Abreviações: n, número; VO₂, consumo de oxigênio; FC, frequência cardíaca.

6. Discussão

Os resultados deste estudo demonstram que o teste do degrau incremental modificado (TDIM) induziu uma menor resposta cardiopulmonar quando comparado com o TECP independente do peso corporal nos indivíduos com asma moderada à grave. Portanto, nossos resultados sugerem que o TDIM pode ser considerado um teste submáximo e não deve ser usado para avaliar a capacidade de exercício máximo em indivíduos com asma moderada à grave. Apesar disso, o TDIM foi bem tolerado e reprodutível nesta população.

O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é o método padrão-ouro para determinar o consumo máximo de oxigênio e a prescrição da intensidade do exercício; no entanto, seu uso geralmente não é viável em um ambiente clínico. Portanto, nos últimos anos houve um crescente interesse pelos testes de campo para avaliação da capacidade física de indivíduos com doenças respiratórias devido à praticidade, baixo custo e tempo despendido para a realização do teste (Evans et al., 2014).

Dentre os testes de campo empregados na prática clínica, destacam – se o *incremental shuttle walk test*, o teste de caminhada dos seis minutos (TC6) e mais recentemente o teste do degrau (TD). Poucos estudos avaliaram a capacidade física de indivíduos com asma e até o presente momento e os testes mais empregados foram os testes de caminhada TC6 e o *incremental shuttle walk test* (Costa et al., 2017; Labadessa et al., 2019). Os testes de caminhada são importantes, visto que, podem representar atividades de vida diária. No entanto, a maioria dos indivíduos com doenças respiratórias referem maior dificuldade para subir escadas devido o cansaço e consideram essa

atividade mais extenuante comparado à outras atividades rotineiras (Dreher et al., 2008).

Diversos protocolos do teste do degrau foram validados para avaliar a capacidade física de diferentes populações. Contudo, conforme mencionado anteriormente, poucos estudos avaliaram as respostas cardiopulmonares e a reprodutibilidade dos testes do degrau em indivíduos com asma. Dentro do nosso conhecimento, o teste do degrau foi utilizado apenas para avaliar a presença de broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) em crianças e adolescentes (Nicolaescu et al., 1973; Young et al., 1988; Feinstein et al., 1999; Tancredi et al., 2004). No nosso estudo, foram avaliados indivíduos adultos portadores de asma e estabelecido o VO_2 como variável primária, assim como a maioria dos estudos que compararam TECP com testes de campo. Swinburn et al. (1985) compararam o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ obtido em três diferentes testes (TECP em bicicleta, teste do degrau e o teste de caminhada dos doze minutos (TC12min) em indivíduos com DPOC e verificaram que o TD resultou em maior valor de $\text{VO}_{2\text{pico}}$ (1010 ± 190 ml/min) comparado ao TECP e TC12min (respectivamente, 807 ± 199 e 854 ± 140 ml/min). Apesar disso, o protocolo do teste do degrau utilizado pelos autores não tinha característica incremental.

No presente estudo, foi proposto um protocolo denominado teste do degrau incremental modificado (TDIM) e verificado que os indivíduos com asma moderada à grave não atingiram a capacidade máxima de exercício quando foram submetidos ao TDIM com um valor de $\text{VO}_{2\text{pico}}$, em média, 15% menor em relação ao TECP. Esses resultados são contrários aos demonstrados por

Dal Corso et al. (2013) que verificou maiores valores de VO_{2pico} no TDIM comparado ao TECP em indivíduos com DPOC (1070 ± 350 ; 1190 ± 390 ml/min, respectivamente). Duas possíveis explicações podem ser consideradas para justificar a diferença entre os nossos resultados e os demonstrados por Dal Corso (2013). Primeiro, o ritmo do sinal sonoro durante o TDIM torna-se cada vez mais rápido ao final do teste, o que pode justificar a incapacidade dos indivíduos com asma em manter a coordenação dos membros inferiores impedindo-os de atingir a capacidade máxima de exercício devido à necessidade de interrupção pelo avaliador quando assincronia ocorre de acordo com a metodologia do teste. Em nosso estudo, o TDIM durou, em média, 9 minutos (26 graus/ min), enquanto no estudo com portadores de DPOC, o TDIM, durou em média, 7 minutos (20 graus/min) (Dal Corso et al., 2013).

Em segundo lugar, comparamos o TDIM com TECP usando um protocolo de esteira, enquanto Dal Corso et al. (2013) compararam esses testes usando um protocolo de ciclo ergômetro. Estudos prévios relataram pelo menos uma diferença de 10% no consumo máximo de oxigênio entre o uso da esteira e o uso de bicicleta ergométrica (ATS / ERS, 2003; Porszasz, 2018). Apesar disso, Di Thommazo Luporini et al. (2015) demonstraram que mulheres obesas apresentaram valores de VO_{2pico} menores em um teste do degrau auto cadenciado (teste do degrau de seis minutos, TD6min) comparado com o TECP realizado em um ciclo ergômetro (aproximadamente, 350 ml/min). Optamos por avaliar a capacidade de exercício em indivíduos asmáticos utilizando um protocolo de esteira pois este protocolo foi utilizado pela maioria

dos estudos que avaliaram os benefícios do treinamento físico nesta população (Mendes et al., 2010; Mendes et al., 2011; Mendes et al., 2013; França-Pinto et al., 2015).

O índice de massa corpórea tem sido considerado uma característica importante nos fenótipos de asma (Wenzel, 2012). Além disso, há estudos demonstrando que a capacidade de exercício em asmáticos eutróficos e obesos é bastante diferente (Mendes et al., 2010; Freitas et al., 2017). No presente estudo, também avaliamos o desempenho no TDIM dos indivíduos com asma de acordo com o IMC (eutróficos, com sobrepeso e obesos). Nossos resultados sugerem que o desempenho dos indivíduos obesos no m-TDIM é significativamente inferior quando comparado ao TECP. Esses resultados corroboram com um estudo prévio que avaliou mulheres obesas. Esta população apresentou uma menor resposta ao exercício no TDIM comparado ao TECP realizado em cicloergômetro (VO_{2pico} : $17,6 \pm 3,1$ vs. $21,2 \pm 3,1$ ml/kg/min, respectivamente) (Carvalho et al., 2015).

Na análise dos indivíduos de acordo com o IMC, não foi verificado diferença entre os TECP e o m-TDIM nos indivíduos eutróficos e com sobrepeso. No entanto, acreditamos que essa diferença não foi encontrada porque havia um número menor de indivíduos nesses subgrupos comparado ao número de obesos. Considerando a análise de todos os indivíduos do estudo, nossos resultados sugerem fortemente que o TDIM não pode ser usado para avaliar a capacidade física máxima de indivíduos com asma

independente do peso corporal (fenótipo). Sugerimos que o TDIM seja modificado para uso nesta população e testado em pesquisas futuras.

O presente estudo também avaliou a reprodutibilidade do TDIM em indivíduos com asma moderada à grave. Foi verificado que os indivíduos apresentaram respostas cardiopulmonares similares em ambos os testes (TDIM-1 e TDIM-2). Esses resultados estão de acordo com estudos anteriores que realizaram o teste do degrau de Chester (TDC) em indivíduos com DPOC (Camargo et al., 2011). Na ocasião foi verificado que o TDC foi reprodutível considerando a frequência cardíaca (FC), a saturação periférica do oxigênio, a percepção de dispneia (Borg D) e fadiga de membros inferiores (Borg F) e número total de degraus. Posteriormente, o mesmo grupo demonstrou que o TDIM foi reprodutível em indivíduos com bronquiectasia após realizar dois TDIM e 02 dias não consecutivos. Assim como observado anteriormente em indivíduos com DPOC, não houve diferença entre os dois testes na FC, SpO₂, Borg D e Borg F, evidenciando desse modo, que o TDIM nos indivíduos com bronquiectasia (Camargo et al., 2013).

Considerando a análise com todos os indivíduos, nossos resultados sugerem que o TDIM é um teste reprodutível. Curiosamente, observamos que nossos indivíduos apresentaram uma melhor resposta no segundo TDIM, sugerindo um efeito de aprendizagem. Apesar disso, foi verificado que os indivíduos atingiram um consumo máximo de oxigênio semelhante nos dois testes (TDIM-1 e TDIM-2).

Algumas limitações devem ser consideradas no presente estudo. Primeiro, o tamanho da amostra foi calculado para detectar uma diferença entre os dois testes, consequentemente, a análise de subgrupo (eutróficos, sobrepeso e obesos) pode não ter sido observada porque a diferença não atingiu aquela estipulada pelo cálculo amostral.

Em segundo lugar, o TDIM foi previamente empregado em indivíduos com DPOC que apresentam maior limitação da capacidade física comparado aos indivíduos com asma (Rivera et al., 2018). Portanto, a melhor capacidade física apresentada pelos indivíduos com asma pode explicar a dificuldade dos nossos indivíduos em manter a coordenação com a progressão do nível do TDIM e alcançar a capacidade máxima de exercício. Apesar disso, acreditamos que o TDIM apresenta vantagens em relação aos testes de caminhada, visto que, parece representar melhor as queixas dos indivíduos com asma (Dreher et al., 2008) e pode ser usado em diferentes locais.

7. Conclusão

A partir dos resultados obtidos, concluímos que o TDIM induz a uma menor resposta do VO_2pico quando comparado ao TECP em indivíduos com asma moderada a grave independente do peso corporal (fenótipo de asma). Portanto, nossos resultados sugerem que o TDIM não deve usado para avaliar a capacidade física máxima de indivíduos com asma moderada a grave. Apesar disso, o TDIM foi bem tolerado e reprodutível. Sugerimos que o TDIM seja modificado para uso nesta população em novos estudos.

8. Referências

Ahmaidi SB, Varray AL, Savy-Pacaux AM, Prefaut CG. Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatic subjects during aerobic training. *Chest* 1993;104 (4):1135–41

Alith MB, Gazzotti MR, Montealegre F, Fish J, Nascimento OA, Jardim JR. Negative impact of asthma on patients in different age groups. *J Bras Pneumol*. 2014; 41(1):16-22.

Andrade CH, Cianci RG, Malaguti C, Corso SD. The use of step tests for the assessment of exercise capacity in healthy subjects and in patients with chronic lung disease. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(1):116-24.

Andreacci JL, LeMura LM, Cohen SL. The effects of frequency of encouragement on performance during maximal exercise testing. *J Sports Sci*. 2002;20:345-352.

ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77.

ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(2):211–77.

ATS/ERS Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(8):13-64.

ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing. *Eur Respir J*. 2005; 26: 153–161.

Baiardini I, Braidò F, Brandi S, Canonica GW. Allergic diseases and their impact on quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Oct;97(4):419-28.

Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.

Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999; 8(2):135-60.

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

Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med*. 2007;101(11):2240-7.

Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am*. 1989; 73 (1):161-84.

Broide DH, Lawrence T, Doherty T, Cho JY, Miller M, McElwain K, McElwain S, Karin M. Allergen-induced peribronchial fibrosis and mucus production mediated by IkappaB kinase beta-dependent genes in airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102:17723-17728.

Camargo AA, Lanza FC, Tupinambá T, Dal Corso S. Reproducibility of step tests in patients with bronchiectasis *Braz. J. Phys. Ther*. 2013; 17 (3); 255-262.

Camargo AA, Justino T, de Andrade CH, Malaguti C, Dal Corso S. Chester step test in patients with COPD: reliability and correlation with pulmonary function test results. *Respir Care*. 2011; 56(7):995-1001.

Cardoso TA, Roncada C, Silva ER, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, Pitrez PM. J Bras Pneumol. 2017; 43(3): 163–168.

Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, et al. Physical training for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013; 9:CD001116.

Carvalho LP, Di Thommazo-Luporini L, Aubertin-Leheudre M, Bonjorno Junior JC, de Oliveira CR, Luporini RL, Mendes RG, Zangrando KT, Trimer R, Arena R, Borghi-Silva A. Prediction of cardiorespiratory fitness by the six-minute step test and its association with muscle strength and power in sedentary obese and lean young women: a cross-sectional study. PLoSOne. 2015; 10(12):e0145960.

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

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

Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. Physical activity associates with disease characteristics of severe asthma, bronchiectasis and COPD. Respirology 2018; 1-9. doi: 10.1111/resp.13428.

Costa IP, Dal Corso S, Borghi-Silva A, Peixoto F, Stirbulov R, Arena R, Cahalin LP, Malosá Sampaio LM. Reliability of the Shuttle Walk Test With Controlled Incremental Velocity in Patients With Difficult-to-Control Asthma. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2018; 38(1):54-57.

Counil FP, Varray A, Matecki S, Beurey A, Marchal P, Voisin M, Préfaut C. Training of aerobic and anaerobic fitness in children with asthma. *J Pediatr*. 2003 Feb;142(2):179-84.

Dal Corso S, De Camargo AA, Izbicki M, Malaguti C, Nery LE. A symptom-limited incremental step test determines maximum physiological responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2013; 107(12):1993-9.

Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA, Malaguti C, De Fuccio MB, De Castro Pereira CA, et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2007; 29(2):330-336.

De Camargo AA, Amaral TS, Rached SZ, Athanazio RA, Lanza FC, Sampaio LM, de Carvalho CR, Cukier A, Stelmach R, Dal Corso S. Incremental shuttle walking test: a reproducible and valid test to evaluate exercise tolerance in adults with noncystic fibrosis bronchiectasis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 May;95(5):892-9.

Di Thommazo-Luporini L, Pinheiro CL, Luporini R, Trimer R, Falasco PCB, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A. The six-minute step test as a predictor of cardiorespiratory fitness in obese women. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015; 51(6):793-802.

Dreher M, Waltersbacher S, Sonntag F, Prettin S, Kabitz HJ, Windisch W. Exercise in severe COPD: is walking different from stair-climbing? *Respir Med* 2008; 102(6):912-8.

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.

Esteban-Gorgojo, Antolín-Amérigo D, Javier Domínguez-Ortega J; Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2018; 11: 267–281.

Evans RA, Dolmage TE, Robles PG, Goldstein RS, Brooks D Do field walking tests produce similar cardiopulmonary demands to an incremental treadmill test in obese individuals with treated OSA?. *Chest.* 2014;146(1):81-7.

Fanelli A, Cabral AL, Neder JA, Martins MA,Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(9):1474-80.

Farid R, Azad FJ, Atri AE, Rahimi MB, Khaledan A, Talaei-Khoei M, et al.Effect of aerobic exercise training on pulmonary function and tolerance of activity in asthmatic patients. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 2005;4(3):133–8.

Feinstein RA, Hains CS, Hemstreet MP, Turner-Henson A, Redden DT, Martin B, et al. A simple “step-test” protocol for identifying suspected unrecognized exercise-induced asthma (EIA) in children. *Allergy Asthma Proc.* 1999;20(3): 181-8.

Feinstein RA, LaRussa J, Wang-Dohlman A, Bartolucci AA. Screening adolescent athletes for exercise-induced asthma. *Clin J Sport Med.* 1996;6(2):119-23.

França-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, Saraiva-Romanholo BM, Kalil J, Martins MA, Giavina-Bianchi P, Carvalho CR. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(8):732-9.

Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, Mancini MC, Sato MN, Martins MA, Carvalho CR. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(1):32-42.

GINA. Global Initiative for asthma. 2016 GINA Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>.

GINA. Global Initiative for asthma. 2018 GINA Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-main-report-final.pdf>.

Girodo M, Ekstrand KA, Metivier GJ. Deep diaphragmatic breathing: rehabilitation exercises for the asthmatic patient. *Archives of Physiology, Medicine and Rehabilitation* 1992;73: 717–20.

Gonçalves R, Nunes MPT, Cukier A, Stelmach R, Martins MA, Carvalho CRF. Efeito de um programa de condicionamento físico aeróbio nos aspectos psicossociais, na qualidade de vida, nos sintomas e no óxido nítrico exalado de

portadores de asma persistente moderada ou grave. Rev Bras Fisioter. 2008;(12)127-135.

Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. Nat Rev Immunol. 2008;8(3):218-30.

Jardim JR, Mayer AF, Camelier A. Respiratory muscles and pulmonary rehabilitation of asthmatics. Arch Bronconeumol. 2002 Apr;38(4):181-8.

José A, Dal Corso S. Step Tests Are Safe for Assessing Functional Capacity in Patients Hospitalized With Acute Lung Diseases. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention 2016; 36:56-61.

Juniper EF, Bousquet J, Abetz J, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006; 100(4):616-21.

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; 14(4):902-7.

Karila C, de Blic J, Waernessyckle S, Benoist MR, Scheinmann P. Cardiopulmonary exercise testing in children: an individualized protocol for workload increase. Chest. 2001;120(1):81-7.

Labadessa IG, Borghi-Silva A, de Araujo ASG, Rizzatti FPG, Di Lorenzo VAP. Reliability of cardiorespiratory and metabolic responses during incremental shuttle walk test in adult subjects with asthma. Respir Care. 2019;64(1):55-62.

Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, International Study of A, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma

symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64:476-83.

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

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380:2095-128.

Matsumoto I, Araki H, Tsuda K, Odajima H, Nishima S, Higaki Y, et al. Effects of swimming training on aerobic capacity and exercise induced bronchoconstriction in children with bronchial asthma. *Thorax* 1999;54(3): 196–201.

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.

Mendes FA, Lunardi AC, Silva RA, Cukier A, Stelmach R, Martins MA, Carvalho CR. Association between maximal aerobic capacity and psychosocial factors in adults with moderate-to-severe asthma. *J Asthma*. 2013;50(6):595-9.

Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *European Respiratory Journal* 2008;32(6):1570–5.

Nicolaescu V, Racoveanu C, Manicatide M. Effects of exercise on practolol-treated asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1973;6(1):3-8.

Nunes C, Pereira AM, Almeida MM. Asthma costs and social impact. *Asthma Research and Practice.* 2017; 3 (1): 1- 11.

Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007 Jan;29(1):185-209.

Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):12.

Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(4): 397- 406.

Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA, O'Donnell DE, Onorati P, Porszasz J, Rabinovich R, Rossiter HB, Singh S, Troosters T, Ward S. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement.. *Eur Respir J.* 2016 Feb;47(2):429-60

Reibman J, Hsu Y, Chen LC, Bleck B, Gordon T. Airway epithelial cells release MIP-3 α /CCL20 in response to cytokines and ambient particulate matter. *Am J Respir Cell Mol Biol*.

Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, Jackson AS. The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC Pulmonary Medicine* 2010; May 26;10:31.

Silva CS, Torres LAGMM, Rahal A, Terra Filho J, Vianna EO. Comparison of morning and afternoon exercise training for asthmatic children. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2006;39(1):71–8.

Stirbulov, R., Lopes da Silva, N., Maia, S. C. O. M., Carvalho-Netto, E., & Angelini, L. Cost of severe asthma in Brazil—systematic review. *Journal of Asthma*. 2016; 53(10), 1063–1070.

Swann IL, Hanson CA. Double-blind prospective study of the effect of physical training on childhood asthma. In: Oseid S, Edwards A (editor(s)). *The asthmatic child- In play and sport*. London: Pitman Books Limited, 1983:318–25.

Swinburn CR, Wakefield JM, Jones PW. Performance, ventilation, and oxygen consumption in three different types of exercise test in patients with chronic obstructive. *Thorax*. 1985 Aug;40(8):581-6.

Tancredi G, Quattrucci S, Scalercio F, De Castro G, Zicari AM, Bonci E, et al. 3-min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma. *Eur Respir J*. 2004;23(4):569-574.

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

Van Veldhoven NH, Vermeer A, Bogaard JM, Hessels MG, Wijnroks L, Colland VT, van Essen-Zandvliet EE. Children with asthma and physical exercise: effects of an exercise programme. *Clin Rehabil*. 2001;15(4):360-70.

Varray AL, Mercier JG, Prefaut CG. Individualized training reduces excessive exercise hyperventilation in asthmatics. *Int J Rehabil Res*. 1995 Dec;18(4):297-312.

Varray AL, Mercier JG, Terral CM, Prefaut CG. Individualized aerobic and high intensity training for asthmatic children in an exercise readaptation program. Is training always helpful for better adaptation to exercise? *Chest*. 1991 Mar;99(3):579-86.

Vilaró J, Resqueti VR, Fregonezi GAF. Clinical assessment of exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Bras Fisioter*. 2008;12(4):249-259.

Wang J, Hung W. The effects of a swimming intervention for children with asthma. *Respirology* 2009;14:838–42.

Weisgerber MC, Guill M, Weisgerber JM, Butler H. Benefits of swimming in asthma: effect of a session of swimming lessons on symptoms and PFTs with review of the literature. *Journal of Asthma* 2003;40(5):453-64.

Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012; 18(5):716-25.

World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of WHO expert committee. Geneva, 1995 (WHO technical report series).

Young RP, Holst PE. A simple exercise test in assessment of asthma. N Z Med J. 1988;101(854):600-1.

Anexos

ANEXO 1

TRIAGEM DOS PACIENTES

■ IDENTIFICAÇÃO

Paciente: _____
 Nasc.:_____/_____/_____, Idade:_____, Natural:_____
 Profissão:_____, Tel: (_____)_____/_____, Sexo () F () M
 Endereço:_____, Bairro:_____, Cidade:_____,

 RG/HC:_____, Peso:_____, Altura:_____, IMC :_____

■ CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- () Diagnóstico de asma persiste, moderada e grave
- () Idade ≥ 20 e ≤ 60 anos
- () IMC $\geq 18,5$ e $\leq 39,9$ Kg/m²
- () Capaz de deambular (caminhar) sem auxílio (ex.: bengala)
- () Disponibilidade para participar dos testes (02 visitas)
- () Quadro clínico estável durante, pelo menos, 30 dias
- () Tratamento médico-ambulatorial há, pelo menos 6 meses
- () Idade < 20 anos
- () Idade > 60 anos
- () Outra doença respiratória crônica associada
- () Doença Cardíaca
- () Doença neurológica
- () Doença osteomuscular que dificulta AF
- () Problemas psiquiátricos
- () Quadro clínico não-estável nos últimos 30 dias
- () Indisponibilidade
- () Tabagismo ou ex-tabagismo ≥ 10 anos
- () Câncer
- () Cirurgia bariátrica
- () Incapacidade de compreensão dos testes
- () Participação em programa de RP ou FR
- () Gravidez
- () Tratamento médico-ambulatorial < 6 meses
- () Sem interesse
- () Outros: _____

■ MOTIVOS DE NÃO INCLUSÃO

■ GRAVIDADE DA ASMA (SEGUNDO O MÉDICO DO DIA)

() Intermitente () persistente moderada

() Persistente leve () persistente grave

- Início dos sintomas de asma,,

- Tempo de diagnóstico de asma,,

■ EXACERBAÇÕES NOS ÚLTIMOS 6 MESES:

- Número de internações,,,,,,,,,/visitas a emergência,,,,,,,,,/, uso de corticóide oral,,,,,,,,,

■ TABAGISMO: () nunca () tabagista: „maços/ano () ex-tabagista: „„maços/ano há„„„anos

■ MEDICAÇÃO

Medicação para asma (nome comercial/quantidade de puffs por vez e por dia):

,,
Outros,,

■ PATOLOGIAS ASSOCIADAS:

,,
,,

■ FUNÇÃO PULMONAR (PRONTUÁRIO):

VEF ₁ , L	
CVF, L	
VEF ₁ /CVF	

■ ESCOLARIDADE

() Não alfabetizados () Fundamental () Médio () Superior

■ OCUPAÇÃO

() Estudantes/empregados () Desempregados/aposentados

■ RENDA FAMILIAR MENSAL

() < 1 salários mínimo () entre 1 e 2 salários mínimos () ≥ 2 salários mínimos

ANEXO 2, TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1, NOME:,,,,,DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº,,,,,SEXO : ,M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO: ,,,,/,,,,/,,,,ENDEREÇO ,,,,,,
 BAIRRO:,,,,,CIDADE:,,,,,CEP:,,,,,TEL:,,,,,

2,RESPONSÁVEL LEGAL ,,,,,,
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc,) ,,,,,,
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :,,,,,SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO: ,,,,/,,,,/,,,,ENDEREÇO:,,,,,BAIRRO:
 ,,,,,,CIDADE:,,,,,CEP:,,,,,TEL:,,,,,

DADOS SOBRE A PESQUISA

1,TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **AValiação DAS RESPOSTAS CARDIOPULMONARES OBTIDAS DURANTE OS TESTES CLÍNICOS DE CAMPO EM PACIENTES ASMÁTICOS EUTRÓFICOS E OBESOS**

PESQUISADOR : Celso Ricardo Fernandes Carvalho

CARGO/FUNÇÃO: Orientador / INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP: Fisiopatologia Experimental

2, AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x RISCO MÉDIO ☐
 RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3,DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

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

1 – Justificativa e objetivos da pesquisa: A doença que o senhor (a) tem se chama Asma, É uma doença que causa uma inflamação nas vias aéreas por isso o mecanismo da respiração fica prejudicado e as pessoas com esta doença sentem cansaço para respirar e, quanto mais falta de ar sentem, maior é a dificuldade de realizar exercícios simples do dia-a-dia, Desse modo, é muito importante quantificar a capacidade física de pessoas com asma, ou seja, determinar quanto a atividade física está prejudicada por causa da doença, Atualmente existem alguns exames simples que podem ser realizados para avaliar a capacidade física de pessoas com doenças respiratórias, porém ainda não foi estabelecido qual é o melhor para avaliar pessoas com asma,Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar qual é o melhor exame de campo para avaliar a capacidade física de pessoas asmáticas obesas e não obesas,

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos: O(A) senhor(a) está sendo convidado (a) para participar deste estudo, Concordando em participar e assinando esse termo de consentimento, o(a) senhor(a) deverá comparecer no ambulatório de

fisioterapia do hospital das clínicas (HC) para realização dos exames, portanto, o (a) senhor (a) deverá comparecer em quatro dias alternados, agendados de acordo com a sua disponibilidade, Os exames que o (a) senhor (a) deverá realizar são:

- a) Teste cardiopulmonar de esforço: este teste será feito numa esteira ergométrica e o (a) 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 os pulmões estão funcionando durante o exercício físico,
- b) Teste de caminhada dos 12 minutos: O senhor (a) deverá caminhar em um corredor de 30 m por um período de 12 minutos, É possível que depois de realizar este teste o (a) senhor (a) sinta cansaço, mas também será passageiro e não acarretará nenhuma complicação,
- c) Teste incremental com marcha controlada: Neste teste, o (a) senhor (a) deverá caminhar entre dois cones, numa distância de 9 metros entre eles, com velocidade de caminhada determinada por sinais sonoros, que indicam o momento em que o o (a) senhor (a) deve caminhar entre um cone e outro,
- d) Teste do degrau: O senhor (a) deverá subir e descer de um degrau com altura de 20 cm com velocidade determinada por sinais sonoros até o limite de tolerância do (a) senhor (a),
- e) 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,
- f) 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. 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.

4, 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,

5, Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o individuo

A maior vantagem deste estudo será tentar estudar se o exercício físico aeróbio interfere beneficemente 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:

Garantia de acesso: em qualquer momento do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas, Os pesquisadores responsáveis por este estudo são: Dr, Celso Ricardo Fernandes de Carvalho, que pode ser encontrado no Prédio dos Ambulatórios, 4º andar, bloco 6, Ambulatório Geral e Didático ou nos telefones (11) 98415-3234 e (11) 3069-7691, e Dra, Renata Cléia Claudino Barbosa, que pode ser encontrada no telefone (11) 96054-0798 e (11) 98322-0798, Se o(a) senhor (a) tiver qualquer dúvida ou consideração sobre a ética da pesquisa, pode entrar 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, **Liberdade:** nós garantimos que o(a) senhor(a) tem liberdade para retirar o seu consentimento do estudo a qualquer momento e deixar de participar dele sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição, **Confidencialidade:** nós lhe garantimos que as informações obtidas serão analisadas em conjunto com a dos outros pacientes e não divulgaremos qualquer identificação sua ou de qualquer outro paciente, **Esclarecemos que a liberdade de retirar o consentimento e a garantia de confidencialidade é garantida ao senhor por lei,** **Acesso às informações:** nós lhe garantimos o direito de mantê-lo(a) atualizado(a) sobre os resultados que chegamos ao final da pesquisa, **Despesas e compensações:** nós não lhe daremos qualquer compensação financeira relacionada à sua participação na pesquisa, **Assistência:** em caso de dano pessoal, nós lhe garantimos o atendimento de Pneumologia e Fisioterapia aqui no HC, **Compromisso:** os pesquisadores utilizarão suas informações e resultados dos exames somente para esta pesquisa,

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“AVALIAÇÃO DAS RESPOSTAS CARDIOPULMONARES OBTIDAS DURANTE OS TESTES CLÍNICOS DE CAMPO EM PACIENTES ASMÁTICOS EUTRÓFICOS E OBESOS”** Eu discuti com o Dr, Celso Ricardo Fernandes de Carvalho sobre a minha decisão em participar nesse 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/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,

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

ANEXO 3,

QUESTIONÁRIOS SOBRE O CONTROLE DE ASMA

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

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

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

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	4 Muito limitado
1 Muito pouco limitado	5 Extremamente limitado
2 Pouco limitado	6 Totalmente limitado
3 moderadamente 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	4 Bastante
1 Muito pouca	5 Muita
2 Alguma	6 MUITÍSSIMA
3 Moderada	

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

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

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

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

7, VEF1 pré broncodilatador _____ VEF1 previsto _____ VEF1 % previsto

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

ANEXO 4,
ESCALA DE BORG MODIFICADA

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

Type of submission: Original Investigation

Title: Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Authors

Renata Cléia Claudino Barbosa¹; Ronaldo Aparecido Silva¹; Simone Trindade Camargo Silva¹; Simone Dal Corso; João Marcos Salge³; Alfredo José Fonseca; Rafael Stelmach³; Celso R. F. Carvalho¹

Authors' addresses:

¹Department of Physical Therapy, School of Medicine, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

²Graduate Program in Rehabilitation Sciences, Universidade Nove de Julho, São Paulo, Brazil

³Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), Clinical Hospital, Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Short running title:

Modified Incremental Step Test In Subjects With Asthma

Corresponding Author:

Celso R F Carvalho

Department of Medicine, School of Medicine, University of Sao Paulo

Av. Dr. Arnaldo 455, room 1210

Zip code: 01246-903 – Sao Paulo – SP, Brazil

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Phone: +55 11 3066-7317 26 Fax: +55 11 3085-0992

E-mail: cscarval@usp.br

Keywords:

Step test; Field test; Exercise tolerance; Oxygen uptake; Pulmonary disease.

Financial/nonfinancial disclosures:

This research was supported by the Sao Paulo Research Foundation (FAPESP, grant no. 2012/16700-9), Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq, grant no. 311443/2014-1) and Coordination of Improvement of Higher Level Personnel – Brazil (CAPES, grant no. 001).

Conflicts of Interest:

All authors declare no conflicts of interest.

Statement:

All authors have read and approved submission of the manuscript and the manuscript has not been published and is not being considered for publication elsewhere in whole or part in any language except as an abstract.

Word Count: 3,567 words for the text.

Numbers of Tables: 04 tables.

Numbers of Figures: 03 figures.

Numbers of References: 37 references

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

ABSTRACT

Introduction: There is a growing interest in using step tests to assess exercise capacity in subjects with chronic lung diseases due to their portability. The modified incremental step test (MIST) induces maximal physiological responses in subjects with COPD; however, the use of the MIST to evaluate exercise capacity in subjects with asthma remains unknown. Objective: This study aimed to evaluate cardiopulmonary and metabolic responses during the MIST in adults with moderate to severe asthma and to investigate the reliability of the MIST in this population. Methods: Fifty-four adults with asthma performed a cardiopulmonary exercise test (CPET) and two MISTs also using pulmonary gas analysis on two separate days in a randomized order. The subjects were allocated according to body mass index (BMI) eutrophic, overweight and obese and the best MIST (b-MIST) at the peak of exercise was selected for comparison with the CPET. Results: There was a difference in the peak oxygen uptake ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) assessed by the CPET and the b-MIST ($2,042 \pm 494$; $1,749 \pm 434$ mL/min, mean $\pm$ SD, respectively; $p=0.01$). The limits of agreement for $\text{VO}_{2\text{peak}}$ between the CEPT and the b-MIST ranged from 201 to -786 ml/min. The MIST was reproducible, with a significant intraclass correlation coefficient (CCI [95% confidence interval]) for the number of steps ($0.88[0.79 - 0.93]$), VO_2 ($0.93[0.88 - 0.96]$) and HR ($0.86 [0.76 - 0.92]$). Conclusion: The MIST elicits a lower response in the $\text{VO}_{2\text{peak}}$ than the CPET in subjects with moderate to severe asthma regardless of BMI. However, the MIST is well tolerated and reproducible in this population.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

In Brief

The cardiopulmonary and metabolic responses of the modified incremental step test (MIST) was compared to the cardiopulmonary exercise test (CPET) in adults with moderate and severe asthma. The MIST elicited a submaximal physiological response in adults with asthma independent of patient's body mass index. However, the MIST is well tolerated and reproducible in this population.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

INTRODUCTION

Subjects with asthma often limit physical exercise to avoid respiratory symptoms,¹ which leads to a detrimental health cycle and an aversion to exercise that reduces activity in daily life and cardiorespiratory fitness.²⁻³ The cardiopulmonary exercise test (CPET) is the gold standard for measuring cardiorespiratory fitness; however, the CPET is expensive and requires specialized equipment and a qualified operator. Field walking tests have been used to assess exercise capacity because they are simple, less expensive and less time-consuming,⁴ but they require corridors of at least 10 meters for appropriate execution.⁵

Step tests have been considered a reproducible alternative for the evaluation of the maximum exercise capacity due to their portability, low cost and ability to be applied without requiring large spaces.⁶ Step tests can be classified as self- or externally paced. The self-paced tests are influenced by the degree of motivation of the patient, which can be considered a limitation because the criteria for test interruption are subjective.⁷ In comparison, the externally paced step test can be compared with cardiopulmonary responses under similar workloads,⁸ which is not the case for self-paced tests.⁷

Previous studies with obese women showed that the six-minute step test elicited lower metabolic and cardiovascular responses than the CPET.⁹⁻¹⁰ However, these previous studies had small sample sizes. In subjects with chronic obstructive disease, an external-paced step test, the modified incremental step test (MIST), induced maximum cardiopulmonary and metabolic responses similar to those of the cardiopulmonary exercise testing (CPET), and both tests presented a positive linear correlation for the $\text{VO}_{2\text{peak}}$.⁶

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Furthermore, the MIST has been considered reproducible and reliable in patients with COPD⁶ and bronchiectasis¹¹ and those hospitalized with acute lung diseases.¹² However, the symptom-limited incremental step test protocol has never been tested in adults with asthma. Thus, the aim of the current study was to evaluate the cardiopulmonary and metabolic responses during incremental step tests in adults with asthma. The secondary objective was to evaluate the reliability of the incremental step test in this population and to compare the performance on the CPET and MIST among eutrophic, overweight and obese subjects.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

METHODS

Participants

Outpatients with moderate or severe persistent asthma aged between 18 and 60 years with body mass index (BMI) between ≥ 20 and ≤ 40 kg/m² were recruited from a University hospital during a routine medical consultation. The participants were diagnosed according to the Global Initiative for Asthma¹³ and had been clinically stable for at least six months (i.e., no hospitalizations, emergency care or changes in medication for at least 30 days). The exclusion criteria were the following: cardiovascular, musculoskeletal or other chronic pulmonary diseases; uncontrolled hypertension or diabetes; active cancer; use of oral corticosteroids; smokers or ex-smokers (≥ 10 packs/year); pregnant or breastfeeding. The Ethics Review Board of the Clinical Hospital approved the study (47710715.9.0000.0068), and all participants provided written informed consent.

Study Design

This cross-sectional study evaluated subjects with moderate and severe asthma on two nonconsecutive days, at least 48 hours apart. On day 1, anthropometric indices, clinical asthma control (Asthma Control Questionnaire (ACQ)) and lung function (spirometry) were assessed. After that, the patients were randomized to perform either cardiopulmonary exercise testing (CPET) or two-modified incremental step tests (MIST). On day 2, the patients performed either CPET or MIST according to randomization.

All incremental tests were performed using a metabolic gas analyzer. A bronchodilator (400 µg salbutamol) was used 15 minutes prior to each test to allow the subjects to reach maximal oxygen consumption.¹⁴

Randomization

The sequence for the tests (CEPT or MIST-1, and MIST-2) was established using a simple randomization sequence was computer-generated (Microsoft Excel Program) by one of the investigators of the study who was not directly involved with either the assessments.

Measurements

Anthropometric data: Height and weight (Filizola, SP, Brazil) were measured using a standardized protocol, and body mass index (BMI) was calculated as the ratio of weight (in kilograms) to height (in meters) squared.¹⁵

Asthma control: The Asthma Control Questionnaire (ACQ)¹⁶ validated for Brazilian Portuguese¹⁷ was used. This questionnaire includes specific parameters for daytime and nocturnal asthma symptoms, activity limitations, dyspnea, wheezing, the use of a rescue bronchodilator within the past week (short-acting β_2 -agonist) and the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁, in % of predicted, pre-bronchodilator).¹⁸ The responses are given on a 7-point scale, and the overall score is the mean of the responses (0=totally controlled, 6=severely uncontrolled). Values greater than or equal to 1.5 indicate uncontrolled asthma; values between 0.75 and 1.5 indicate partially controlled asthma; and values less than 0.75 indicate fully controlled asthma.¹⁶

Pulmonary function testing: Spirometry was performed using a calibrated pneumotachograph (Medical Graphics Corporation, MN, USA) following the current ATS/European Respiratory Society Guidelines.¹⁹ Predicted values for lung function tests²⁰ and forced spirometry were derived from the Brazilian population.²¹

Perception of effort: The subjects were asked to rate dyspnea and leg fatigue upon exercise cessation using the modified Borg's category-ratio scale, which ranges from 0 to 10.²²

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Cardiopulmonary exercise testing: The CPET was performed using an electrical treadmill ergometer (Jaeger™) linked to a digital exercise evaluation system with a gas analyzer (Vyntus CPX™) in accordance with the American Thoracic Society/American College of Chest Physicians guidelines.²³ The ramp protocol was used, with a fixed speed and 2% increases in slope every minute. Before the test, the patient was asked to choose one of the following speeds: 2.4; 3.6; 4.8; 6.0 or 7.2 km/h; therefore, the protocol was individualized.²⁴⁻²⁵ The patient was exposed to all speeds for periods between 1 and 3 minutes before choosing the velocity.

The following variables were recorded breath by breath and expressed as the average of the last 15 s: oxygen uptake (VO_2), carbon dioxide production (VCO_2), minute ventilation (VE), respiratory exchange ratio (RER), and heart rate (HR). Additionally, blood pressure was evaluated at rest and every 2 min until peak exercise was reached. Leg discomfort and dyspnea were evaluated before and after the test (Mendes et al., 2013). Tests were performed as previously recommended by the American Thoracic Society, and the predicted values for the CPET set for the Brazilian population were used.²⁰

Modified incremental step test: The subjects stepped up and down on a 20 cm high wooden bench (width 40 cm, depth 60 cm) as previously described.⁶ The stepping rate was dictated by an audio signal played on a compact disc. The initial stepping rate was 10 steps/min, with increments of one step every 30 s up to the limit of tolerance. The subjects were advised to interrupt the test only if they reached the maximal symptoms of dyspnea and/or fatigue. The test was interrupted by the researcher when the subject presented an inability to keep the pace for a period of 15 s.⁷ Metabolic performance during the MIST was quantified using a gas analyzer, and the variables VO_2 , VE, RER, HR, blood pressure and perception of effort and dyspnea were recorded in a manner similar to that used for the CPET.

Statistical Analysis

The sample size calculation was based on the provision of an acceptable precision of the limits of agreement between VO_2peak by the maximal treadmill test and the MIST. Using observations from the maximal treadmill testing in subjects with moderate and severe asthma, in which the mean VO_2peak was 25.5 ± 5.9 mL/kg/min,²⁵ we estimated that 46 participants would be needed to provide a precision of 12% (3.5 mL/kg/min) for estimating the disagreement (difference between tests). Assuming up to a 15% loss during follow-up, the final sample size was set at 54 participants. The results are expressed as the mean $\pm$ SD or percentages. Normality was evaluated using the Kolmogorov–Smirnov test. We used a t-test to compare the variables of the CPET and the best MIST (b-MIST) for all subjects and to compare the findings among eutrophic, overweight and obese subjects. The Wilcoxon test was used for nonparametric data. The intraclass correlation coefficient (ICC) and 95% confidence interval (95% CI) were used to verify the reproducibility of the MIST-1 and MIST-2 in terms of the number of steps and VO_2 peak, VE, HR, and pulse oximetry saturation (SpO_2).

The ICC was interpreted as follows: 0.80 to 1.0 = strong reliability; 0.60 to 0.79 = adequate reliability; and <0.60 = inadequate reliability. The significance levels for Pearson correlations were as follows: >0.6 = strong correlation; 0.35 to 0.6 = significant correlation; and <0.35 = weak correlation.²⁶ The limits of agreement and the precision of the peak VO_2 between the best MIST and CPET and between the MIST-1 and MIST-2 were calculated using the methods described by Bland and Altman.²⁷

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

RESULTS

Baseline Characteristics

A total of 338 adults with asthma were invited to participate. Two hundred eighty-two subjects were excluded for the following reasons: 154 were aged >60 years, 24 refused to participate, 15 had heart diseases, 14 had a BMI ≥ 40 kg / m², 13 had other associated lung diseases, 9 were smokers, 9 presented gait impairment, 5 were not clinically stable, 5 were pregnant, 4 were participating in another research protocol, and 30 for other reasons. Fifty-four participants were included (14 eutrophic, 18 overweight and 22 obese), and their characteristics are described in Table 1. Thirty-five (62.5%) subjects had normal lung function, and 32 (57%) had *poorly controlled asthma*.

Comparison of the maximal exercise performance on the CPET and the best MIST (b-MIST)

Considering the subjects together, a lower cardiopulmonary response was observed on the b-MIST compared to the CPET, except for perceived exertion in terms of dyspnea and leg fatigue (Table 2). Differences between the CPET and the b-MIST were observed in patients with both controlled or noncontrolled *asthma (data not shown)*.

A strong linear correlation was also observed between the VO₂ peak obtained during the CEPT and the b-MIST for all subjects ($r=0.86$; $p<0.001$) (Figure 1). The Bland-Altman plot shows that the VO₂ peak presents an average difference of $288 \pm$ ml/min between the CEPT and the b-MIST, with a large limit of agreement ($-200 - 776$ ml/min); 2 participants (3.7%) were considered outliers (Figure 2).

The examiner interrupted all the tests because the subjects could no longer keep up with the externally paced rhythm.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

The difference in the performances of the CPET and b-MIST was also evaluated in each subgroup (eutrophic (EA), overweight (WA) and obese (OA)). The majority of the cardiopulmonary variables were similar between the CPET and the b-MIST in EA patients, except for the VO_2 peak in % predicted ($p=0.01$) and the respiratory exchange ratio (RER, $p=0.007$). In contrast, most of the variables indicated a difference between the CEPT and the b-MIST in WA; exceptions were as follows: VO_2 peak ($2,033\pm 582$ vs. $1,740\pm 582$ ml/min; $p=0.07$), heart rate (HR, 169 ± 16.2 vs. 158 ± 15.8 beats/min; $p=0.06$), perceived exertion in terms of dyspnea (5 ± 2.3 vs. 4 ± 2.1 score; $p=0.08$) and leg fatigue (7.5 ± 1.7 vs. 6.6 ± 2.4 score; $p=0.2$). Obese asthmatics also presented a difference between the CEPT and the b-MIST in most variables, except for RER (1 ± 0.06 vs. 1 ± 0.06 ; $p=0.06$), minute ventilation per maximum voluntary ventilation VE/MVV , 0.86 ± 0.2 vs. 0.74 ± 0.2 ; $p=0.09$), HR (162 ± 14.2 vs. 153 ± 18.3 beats/min; $p=0.07$), perceived exertion of dyspnea (4.18 ± 2.28 vs. 4.15 ± 2.27 score; $p=0.08$) and leg fatigue (7.8 ± 1.5 vs. 7.8 ± 1.4 score; $p=1.0$) (Table 2). The average differences in the VO_2 peak between CEPT and b-MIST for the ES, WA and OA groups were 323, 293 and ± 272 ml/min, respectively.

Reproducibility of the MIST

No significant difference was observed in the cardiopulmonary responses between the first and the second MIST (MIST-1 and MIST-2, respectively) for the group of subjects as a whole or for the EA, WA, and OA (Table 3). A strong linear correlation was observed in the VO_2 peak between the MIST-1 and the MIST-2 when the subjects were considered all together ($r=0.9$; $p<0.0001$). The Bland-Altman plot showed an average

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

difference in the VO_2 peak of ± 93 ml/min between both tests, and one participant was considered an outlier (Figure 3). The majority of the subjects ($n=38$) had their best performance on the MIST-2; 16 had their best performance on the MIST-1. In the subgroup analysis, a greater difference between the MIST-1 and MIST-2 was observed in the WA subgroup (± 149 ml/min) compared to the EA (± 3 ml/min) and OA (± 93 ml/min) subgroups.

The ICC analysis showed that the MIST presented strong reproducibility in terms of the number of steps ($0.88[0.79 - 0.93]$), VO_2 ($0.93[0.88 - 0.96]$) and HR ($0.86 [0.76 - 0.92]$) (Table 4).

DISCUSSION

Our results showed that the incremental step test (MIST) induced a submaximal response independent of the patient's body weight in subjects with moderate and severe asthma. However, the MIST was well tolerated and highly reproducible in this population. These results suggest that MIST cannot be used to evaluate maximal exercise capacity in asthmatic subjects.

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is the gold standard method for determining maximal oxygen uptake and prescribing exercise intensity; however, its use in a clinical setting is generally not feasible. Field tests are attractive in clinical settings because they are simple, less expensive and less time-consuming.⁴ To the best of our knowledge, there are few studies evaluating the performance of field tests in adult asthmatics, and all of them have used walking tests.^{26,28} Walking tests are important because they can represent physical activities in daily life. However, most subjects with respiratory

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

disease complain of greater limitations in stair climbing because they consider it a more strenuous activity.²⁹

Our results show that subjects with moderate to severe asthma did not reach the maximal exercise capacity when they underwent MIST, with a reduced VO_2peak of approximately 15% compared to the CPET. These results are contrary to previous observations that the MIST induced a greater VO_2peak (130 ml/min) than CPET in COPD subjects.⁶ In our opinion, there are two possible explanations for the difference between our results and those obtained by Dal Corso⁶. First, the pacing during the MIST becomes increasingly fast near the end of the test, which can explain why most or all subjects were not able to keep the test pacing, preventing them from achieving maximum exercise capacity. In our study, the MIST lasted 9 minutes (26 steps/min), while in COPD subjects, the MIST lasted 7 minutes (20 steps/min).⁶ Second, we compared the MIST with the CPET using a treadmill protocol, while Dal Corso et. al.,⁶ compared the performance of these tests using a cycle ergometer protocol. Previous studies have reported at least a 10% difference in the maximal oxygen consumption between treadmill and cycle ergometer use.^{23,30} However, previous studies of obese women have suggested that a self-paced step test (six-minute step test, 6MST) elicits a lower cardiopulmonary response compared with the CPET performed on a cycle ergometer (approximately 350 ml/min).⁹ We chose to evaluate exercise capacity in asthmatic subjects using a treadmill protocol because this procedure is in agreement with most studies that evaluated the benefits of exercise training in asthmatic patients.³¹⁻

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Body mass index has been considered an important characteristic in asthmatic phenotypes.³⁴ In addition, there are studies demonstrating that exercise capacity in eutrophic and obese asthmatics is quite different.^{31,35} In the present study, we also evaluated the MIST performance of our patients with asthma according to BMI (eutrophic, overweight and obese). Our results suggest that the performance of obese subjects on the MIST and the CPET differed significantly. These results are supported by previous studies of obese women that showed a lower response on the MST than the CPET on a cycle ergometer ($\text{VO}_{2\text{peak}}$: 17.6 ± 3.1 vs. $21.2 \pm 3.1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, respectively).¹⁰ The performances of eutrophic and overweight asthmatics did not differ significantly; however, we hypothesize that the difference was not found because there were fewer subjects in these subgroups than in the subgroup of obese subjects. Taken together, our results strongly suggest that MIST cannot be used to evaluate maximal performance in subjects with asthma independent of body weight (phenotype). We suggest that the MIST should be modified for use in subjects with asthma, but this should be tested in future studies.

We also aimed to evaluate the reproducibility of the MIST in subjects with asthma. Our results show that subjects with asthma presented similar cardiopulmonary responses on both MIST tests. These results are in agreement with previous studies that performed the Chester step test in subjects with COPD.³⁶ Later, the same group showed that the MIST is also reproducible in subjects with bronchiectasis.¹¹ Taken together, these results suggest that the MIST is a reproducible test. Interestingly, we observed that our patients presented a better response on the second MIST test, suggesting a learning effect. Nevertheless, the subjects reached a similar maximal oxygen uptake.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Certain limitations should be noted in the present study. First, the sample size was calculated to detect a difference between both tests. Consequently, the subgroup analysis (eutrophic, overweight and obese) could be considered underpowered. Second, the MIST has been previously tested in COPD subjects, and it is known that asthmatic subjects have a greater exercise capacity.³⁷ The greater exercise capacity of our patients may explain their difficulty in maintaining step coordination and reaching maximal exercise capacity. However, we believe that the MIST has advantages over walking tests; for example, it seems to better represent subjects' with asthma complaints,²⁹ and it can be used in distinct facilities.

CONCLUSION

The MIST elicits a lower response in the VO_2peak than the CPET in subjects with moderate to severe asthma, regardless of BMI. However, the MIST is well tolerated and reproducible in this population.

Acknowledgments

The authors acknowledge Adriana Claudia Lunardi, PhD, (University of Sao Paulo, São Paulo, Brazil) for technical support and the electrocardiogram team (Clinics Hospital, School of Medicine, University of Sao Paulo, São Paulo, Brazil) for their support with the cardiopulmonary exercise testing. They extend special thanks to the patients and their families, who made this study possible.

Financial/nonfinancial disclosures:

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

None of the authors have any conflicts of interest to report.

This research was supported by the Sao Paulo Research Foundation (FAPESP, grant no. 2012/16700-9), Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq, grant no. 311443/2014-1) and Coordination of Improvement of Higher Level Personnel – Brazil (CAPES, grant no. 001).

REFERENCES

1. Mancuso CA, Sayles W, Robbins R, Phillips EG, Ravnell K, Duffy C, Wenderoth S, Charlson ME. Barriers and facilitators to healthy physical activity in asthma subjects. *J Asthma*. 2006; 43:137–43.
2. Villa F, Castro AP, Pastorino AC, et al. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. *Arch Dis Child* 2011; 96:1–11.
3. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, et al. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9:CD001116.
4. Evans RA, Dolmage TE, Robles PG, Goldstein RS, Brooks D. Do field walking tests produce similar cardiopulmonary demands to an incremental treadmill test in obese individuals with treated OSA?. *Chest*. 2014;146(1):81-7.
5. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
6. Dal Corso S, De Camargo AA, Izbicki M, Malaguti C, Nery LE. A symptom-limited incremental step test determines maximum physiological responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2013; 107(12):1993-9.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

7. Andrade CH, Cianci RG, Malaguti C, Corso SD. The use of step tests for the assessment of exercise capacity in healthy subjects and in patients with chronic lung disease. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(1):116-24.
8. Dal Corso S, Duarte SR, Neder JA, Malaguti C, De Fuccio MB, De Castro Pereira CA, et al. A step test to assess exercise-related oxygen desaturation in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2007; 29(2):330-336.
9. Di Thommazo-Luporini L, Pinheiro CL, Luporini R, Trimer R, Falasco PCB, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A. The six-minute step test as a predictor of cardiorespiratory fitness in obese women. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015; 51(6):793-802.
10. Carvalho LP, Di Thommazo-Luporini L, Aubertin-Leheudre M, Bonjorno Junior JC, de Oliveira CR, Luporini RL, Mendes RG, Zangrando KT, Trimer R, Arena R, Borghi-Silva A. Prediction of cardiorespiratory fitness by the six-minute step test and its association with muscle strength and power in sedentary obese and lean young women: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2015; 10(12):e0145960.
11. Camargo AA, Lanza FC, Tupinambá T, Dal Corso S. Reproducibility of step tests in patients with bronchiectasis *Braz. J. Phys. Ther.* 2013; 17 (3); 255-262.
12. José A, Dal Corso S. Step Tests Are Safe for Assessing Functional Capacity in Patients Hospitalized With Acute Lung Diseases. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2016; 36:56-61.
13. GINA. Global Initiative for asthma. 2018 GINA Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

14. Mendes FA, Lunardi AC, Silva RA, Cukier A, Stelmach R, Martins MA, Carvalho CR. Association between maximal aerobic capacity and psychosocial factors in adults with moderate-to-severe asthma. *J Asthma*. 2013; 50(6):595-9.
15. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am*. 1989; 73 (1):161-84.
16. 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; 14(4):902-7.
17. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Junior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008; 34 (10): 756-63.
18. Juniper EF, Bousquet J, Abetz J, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006; 100(4):616-21.
19. ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing. *Eur Respir J*. 2005; 26: 153–161.
20. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res*. 1999; 32(6): 703-17.
21. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007; 33(4): 397- 406.
22. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982; 14(5):377-81.
23. ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(2):211–77.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

24. Karila C, de Blic J, Waernessyckle S, Benoist MR, Scheinmann P. Cardiopulmonary exercise testing in children: an individualized protocol for workload increase. *Chest*. 2001;120(1):81-7.
25. França-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, Saraiva-Romanholo BM, Kalil J, Martins MA, Giavina-Bianchi P, Carvalho CR. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(8):732-9.
26. Costa IP, Dal Corso S, Borghi-Silva A, Peixoto F, Stirbulov R, Arena R, Cahalin LP, Malosá Sampaio LM. Reliability of the Shuttle Walk Test With Controlled Incremental Velocity in Patients With Difficult-to-Control Asthma. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018; 38(1):54-57.
27. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999; 8(2):135-60.
28. Labadessa IG, Borghi-Silva A, de Araujo ASG, Rizzatti FPG, Di Lorenzo VAP. Reliability of cardiorespiratory and metabolic responses during incremental shuttle walk test in adult subjects with asthma. *Respir Care*. 2019;64(1):55-62.
29. Dreher M, Walterspacher S, Sonntag F, Prettin S, Kabitz HJ, Windisch W. Exercise in severe COPD: is walking different from stair-climbing? *Respir Med* 2008; 102(6):912-8.
30. Porszasz J, Stringer W, Casaburi R. Equipment, measurements and quality control. *Clinical exercise testing*. Chapter 3 59 – 81.
31. Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, Carvalho CR. Effects of aerobic training

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

- on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;138(2):331-7.
32. 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.
 33. Mendes FA, Lunardi AC, Silva RA, Cukier A, Stelmach R, Martins MA, Carvalho CR. Association between maximal aerobic capacity and psychosocial factors in adults with moderate-to-severe asthma. *J Asthma*. 2013;50(6):595-9.
 34. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18(5):716-25.
 35. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Stelmach R, Carvalho-Pinto RM, Fernandes FL, Mancini MC, Sato MN, Martins MA, Carvalho CR. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(1):32-42.
 36. Camargo AA¹, Justino T, de Andrade CH, Malaguti C, Dal Corso S. Chester step test in patients with COPD: reliability and correlation with pulmonary function test results. *Respir Care*. 201;56(7):995-1001.
 37. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. Physical activity associates with disease characteristics of severe asthma, bronchiectasis and COPD. *Respirology* 2018; 1-9. doi: 10.1111/resp.13428.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Figure legends

Figure 1. Pearson correlations for CPET and b-MIST. VO_2 , oxygen uptake; ml/min, milliliters per minute.

Figure 2. Bland-Altman plot for VO_2 at the peak of CPET and b-MIST. The continuous line corresponds to the average difference between the lower and upper limits of agreement.

Figure 3. Bland-Altman plot for VO_2 at the peak of MIST - 1 and MIST - 2. The continuous line corresponds to the average difference between the lower and upper limits of agreement.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Table 1. Characteristics of adults with asthma.

Characteristics	All Subjects (N=54)	Eutrophic (N=14)	Overweight (N=18)	Obese (N=22)
Anthropometric data				
Age, yr	44.4 ± 11.6	42.7±14.2	46±10.1	45.8±10.8
BMI, kg.m ⁻²	28.4 ± 5.1	21.8±1.9	27±0.95	33.5±2.2
Asthma medication				
ICS dose, µg.d ⁻¹	800 (400 – 800)	400 (400 – 800)	800 (400 – 800)	800 (400 – 800)
LABA dose, µg.d ⁻¹	24 (12 – 24)	12 (12 – 24)	24 (12 – 24)	24 (12 – 24)
Lung function variables				
FEV ₁ % predicted	70.1 ±14.4	67.1±14.1	72.2±12.7	70.5±15.4
FEV ₁ /FVC, % predicted	83.5±9.6	72.8±22.2	89.2±8.02	82.7±9.04
Clinical asthma control				
ACQ-7, score; mean (SD)	1.7 ± 0.96	1.4±0.82	1.8±1.02	1.7±0.98

Legend: Data are presented as the mean ± SD or interquartile interval. BMI, body mass index; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-action β2 agonists; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; ACQ, Asthma Control Questionnaire; yr, years old; kg.m⁻², kilograms per square meter; µg.d⁻¹, micrograms per day.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Table 2. Comparison of physiological responses and perceptions of effort at the peak CPET and b-MIST.

	All Subjects (N=54)			Eutrophic (N=14)			Overweight (N=18)			Obese (N=22)		
Variables	CPET	b-IST	P	CPET	b-IST	P	CPET	b-IST	P	CPET	b-IST	P
VO ₂ , ml/min	2,042±494	1,749±434	0.002*	1,943±536	1,620±344	0.06	2,033±582	1,740±582	0.07	2,111±391	1,839±329	0.01*
ml/min/kg	27.8±6.8	23.7±5.5	<0.001*	32.6±8.2	27.3±5.5	0.06	28.4±6	24.2±6.3	0.01*	24.1±0.8	20.9±2.9	0.006*
% predicted	86.4±14	74.3±14	<0,001*	79.5±11.2	67.7±13	0.01*	82.4±11.7	70±13.7	0.008*	94.2±13.7	82±11.5	0.003*
VE, L/min	71±16.4	60±14.6	<0.001*	72.2±23.3	57.8±14.7	0.06	75.8±15.1	61.1±15.4	0.003*	69±14.6	59.8±14.6	0.04*
RER	1.07±0.06	1.0±0.06	<0.001*	1.08±0.05	1.01±0.06	0.007*	1.107±0.03	1.03±0.07	0.002*	1.0±0.06	1.0±0.06	0.06
VE/MVV	0.91±0.32	0.8±0.29	0.02*	0.99±0.5	0.79±0.3	0.2	1.0±0.3	0.8±0.3	0.02*	0.86±0.2	0.74±0.2	0.09
HR, beats/min	166±15	157±16.2	0.008*	167±14.4	162±12	0.4	169±16.2	158±15.8	0.06	162±14.2	153±18.3	0.07
% predicted	93±0.08	88±0.1	0.001*	93±0.08	90±0.1	0.2	96±0.08	88±0.1	0.02*	92±0.06	86±0.09	0.04*
Borg D (score)	4.7±2.4	4±2.3	0.1	4.8±2.9	3.8±2.8	0.4	5±2.3	4±2.1	0.08	4.18±2.28	4.15±2.27	0.8
Borg L (score)	7.4±1.9	6.9±2.1	0.3	6.5±2.5	6±2.1	0.5	7.5±1.7	6.6±2.4	0.2	7.8±1.5	7.8±1.4	1.0
TTT/min	10.8±2.1	9.3±3	<0.001*	9.7	10.6	1.0	11.6±1.9	9.25±2.6	0.004*	10.1±2.5	8±0.4	0.005*

Legend: Data are presented as the means ± SD or n (%). VO₂, rate of oxygen uptake; ml/min, milliliters per minute; kg, kilograms; VE, minute ventilation; RER, respiratory exchange ratio; VE/MVV, minute ventilation per maximum voluntary ventilation; HR, heart rate; Borg D, dyspnea score; Borg L, leg discomfort score; TTT, total test time.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Table 3. Comparison of physiological responses and perceived effort at the peak of MIST-1 and MIST-2

	All Subjects (N=54)			Eutrophic (N=14)			Overweight (N=18)			Obese (N=22)		
Variables	MIST-1	MIST-2	P	MIST-1	MIST-2	P	MIST-1	MIST-2	P	MIST-1	MIST-2	P
VO ₂ , ml/min	1,677±409	1,754±443	0.3	1,588±327	1,585±369	0.9	1,643±576	1,777±587	0.4	1,724±323	1,817±323	0.35
ml/min/kg	23±5.6	22.7±6.3	0.7	26.7±5.3	26.1±5.8	0.8	23.3±6.4	24.6±6.3	0.5	19.6±3	20.5±3	0.33
% predicted	81.8±11.3	85.4±10.7	0.1	83.7±12.6	85.1±16	0.8	80±12.3	85±10	0.1	82.1±9.7	85.6±8.8	0.36
V'E, L/min	57.5±14.8	58.1±14.8	0.8	56.2±13.7	55.6±15.7	0.9	57.3±18	60±16.3	0.6	58.5±13.1	57.7±13.7	0.8
RER	1±0.06	1±0.07	0.09	1±0.04	1±0.07	0.1	1±0.08	1±0.07	0.7	1±0.06	0.98±0.07	0.2
VE/MVV	0.76±0.27	0.77±0.28	0.7	0.77±0.35	0.76±0.36	0.9	0.78±0.3	0.82±0.3	0.5	0.72±0.19	0.71±0.21	0.9
HR, beats/min	155.3±16.2	158.5±16.5	0.2	161±11.8	166±18.4	0.4	157±14.8	160±13.3	0.09	149±18.3	152±3.7	0.6
% predicted	90±0.09	90±0.1	0.4	91±0.08	93±0.12	0.5	90±0.09	90±0.09	0.6	84±0.09	86±0.09	0.6
Borg D (score)	7.4±2	7±2.1	0.4	4±3	4±3	0.8	3.8±2.1	4.5±2.8	0.8	3.3±1.8	4±2.4	0.1
Borg L (score)	7±2.1	6.4±2	0.1	6±2.1	7±2	0.4	6.7±2.4	7±2	0.6	7.8±1.4	5.7±1.8	0.001*
No. of steps	155±67	157±60	0.6	167±62	173±52	0.8	147±83.7	151±72.7	0.7	153±66	151±58.4	0.7

Legend: Data are presented as the means ± SD or n (%). VO₂, oxygen uptake; ml/min, milliliters per minute; kg, kilograms; V'E, minute ventilation; RER, respiratory exchange ratio; VE/MVV, minute ventilation per maximum voluntary ventilation; HR, heart rate; Borg D, dyspnea score; Borg L, leg discomfort score.

Does The Modified Incremental Step Test Evaluate Maximal Exercise Capacity In Subjects With Moderate To Severe Asthma?

Table 4. Intraclass correlation coefficients for MIST-1 and MIST-2

Variable	MIST-1/ MIST-2	95% CI
Number of steps	0.88	0.79 – 0.93
VO ₂ pk (ml/min)	0.93	0.88 – 0.96
HR, bpm	0.86	0.76 – 0.93

Legend: Data are presented as intraclass correlation coefficient (CCI - 95% confidence interval). VO₂; oxygen uptake, HR; heart rate.