

PATRICIA DUARTE FREITAS

**Efeito do treinamento físico associado a um programa de perda de peso
no controle clínico e nos fatores de saúde relacionados à qualidade de
vida em asmáticos obesos**

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

Programa de: Fisiopatologia Experimental

Orientador: Dr. Celso Ricardo Fernandes de
Carvalho

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Freitas, Patricia Duarte

Efeito do treinamento físico associado a um programa de perda de peso no controle clínico e nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida em asmáticos obesos / Patricia Duarte Freitas. -- São Paulo, 2016.

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

Orientador: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho.

Descritores: 1.Asma 2.Obesidade 3.Exercício 4.Perda de peso 5.Ensaio clínico 6.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-096/16

Dedicatória

*Ao Paulinho e Izabel, meus queridos pais, exemplos de vida.
Minha admiração e gratidão pelo incentivo e apoio constante.
Por compreender minha ausência em busca de um futuro melhor.*

*Ao meu esposo Klênio, exemplo maior de amor à profissão.
Que eu possa acordar ao seu lado todos os dias da minha vida.*

Agradecimientos

*A **Deus**, que nunca removeu os obstáculos do meu caminho, mas sempre me deu força para superá-los.*

*Aos meus pais, **Paulo Roberto e Maria Izabel**, amores incondicionais da minha vida. Obrigada por me ensinaram a viver com dignidade, honra, caráter e humildade. Obrigada por sempre acreditarem em mim e me apoiarem em todos os meus projetos, precisando muitas vezes renunciarem dos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus. Estejam certos de que a Educação proporcionada por vocês é o meu bem mais valioso. Não chegaria aqui sem vocês!*

*Ao meu amado esposo, **Klénio Barbosa**, por toda paciência e compreensão nos momentos mais difíceis (e foram muitos, eu sei!). Por ser um exemplo de dedicação na docência e na pesquisa. Por me incentivar a fazer tudo cada vez melhor. Por todo amor e carinho. Pelas revisões, pelos conselhos, pelas opiniões e por ter se tornado um economista expert em asma e obesidade! Obrigada por estar sempre ao meu lado e por ser o melhor marido do mundo! Certamente, meu porto seguro. Obrigada meu amor. Te amo!*

*As minhas irmãs, **Paulinha e Polyany**, por estarem sempre tão próximas apesar de tão longes. Obrigada pelo carinho, calma e tranquilidade que sempre me passaram nas longas conversas por telefone. Agradeço à toda minha família, tios e primos e em especial ao **Marco Polo**, que apesar da distância nos últimos anos, sempre foi meu maior exemplo de incentivo aos estudos na família. Agradeço aos meus lindos sobrinhos **Vitor e Max**, por conseguirem me distrair com momentos felizes, divertidos e inesquecíveis. Um muito obrigado a minha “nova” família que se tornaram muito especiais: meus sogros **Caiser e Verônica** e meus cunhados **Kênia, Marquinho e Kleyson**, por me considerarem como filha/irmã, e por apostarem sempre no meu sucesso.*

*Um especial agradecimento ao meu querido orientador, **Celso RF de Carvalho**, pela oportunidade e pela confiança em me orientar. Agradeço por ter sido muito presente em todas as etapas de desenvolvimento desse projeto. Obrigada pelos ensinamentos pela paciência, pelo respeito, por estar sempre disposto a me ajudar (feriados, finais de semana, férias...para quê? são só para os fracos...rs) e por me mostrar inúmeras vezes que*

eu era capaz...nunca esquecerei das palavras de incentivos antes das minhas apresentações orais nos congressos internacionais. Agradeço imensamente pelo esforço em querer me fazer uma profissional melhor. Sinto por você um imenso respeito e gratidão! Obrigada por ter sido muito mais que um orientador...nossa amizade é o resultado mais significativa dessa tese!

*A minha grande família de amigos de BH...nossa tanta gente querida! Agradeço cada um de vocês, principalmente **Pá, Rafa(s), Jú, Rê, Dri** e as respectivas queridas famílias, por me mostrarem que amizade é algo que a distância não separa e que o tempo não consegue apagar. Obrigada pelos bares, conversas, bares, reuniões, bares e pela amizade incondicional!*

*Obrigada, obrigada, obrigada...as minhas grandes parceiras de trabalho **Palmira e Aline**, que se tornaram minhas melhores amigas, sem vocês eu não teria conseguido chegar até aqui! Agradeço imensamente por compartilharem comigo todas as fases deste projeto, por enfrentarmos juntas os mais diversos problemas, que muitas vezes, achávamos não ter solução, pela paciência e compreensão da Palmira em realizarmos as mesmas avaliações ao mesmo tempo... e pela disponibilidade e humildade da Aline que sempre estava pronta para me ajudar. Este trabalho também é vocês, minhas meninas!*

*Agradeço também a todos do grupo **LIFFE** (Laboratório de investigação em Fisioterapia e fisiologia do exercício) em especial **Re(s), Dri, Rafinha, Ci, Aline, Pat(s), Débora, Carol, Ronaldo, Gerson...** aos que já se foram (que saudades!) **Dezza, Mi, Karen, Erick, Juliano, Felipe, Desidério e Dê**, e aos recém-chegados, pelo intenso aprendizado, troca de experiências, companheirismo nos congressos, pelas contribuições e críticas que me ajudaram a amadurecer não somente como profissional, mas também como pessoa!*

*Aos **profs. Drs. (a) Rafael Stelmach, Alberto Cukier, Regina Maria de Carvalho Pinto, Frederico Fernandes e João Marcos**, por todo o conhecimento científico, colaboração para elaborar e executar esse projeto. Obrigada por disponibilizarem não somente os pacientes, mas também uma equipe de profissionais sempre dispostos a nos ajudar, em especial a secretária **Maria de Jesus** e os residentes da pneumologia nas*

triagens e Edilene, Fabiana e Leila pelo auxílio nos exames de função pulmonar, pelos muitos encaixes e pelos muitos momentos bons que passamos juntas.

Ao prof. Dr. Márcio Mancini por aceitar colaborar com nosso projeto, pelos conhecimentos científicos, pela atenção e cuidado ao corrigir meus trabalhos e por disponibilizar uma equipe ímpar de profissionais: Marilda Diniz, obrigada pela educação e gentileza nas bioimpedâncias; Sônia Treco, pela excelência no suporte nutricional aos pacientes, Dra. Suelen Mazer e Dra. Cláudia Brito, pela disponibilidade e colaboração nos dias “intermináveis” de consultas com os pacientes!

Agradeço também a psicóloga Analuci Silva, pelo excelente trabalho junto aos pacientes, que adoravam suas sessões de “choro” (rs)...sempre muito calma e atenciosa, obrigada por também cuidar de mim...nas nossas longas conversas pelos corredores!

A Prof. Dra. Maria Sato, por aceitar colaborar com nosso projeto na análise dos mediadores inflamatórios, pelos conhecimentos científicos, por torcer e vibrar junto com a gente pelos resultados e por disponibilizar a melhor biomédica, obrigada Luanda por todos ensinamentos e amizade nos “longos” dias de análises.

Ao professor Dr. Milton, pela ajuda na concepção e discussão dos resultados do projeto e a Dra. Clarice Tanaka, por disponibilizar espaço para o treinamento dos pacientes.

Agradeço especialmente aos meus queridos pacientes e seus familiares, pela confiança, pelo empenho (que orgulho!), pelo carinho, pela humildade e por me ensinarem tanto não somente sobre a reabilitação, mas também sobre a vida.

E a todos que contribuíram de alguma maneira para execução desse projeto, meu muito obrigada!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro na realização desta tese; e a Divisão do Laboratório Central do HC-FMUSP pelo apoio técnico na análise de exames laboratoriais.

Epígrafe

*“A maior recompensa para o trabalho do homem não é o que ele ganha
com isso, mas o que ele se torna com isso”*

John Ruskin

Normatização adotada

Esta dissertação 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. Obesidade.....	4
1.3. Associação entre Asma e Obesidade	5
1.4. Perda de peso em asmáticos obesos.....	8
1.5. Benefícios do Treinamento Físico na Asma e na Obesidade.....	11
1.6. Hipótese	12

2. Objetivos..... 14**3. Métodos**

3.1. Casuística e Métodos	16
3.2. Delineamento Experimental	16
3.3. Aleatorização, Alocação e Cegamento	18

3.4. Programas de Intervenção

3.4.1. Programa Educacional.....	18
3.4.2. Programas de Perda de peso	19
3.4.3. Programa de Treinamento Físico.....	21
3.4.4. Programa de Exercício Placebo.....	22

3.5. Método de Avaliação

3.5.1. Controle Clínico da Asma	23
3.5.2. Fatores de Saúde relacionados à Qualidade de vida na Asma.....	24
3.5.3. Dados antropométricos e composição corporal.....	25
3.5.4. Capacidade aeróbia.....	25
3.5.5. Nível de Atividade Física de Vida Diária.....	26
3.5.6. Força Muscular Periférica	26
3.5.7. Sintomas de Ansiedade e Depressão	27
3.5.8. Distúrbio respiratório, Latência e Eficiência do sono	27
3.5.9. Função Pulmonar Completa	28

3.5.10. Inflamação das Vias Aéreas e Sistêmica	28
3.6. Análise Estatística	29
4. Resultados	
4.1. Pacientes	32
4.2. Controle Clínico da Asma.....	35
4.2.1. <i>Asthma Control Questionnaire</i>	35
4.2.2. Sintomas de Asma e Exacerbações.....	36
4.3. Fatores de saúde relacionados à Qualidade de Vida na Asma.....	37
4.4. Perda de peso e Condicionamento físico	40
4.5. Sintomas de Ansiedade e Depressão	43
4.6. Distúrbio respiratório, Latência e Eficiência do sono.....	43
4.7. Função Pulmonar Completa.....	45
4.8. Inflamação das Vias Aéreas e Sistêmica	47
4.9. Possíveis mecanismos envolvidos na melhora do Controle Clínico.....	50
5. Discussão	
5.1. Melhora do Controle da Asma após perda de peso com condicionamento físico.....	54
5.2. Melhora do ciclo vicioso Asma/Inatividade/Obesidade	57
5.3. Melhora dos Fatores Psicossociais.....	58
5.4. Melhora na Função Pulmonar e na Inflamação	60
5.5. Possíveis mecanismos envolvidos na melhora do Controle Clínico da Asma.....	62
5.6. Limitações	63
6. Conclusão	65
7. Referências	67

Anexos

Apêndice

Listas

Lista de Abreviaturas

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
AVD	Atividade de Vida Diária
BIE	Broncoespasmo Induzido pelo Exercício
CC	Circunferência da Cintura
CI	Capacidade Inspiratória
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CPT	Capacidade Pulmonar Total
CR	Circunferência do Quadril
CRF	Capacidade Residual Funcional
CVF	Capacidade Vital Forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRS	Distúrbio Respiratório do Sono
et al.	e outros co-autores
FC	Frequência Cardíaca
FEF _{25-75%}	Fluxo Expiratório Final 25%-75%
FeNO	Fração de Óxido Nítrico no ar Exalado
FSRQV	Fatores de Saúde Relacionados à Qualidade de Vida
VEF ₁	Volume Expiratório forçado no primeiro segundo
HADs	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
ICQ	Índice Cintura-Quadril
IFN-gama	Intérferon gama
IgE	Imunoglobulina E
IGF-1	Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1
IKK β	Inibidor de NF-kB kinase Beta
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IP-10/CXCL10	Proteína 10 induzida pelo intérferon/Quimiocina (tipo CXC) ligante 10
Kcal	Kilocalorias
MCP-1/CCL2	Proteína quimiotática de monócitos/ Quimiocina (tipo CC) ligante 2

MET	Equivalente Metabólico
MG	Massa Gorda
MIG/CXCL9	Monocina induzida por intéferon gama/Quimiocina (CXC) ligante 9
MIP-1 alfa	Proteína Inflamatória de Macrófago 1 alfa
MMSS	Membros Superiores
MMII	Membros Inferiores
MM	Massa Magra (livre de gordura)
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
NS	Não estatisticamente significativa
PAI-1	Inibidor tipo 1 do ativador do plasminogênio
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
P _{ET} CO ₂	Pressão de dióxido de carbono ao final da expiração
P _{ET} O ₂	Pressão de oxigênio ao final da expiração
PP+P	Perda de Peso + Placebo
PP+E	Perda de Peso + Exercício
QR	Coefficiente Respiratório
Raw	Resistência das vias aéreas
SAOS	Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono
SpO ₂	Saturação de oxigênio
TCPE	Teste Cardiopulmonar de Esforço
TGF-beta	Fator de transformação do crescimento
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
VEGF	Fator de Crescimento Vascular Endotelial
VE	Volume minuto
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio no pico do esforço
VR	Volume Residual
VRE	Volume de Reserva Expiratória
vs.	Versus
1-RM	1 repetição máxima

Lista de Símbolos

=	Igual
\geq	Maior ou igual
>	Maior que
\pm	Mais ou menos
<	Menor que
%	Porcentagem
cm	Centímetro
kg	Kilograma
l	Litros
m ²	Metro elevado ao quadrado
mcg	micrograma
mL	Mililitro
min	Minuto
mm	Milímetros
mmHg	Milímetro de mercúrio
mV	Milivolt
N ^o	Número
NO	Óxido nítrico
O ₂	Oxigênio
ppb	Partes por bilhão
s	Segundo
W	Watts

Lista de Siglas

ACSM	<i>American College of Sports Medicine</i>
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ANOVA	Análise de Variância
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HC	Hospital das Clínicas
SUS	Sistema Único de Saúde

Lista de Figuras

FIGURA 1. Possíveis mecanismos de associação entre asma e obesidade	8
FIGURA 2. Desenho experimental	18
FIGURA 3. Fluxograma dos participantes do estudo.....	33
FIGURA 4. Variações no controle clínico da asma ao longo do estudo (A), proporção de paciente com melhora clinicamente relevante (B).....	35
FIGURA 5. Correlações entre variações no controle clínico da asma com variações na capacidade aeróbia (A) e na % de perda de pes (B) ao longo do estudo.....	36
FIGURA 6. Variações nos dias livres de sintomas da asma (A) e frequência de exacerbações (B) ao longo do estudo	37
FIGURA 7. Variações na qualidade de vida ao longo do estudo (A), proporção de paciente com melhora clinicamente relevante (B)	38
FIGURA 8. Variações na % de perda de peso (A), massa gorda (B), área de gordura visceral (C), massa magra (D), capacidade aeróbia (VO ₂ pico) (E), número de passos diários (F) ao longo do estudo	41
FIGURA 9. Proporção de melhora dos pacientes com sintomas de ansiedade (A) e sintomas de depressão (B) pós-intervenção	43
FIGURA 10. Frequência do risco de desenvolver DRS (A), porcentagem de melhora por categoria do questionário de Berlin (B), mudança da eficiência (C) e latência do sono (D) ao longo do estudo	44
FIGURA 11. Possíveis mecanismos associados à melhora do controle clínico da asma (ACQ).....	52

Lista de Tabelas

TABELA 1. Programa de Atividades da Nutrição e da Psicologia	20
TABELA 2. Caracterização inicial dos participantes do estudo.....	34
TABELA 3. Comparação intra e entre grupos nos domínios do AQLQ pós-intervenção	39
TABELA 4. Comparação intra e entre grupos dos dados antropométricos, composição corporal e força muscular periférica pós-intervenção	42
TABELA 5. Comparação intra e entre grupos nos volumes e capacidades pulmonares pós-intervenção.....	46
TABELA 6. Comparação intra e entre grupos nos níveis de mediadores inflamatórios pós-intervenção.....	48
TABELA 7. Correlação linear entre variações no controle clínico da asma com variações na capacidade aeróbia, perda de peso, mediadores pró e anti-inflamatórios e função pulmonar, por intervenção.....	51

Resumo

Freitas PD. *Efeito do treinamento físico associado a um programa de perda de peso no controle clínico e nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida em asmáticos obesos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: O fenótipo asma-obeso caracteriza-se por uma asma mais grave, no qual o controle clínico é mais difícil de ser alcançado, mesmo sob terapia medicamentosa otimizada. A cirurgia bariátrica tem sido recomendada para perda de peso e melhora dos sintomas, porém os benefícios de intervenções não-cirúrgicas têm sido pouco estudados.

Objetivo: Avaliar o efeito do treinamento físico associado a um programa de perda de peso no controle clínico da asma, qualidade de vida e sintomas psicossociais em asmáticos obesos. **Métodos:** 55 pacientes com asma moderada a grave e obesidade grau II ($IMC \geq 35$ e < 39.9 kg/m²) foram alocados em 2 grupos: programa de perda de peso + placebo (PP+P) ou programa de perda de peso + exercícios (PP+E), sendo que o programa de perda de peso incluiu terapia nutricional e psicológica (12 sessões semanais de 60 minutos cada). O grupo PP+E associou exercícios aeróbios e resistidos programa de perda de peso, enquanto o grupo PP+P associou exercícios placebo (respiratórios e alongamentos), 2xvezes/semana, 60 minutos/sessão durante 3 meses. Antes e após as intervenções, foram avaliados o controle clínico da asma, os fatores de saúde relacionados a qualidade de vida (FSRQV), a capacidade física, a composição corporal, os sintomas de ansiedade e depressão, a qualidade do sono, a função pulmonar e as inflamações das vias aéreas e sistêmica. A comparação dos dados contínuos entre os grupos foi realizada por ANOVA de dois fatores com medidas repetidas e das variáveis categóricas pelo teste qui-quadrado. A correlação linear e a regressão linear múltipla foram utilizadas para avaliar associações entre as variáveis avaliadas. **Resultados:** Foram analisados os resultados de 51 pacientes que foram reavaliados. Comparado com o grupo PP+P, os pacientes que realizaram exercício apresentaram melhora no controle clínico da asma (-0,7 [-1,3 – -0,3] vs. -0,3 [-0,9 – 0,4] escore ACQ; p=0,01) e nos FSRQV (0,8 [0,3 – 2,0] vs. 0,4 [-0,3 – 0,9] escore AQLQ; p=0,02), respectivamente. Essa melhora parece ter sido consequência do aumento do condicionamento físico (3,0 [2,4-4,0] vs. 0,9 [-0,3-1,3] mL.O₂/Kg/min; p < 0,001) e da perda de peso (6,8±3,5% vs. 3,1±2,6% do peso corpóreo; p < 0,001) nos pacientes do grupo PP+E, que também apresentaram uma melhora dos sintomas de depressão, da qualidade do sono (ronco, latência e eficiência) e dos níveis

séricos de vitamina D. Houve também melhora da função pulmonar (capacidade vital forçada e volume de reserva expiratório) e das inflamações das vias aéreas (FeNO) e sistêmica (CCL2, CXCL9, IL-4, IL-6, TNF- α , IL-10 e leptina/adiponectina), que parecem ser possíveis mecanismos associados à melhora do controle clínico da asma nos pacientes do grupo PP+E ($p < 0,05$ para todas variáveis apresentadas). **Conclusão:** A inclusão do treinamento físico em um programa de perda de peso a curto prazo deve ser considerada como uma intervenção eficiente para associar à terapia medicamentosa da asma na melhora do controle clínico em asmáticos obesos.

Descritores: asma; obesidade; exercício; perda de peso; ensaio clínico; qualidade de vida

Registro do ensaio clínico: ClinicalTrials.gov NCT02188940

Summary

Freitas PD. *Effect of exercise training in a weight loss program on asthma clinical and health related quality of life in obese adults with asthma* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Rationale: The obese-asthma phenotype is characterized by a severe asthma in which the clinical control is more difficult to achieve, even under optimized pharmacological therapy. Bariatric surgery has been recommended for weight-loss and to improve asthma control; however, the benefits of nonsurgical interventions have been poorly investigated.

Objective: To examine the effect of exercise training in a weight loss program on asthma control, quality of life and psychosocial symptoms in obese adults with asthma. **Methods:**

Fifty-five obese grade II (BMI ≥ 35 and < 40 kg/m²) adults with moderate to severe asthma were randomly assigned to either a weight loss program + exercise (WL+E) group or a weight loss program + sham (WL+S) group, where the weight loss program included nutrition and psychological therapies (12 weekly sessions of 60 minutes each). The WL+E group incorporated aerobic and resistance muscle training, whereas the WL+S group incorporated sham exercises (breathing and stretching), 2 times per week, 60 minutes/session for 3 months. Before and after interventions, asthma clinical control, health related quality of life (HRQoL), physical capacity, body composition, symptoms of anxiety and depression, sleep, lung function and airway and systemic inflammation were evaluated. The comparison of continuous data between groups was analysed via two-way ANOVA with repeated measures and categorical variables by chi-square test.

Linear correlation and multiple regression were used to test associations between variables. **Results:** Fifty-one patients were analyzed after 3 months. Compared with the WL+S group, patients who exercised demonstrated improved clinical control (-0.7 [-1.3, -0.3] vs. -0.3 [-0.9, 0.4] score ACQ; p=0.01) and HRQoL (0.8 [0.3, 2.0] vs. 0.4 [-0.3, 0.9] score AQLQ; p=0.02), respectively. This improvement seems to be result of the increase in physical capacity (3.0 [2.4, 4.0] vs. 0.9 [-0.3, 1.3] ml.O₂/kg/min; p <0.001) and weight loss (6.8 \pm 3.5% vs. 3.1 \pm 2.6% of body weight; p <0.001) in PP+E group, which also demonstrated improvement in depression symptoms, quality of sleep (snoring, latency and efficiency) and vitamin D serum levels. There were also improvement in lung function (forced vital capacity and expiratory reserve volume) and airways (FeNO) /systemic (CCL2, CXCL9, IL-4, IL-6, TNF- α , IL-10 and leptin / adiponectin)

inflammations, which appear to be the mechanisms underlying improved clinical asthma control in PP+E group. ($p < 0.05$ for all variables shown). **Conclusions:** The addition of exercise to a short-term weight loss program in combination with pharmacological therapy should be considered a useful strategy to achieve clinical control in obese adults with asthma.

Keywords: asthma; obesity; exercise; weight loss; clinical trial; quality of life

Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT02188940

1. Introdução

1.1 Asma

A asma é uma doença heterogênea, geralmente caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas e hiperresponsividade brônquica, acompanhada de sintomas respiratórios como sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse que variam ao longo do tempo quanto à sua frequência, ocorrência e intensidade. Esses sintomas estão associados a uma limitação ao fluxo aéreo expiratório variável, e são, frequentemente, desencadeados por fatores como exercício, exposição a alérgenos e/ou irritantes, alterações climáticas ou infecções respiratórias virais (1). O grau de gravidade da doença é classificado na prática clínica em intermitente ou persistente (leve, moderada ou grave) com base no tratamento necessário para manter o controle dos sintomas e exacerbações da asma (1).

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns no mundo que afeta até 18% da população em diferentes países atingindo valores superiores a 10% no Brasil, Austrália e Canadá. Estima-se, atualmente, que 300 milhões de pessoas sejam acometidas pela doença, com uma projeção global para 400 milhões em 2025 (1, 2). Devido a alta prevalência e custos anuais, a asma é considerada um grave problema de saúde pública, sendo responsável por, aproximadamente, uma em cada 250 mortes no mundo (1, 2). Anualmente, ocorrem cerca de 160 mil internações por asma no Brasil, tornando-a a quarta causa de hospitalização pelo Sistema Único de Saúde e a segunda maior causa das doenças respiratórias (1,7% do total e 12,5% daquelas por causas respiratórias) (3).

A patogênese da asma é multivariada e tem a participação de inúmeras células e mediadores inflamatórios, dependendo do fenótipo do paciente (4). Na asma alérgica, o indivíduo é sensibilizado inicialmente a algum antígeno, que poderá desencadear um processo inflamatório, com a participação de linfócitos T auxiliares do tipo 2 (CD4-

Th2), do inglês *helper* (5) com produção de citocinas, sobretudo das interleucinas (IL) IL-4, IL-5 e IL-13 (5, 6). Após o processo de sensibilização, subseqüentes exposições alérgicas levam a um recrutamento de células inflamatórias, predominantemente CD4-Th2, eosinófilos e mastócitos para o sítio inflamatório levando à perpetuação da inflamação (6). Na resposta alérgica imediata, os mastócitos se degranulam e liberam mediadores tais como histamina e prostaglandina, que induzem ao broncoespasmo, aumento da permeabilidade vascular, produção de muco e recrutamento de células inflamatórias para as vias aéreas (6, 7). O processo inflamatório crônico ocorre na fase tardia, iniciado, principalmente, pelo recrutamento de leucócitos. Dentre eles, os eosinófilos são também responsáveis pela liberação de outros tipos de citocinas, que incluem citocinas imunomoduladoras tais como fatores de transformação do crescimento (do inglês, TGF- β), citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (do inglês, TNF- α); quimiocina (tipo cxc) ligante 8 (do inglês CXCL8/IL-8) e quimiocinas (tipo cc) ligante 2 (do inglês, CCL2/MCP-1) e ligante 5 (do inglês, CCL5/RANTES) (8)

Além do comprometimento pulmonar, a asma está associada a vários outros acometimentos sistêmicos tais como baixo condicionamento físico (9), inflamação sistêmica (10), elevados níveis de ansiedade e depressão, comprometimentos das atividades de vida diária e dos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida (FSRQV) (11) e à obesidade (12) esta última reconhecida como um importante fator de risco para o desenvolvimento e gravidade da asma (13). Estudos recentes têm mostrado cada vez mais a existência de uma associação entre asma e obesidade que parece originar um fenótipo de asma de difícil controle que se caracteriza por uma doença mais grave, no qual os pacientes possuem um pior controle clínico, função pulmonar, qualidade de vida e sintomas psicológicos, além de resposta variável às terapias convencionais (14, 15)

1.2 Obesidade

A obesidade é um estado com acúmulo excessivo de gordura no corpo que está associado a um balanço energético positivo, sendo resultante de uma complexa interação entre a genética, dieta hipercalórica e reduzido gasto energético, levando a prejuízos significantes para a saúde (16, 17). Geralmente, a obesidade é definida em adultos usando o índice de massa corporal (IMC), sendo classificada por um IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (18). A obesidade vem apresentando uma prevalência cada vez mais elevada nas últimas décadas, se tornando um grave problema de saúde pública mundial. A prevalência da obesidade mais que dobrou entre 1980 e 2014. Sabe-se que, em 2014, mais de 1,9 bilhões de adultos (39% da população adulta) estavam com sobrepeso. Desses, aproximadamente, 600 milhões eram obesos, o que representa 13% da população adulta mundial (19).

A obesidade afeta a função respiratória reduzindo a complacência pulmonar e os volumes pulmonares e aumentando o trabalho ventilatório, a resistência respiratória e a hiperresponsividade brônquica (20). A redução da complacência pulmonar pode ser consequência da restrição imposta pelo excesso de tecido adiposo e/ou infiltração de gordura na parede da caixa torácica (21). Esse perfil “restritivo” da função pulmonar favorece a redução da capacidade residual funcional (CRF), do volume de reserva expiratória (VRE) e do volume corrente (VC), promovendo aumento da resistência das vias aéreas (22). Além disso, pode haver uma diminuição proporcional em ambos, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF), ou uma redução maior da CVF, resultando numa relação VEF_1/CVF normal ou aumentada (23). Na tentativa de superar essas alterações, os obesos, geralmente, adotam um padrão ventilatório mais rápido e superficial, o que leva à uma diminuição da reserva

ventilatória e das forças de retração do parênquima pulmonar nas vias aéreas, ocasionando um aumento da reatividade brônquica e, conseqüentemente, ao seu estreitamento (24, 25)

A obesidade também é acompanhada por um processo inflamatório sistêmico de baixo grau, desencadeada pelos adipócitos (26), que secretam hormônios tais como a leptina e a adiponectina. Os níveis de leptina, encontram-se aumentados em obesos e atuam como um importante regulador inflamatório, visto que seu aumento estimula a expressão de IL-6 e TNF- α , além de desencadear a hiperreatividade das vias aéreas; porém, os indivíduos obesos parecem ter uma resistência à leptina, devido à diminuição dos seus receptores no sistema central (27), enquanto a adiponectina, reduzida em obesos, age nos macrófagos e monócitos inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6 e aumentando a expressão de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e o receptor antagonista de IL-1 (28). A obesidade também pode ser acompanhada de outros mediadores inflamatórios incluindo a quimiocinas CCL2, o fator de crescimento vascular endotelial (do inglês, VEGF) (29), proteína C reativa (PCR) (30), óxido nítrico, bem como aumento da infiltração de macrófagos (31).

1.3 Associação entre Asma e Obesidade

Nas últimas décadas, estudos epidemiológicos têm demonstrado um aumento simultâneo na prevalência da asma e da obesidade, sugerindo uma possível associação fisiopatológica entre estas duas condições clínicas (12, 32). Indivíduos com sobrepeso e obesos têm, respectivamente, 38% e 92% mais chances de ter asma do que aqueles com peso em valores próximos da normalidade (12). De acordo com as diretrizes do “Global Initiative for Asthma” (do inglês, GINA), o controle clínico é mais difícil de ser alcançado nos asmáticos obesos, provavelmente devido a diferentes tipos de inflamação, fatores

mecânicos, comorbidades, tais como dislipidemia, refluxo gastro esofágico e distúrbios respiratórios do sono (1).

Diante disso, vários mecanismos tem sido propostos para tentar explicar essa complexa associação entre asma e obesidade (33-35), sendo que o mais provável é interação multifatorial da asma e obesidade com fatores genéticos, ambientais, alterações mecânicas e inflamatórias e comorbidades (23, 33-35) (Fig.1). Tanto a obesidade quanto a asma são susceptíveis a influência de fatores genéticos, que podem interagir com fatores ambientais, como atividade física, dieta e medicação e predispor e/ou aumentar a gravidade entre si (33, 36). Apesar da asma poder promover um ganho de peso devido ao aumento do sedentarismo e/ou do uso de corticóides sistêmicos, a maioria dos estudos sugerem que é mais provável de ocorrer a relação inversa na qual a obesidade precede à asma (15, 37).

Ambos, asma e obesidade afetam a função pulmonar e estão associados a um estado inflamatório crônico, compartilhando mediadores inflamatórios comuns. O paradigma atual dessa associação é que a inflamação sistêmica de baixa grau, presente em indivíduos obesos, leve à ativação inflamatória em locais distantes ao tecido adiposo, como, por exemplo, o sistema respiratório (26). Neste sentido, níveis elevados de adipocinas produzidas pelo tecido adiposo são detectados na linfa e estão associados, proporcionalmente, ao IMC (38) sendo que muitas dessas adipocinas, tais como IL-6, TNF- α , VEGF e CCL2 têm sido associadas à asma, podendo desempenhar um papel tanto na obesidade como na asma (39, 40). Striz et al. mostraram que o TNF- α aumenta a produção do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) da IL-4 e esta diminui a produção de TNF- α (41). Além disso, Shore e al. (42) sugerem que o aumento na concentração de leptina em obesos pode exacerbar os sintomas da asma através do aumento da

hiperresponsividade das vias aéreas e dos níveis de IgE. Além disso, foi observada uma correlação inversa entre os níveis de adiponectina e os marcadores “clássicos” da inflamação sistêmica em pacientes obesos e insulino-resistentes (26). Alguns estudos têm mostrado que o aumento do IMC está inversamente associado com a contagem de eosinófilos das vias aéreas, fração exalada de óxido nítrico (do inglês, FeNO) ou com ambos (43-45), enquanto outros estudos sugerem que a inflamação pulmonar do fenótipo obeso-asmático parece desencadear uma inflamação tanto eosinofílica como neutrofílica (23, 33).

Algumas comorbidades da obesidade tais como a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) e sintomas psicológicos também parecem agravar os sintomas da asma. Existem evidências que a obesidade influencia tanto a inflamação local (46) quanto a sistêmica na SAOS, podendo levar a uma disfunção neuromuscular e redução do calibre das vias aéreas superiores desestabilizando o controle da asma (47) e contribuindo dessa forma com a piora da qualidade do sono nesses pacientes, que muitas vezes, já se encontra comprometida pela frequência elevada de sintomas noturnos (48). No mesmo sentido, a prevalência dos sintomas de ansiedade e depressão está aumentada tanto em indivíduos obesos (49), quanto em pacientes asmáticos (50). Kapadia et al. mostraram, recentemente, que ambas, obesidade e depressão, contribuem para a piora do controle clínico da asma (51).

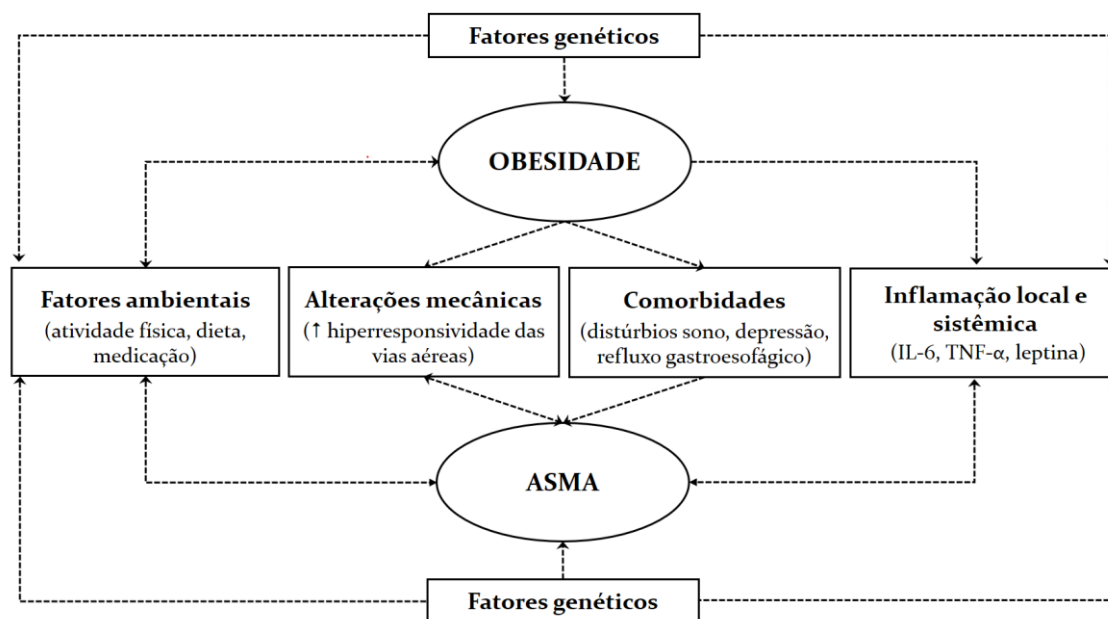


Figura 1. Possíveis mecanismos de associação entre asma e obesidade (adaptado de Rasmussen et al. (33) e Diaz et al. (23)).

1.4 Perda de peso em asmáticos obesos

O fenótipo “asma-obesidade” ou “asma de difícil controle” é caracterizado, atualmente, por um sub-grupo de pacientes que possuem sintomas respiratórios mais proeminentes e que, portanto, devem receber um tratamento complementar de perda de peso à intervenção medicamentosa convencional (1, 52). Ensaios clínicos não-aleatorizados, utilizando a cirurgia bariátrica em pacientes asmáticos obesos têm sugerido efeitos positivos no controle da asma, tais como redução dos sintomas e hiperresponsividade das vias aéreas (53-55); porém, intervenções cirúrgicas, geralmente, não promovem mudanças diretas de comportamento no estilo de vida, que é reconhecido, atualmente, como a terapia de primeira linha para a perda de peso e que deve, em princípio, englobar uma alimentação saudável, aumento da atividade física e auto-gestão comportamental (56).

Uma recente revisão da Cochrane (57) encontrou quatro ensaios clínicos aleatorizados que utilizaram intervenções não cirúrgicas para perda de peso em asmáticos obesos, sendo que apenas um deles incluiu um programa de exercício físico. Hernandez et al. avaliaram o efeito da perda de peso no controle dos sintomas e gravidade da asma em 96 pacientes submetidos a dois tipos de dietas de baixas calorias durante 40 dias, sendo que uma delas incluiu substitutos líquidos de refeição (shakes ou dietas líquidas). Ambos os grupos perderam peso, porém a perda de peso foi maior no grupo que utilizou substituto de refeição (respectivamente, 10,6% vs. 8,1% do peso corpóreo; $p < 0,05$), que também apresentou melhora nos níveis de IgE, na reversibilidade do VEF₁ e nos sintomas e gravidade da doença quando comparado ao grupo que realizou dieta sem substitutos (58). Stenius-Aarniala et al. também avaliaram o efeito da perda de peso em 38 pacientes a curto (8 semanas) e a longo prazo (1 ano), comparando grupos que receberam substituto líquido de refeição versus nenhuma intervenção. Apenas o grupo com restrição calórica atingiu perda de peso significativa tanto a curto quanto a longo prazo (respectivamente, 14,5% vs. 2,2% e 11,3% vs. 2,2% do peso corpóreo; $p < 0,05$), sendo acompanhado de melhoras na função pulmonar (VEF₁ e CVF), sintomas da asma, morbidade e estado geral de saúde (59).

Dias-Junior et al. (60) avaliaram os efeitos da perda de peso no controle clínico de 33 pacientes obesos com asma grave, que foram divididos em 2 grupos, sendo que um deles recebeu medicação para perda de peso (sibutramina e orlistate) associado à dieta hipocalórica durante 6 meses, enquanto o outro grupo não recebeu nenhuma intervenção. A perda de peso no grupo que recebeu intervenção foi de 7,5% do peso corporal, porém as análises das variáveis foram realizadas somente com aqueles pacientes que atingiram uma meta inicial de 10% de perda de peso. Portanto, esses pacientes apresentaram

melhora significativa na CVF, nos FSRQV e no controle clínico da asma. Scott et al. (61) compararam o efeito da perda de peso entre três intervenções: dieta (utilizando substituto líquido de refeição), exercício físico três vezes por semana e a combinação da dieta com exercício em 46 asmáticos obesos e com sobrepeso durante 10 semanas. Os grupos dieta e intervenção combinada apresentaram perda de peso semelhantes e superior ao grupo exercício (respectivamente, 8,3%; 8,5% e 1,8% do peso corpóreo, $p < 0,05$), assim como melhora do controle da asma e da qualidade de vida. Porém, os pacientes apresentaram níveis elevados de atividade física no início do estudo.

Recentemente, outros dois estudos avaliaram o efeito da perda de peso utilizando intervenções comportamentais (62, 63). Ma et al. (62) aleatorizaram 330 asmáticos obesos entre um grupo que recebeu intervenção de perda de peso através de dieta, atividade física e terapia comportamental e outro com o tratamento convencional da asma. Após 12 meses, os pacientes do grupo intervenção apresentaram uma perda de peso significativa em comparação ao grupo controle (respectivamente, 4,1% vs. 2,1%; $p < 0,05$); no entanto, não foram encontradas alterações significativas em nenhum das variáveis clínicas da asma. Já Pakhale et al. (63) avaliaram o efeito de um programa de perda de peso semelhante ao estudo anterior em 22 asmáticos obesos divididos em dois grupos de forma não-aleatorizada, sendo que apenas um dos grupos recebeu intervenção. Após 3 meses, apenas os pacientes do grupo intervenção apresentaram melhora da hiperresponsividade das vias aéreas, controle clínico, gravidade da asma, função pulmonar e qualidade de vida. Porém, nestes dois últimos estudos (62, 63), os pacientes receberam apenas orientações e incentivos para aumentarem o nível de atividade física, não tendo sido submetidos a um programa de treinamento físico.

1.5 Benefícios do Treinamento Físico na Asma e na Obesidade

Com todo o comprometimento sistêmico da asma, parece evidente a necessidade de um enfoque que vá além do tratamento clínico-medicamentoso, envolvendo uma abordagem multiprofissional, principalmente na presença de outras comorbidades, como a obesidade. Apesar da prática de exercícios ter sido desencorajada durante muitos anos em pacientes asmáticos, devido ao temor de ocorrência do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) e piora dos sintomas, o avanço nas pesquisas nas últimas décadas tem modificado esse paradigma devido aos achados dos benefícios do treinamento físico nessa população (64).

Nesse sentido, estudos em asmáticos não-obesos têm mostrado os efeitos do condicionamento físico na redução da dispnéia e do risco de desenvolver BIE (65), melhora dos sintomas da asma e dos fatores psicossociais (66) e diminuição do uso de corticosteroides (65, 67), do risco de exacerbação (68) e da inflamação das vias aéreas (69). Além disso, estudos em modelo experimental de asma têm mostrado que o exercício aeróbio reduz a hiperresponsividade brônquica e a inflamação das vias aéreas através da redução de interleucinas Th2 (IL)-4, IL-5 e IL-13 (70-72), da quimiocina CCL2 (72) e do aumento da citocina anti-inflamatória IL-10 (71). Recentemente, estes resultados foram, parcialmente, confirmados por um ensaio clínico aleatorizado em pacientes asmáticos não-obesos mostrando que o treinamento aeróbio reduz a hiperresponsividade brônquica e os níveis de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas IL-6 e CCL2, respectivamente (73).

Assim como em pacientes asmáticos, o exercício físico também parece exercer efeitos no sistema imune alterado de indivíduos obesos (74). Uma diminuição significativa dos mediadores pró-inflamatórios, tais como IL-6, PCR, TNF- α , CCL2 e

CXCL8, bem como um aumento dos marcadores anti-inflamatórios, tais como adiponectina e IL-10 foram observados em indivíduos obesos após um programa de exercícios (74-76). Os benefícios do exercício físico em indivíduos obesos têm sido também observados na função respiratória através do aumento da força e resistência muscular respiratória e da ventilação-perfusão, porém a melhora nos volumes e capacidades pulmonares foi observada somente em pacientes que apresentaram uma redução significativa no peso corpóreo (77, 78).

1.6 Hipótese

Uma vez que o exercício físico tem se mostrado benéfico tanto para pacientes asmáticos quanto obesos, condições clínicas que apresentam intensa imunoregulação, hipotetizamos que o treinamento físico realizado na intensidade apropriada poderia aumentar o condicionamento físico e a perda de peso, levando a uma melhora do controle clínico da asma e da qualidade de vida em asmáticos obesos. Além disso, a nossa hipótese é que o exercício poderá melhorar o condicionamento físico associado à perda de peso e a inflamação crônica sistêmica e das vias aéreas assim como da função pulmonar, que podem estar associados aos mecanismos de melhora do controle clínico da asma.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Primário

- Avaliar os efeitos do treinamento físico associado a um programa de perda de peso no controle clínico (variável primária) e nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida em pacientes asmáticos obesos.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar os efeitos do treinamento físico associado a um programa de perda de peso na composição corporal, capacidade física, sintomas de ansiedade e depressão, e qualidade do sono em asmáticos obesos.
- Verificar os efeitos do treinamento físico associado a um programa de perda de peso na função pulmonar assim como na inflamação das vias aéreas e sistêmica, identificando possíveis associações com as mudanças do controle clínico da asma.

3. Métodos

3.1 Casuística e Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) (07137512.9.0000.0068) e está registrado no Clinical Trials.gov (NCT-02188940).

Pacientes ambulatoriais com asma persistente moderada a grave (GINA 2012) (79), obesidade grau II (IMC ≥ 35 kg/m² e < 40 kg/m²) com idade entre 30 e 60 anos foram recrutados no serviço de Pneumologia da FMUSP (entre maio de 2012 e junho de 2014) e deram seu consentimento por escrito após serem informados sobre o estudo. Os pacientes estavam sob tratamento médico-ambulatorial há, pelo menos, seis meses, com quadro clínico estável por, pelo menos, 30 dias (sem hospitalizações, visitas a serviços de emergência ou mudanças de medicação), em uso de terapia medicamentosa otimizada para asma (79) e fisicamente inativos (menos de 60 minutos de atividade física estruturada por semana) (80), há, pelo menos, seis meses.

Foram estabelecidos como critérios de exclusão: presença de outra doença pulmonar crônica, cardiopatia e/ou doença osteomuscular que pudesse interferir na realização das avaliações e/ou exercícios, perda superior a 5% do peso corporal e/ou em uso de medicação para perda de peso nos últimos seis meses, histórico de cirurgia bariátrica, hipertensão arterial ou diabetes não controlada, câncer, participação em outro protocolo de pesquisa, dificuldade de compreensão de qualquer um dos questionários utilizados, ser tabagista ou ex-tabagista (≥ 10 maços/ano), fazer uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) para tratamento da SAOS, gravidez, uso crônico de corticosteroide oral e problemas psiquiátricos.

3.2 Delineamento Experimental

Trata-se de um ensaio clínico controlado e aleatorizado com dois braços paralelos e avaliações cegas. O estudo foi realizado entre duas consultas médicas para evitar qualquer alteração nas medicações durante as intervenções. Inicialmente, foi realizada a triagem dos pacientes baseada nos critérios de inclusão e exclusão do estudo, além de avaliação do IMC e coleta de dados pessoais, doenças prévias, início de sintomas e de tratamento médico, tipo e dosagem de fármacos utilizados e exacerbações nos 12 meses anteriores ao estudo (Anexo 1).

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo, realizaram três dias não consecutivos de avaliações na mesma semana, antes e após as intervenções. Na primeira visita, foram avaliados os índices antropométricos, composição corporal e força muscular periférica e, após as avaliações, os pacientes receberam um diário de sintomas com um monitor de pico de fluxo expiratório (PFE) assim como orientações de como usá-lo para avaliação dos sintomas da asma. Na segunda visita, os pacientes foram avaliados quanto à capacidade aeróbia, controle clínico da asma, FSRQV, sintomas de ansiedade e depressão, risco de desenvolver distúrbios respiratórios do sono e função pulmonar completa. Na terceira visita, foi avaliada a inflamação das vias aéreas, realizada coleta de sangue para análise posterior das citocinas e hormônios inflamatórios e entregue dois acelerômetros e instruções de como usá-los durante 7 dias para avaliação do nível de atividade física diária e do sono.

Após as avaliações iniciais, os pacientes elegíveis para o estudo participaram de um programa educacional de 6h e foram então aleatorizados em dois grupos: perda de peso e exercício placebo (PP+P) ou o mesmo programa de perda de peso e exercício físico (PP+E), sendo que o programa de perda de peso incluiu suporte nutricional e psicológico (Fig. 2). Para amenizar o absenteísmo ao longo do estudo, os pacientes foram subsidiados

com relação ao custo do transporte (ônibus e/ou metrô), cujos recursos foram provenientes do projeto de pesquisa regular da FAPESP (Processo 2012/16700-9).

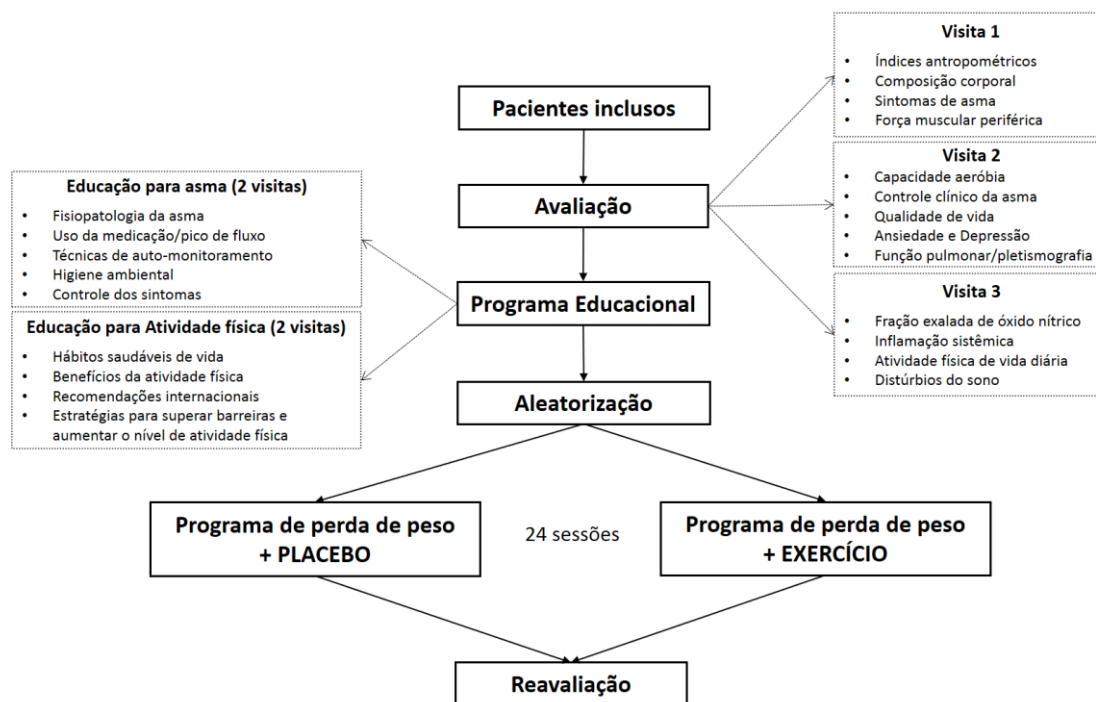


Figura 2. Desenho experimental

3.3 Aleatorização, Alocação e Cegamento

A aleatorização foi gerada por computador (www.randomization.com) por um investigador que não estava envolvido no recrutamento, avaliação ou intervenção dos pacientes. A alocação dos sujeitos foi secreta utilizando envelopes consecutivos numerados, selados e opacos (*concealed allocation*) (81). Devido a natureza das intervenções, não foi possível realizar a intervenção do fisioterapeuta de forma cega (treinamento físico e exercícios placebo), porém as intervenções da nutricionista e da psicóloga, assim como as avaliações foram cegas.

3.4 Programas de Intervenção

3.4.1 Programa Educacional:

Ambos os grupos participaram do mesmo programa educacional composto por quatro sessões com duração de 90 minutos cada, duas vezes por semana. As aulas expositivas abordaram discussões em grupo e apresentações de vídeos para educação da asma (ABC da asma) (82) e para incentivo à prática de atividade física, conforme realizado previamente pelo nosso grupo de pesquisa (69, 83). Foram abordados temas referentes à fisiopatologia da asma, uso correto da medicação e do monitor de pico de fluxo *peakflowmeter* (Dorja[®]) (79), técnicas de auto-monitoramento, higiene ambiental, controle dos sintomas por meio de diários, recomendações internacionais e benefícios da prática regular de atividade física (80) assim como informações gerais sobre hábitos saudáveis de vida. Os pacientes receberam materiais impressos com informações resumidas dos temas abordados.

3.4.2 Programas de Perda de Peso

O programa de perda de peso foi similar entre os grupos, sendo desenvolvido e executado por uma nutricionista e uma psicóloga, intercalados a cada semana durante 3 meses, totalizando 12 sessões de, aproximadamente, 60 minutos cada. Durante a intervenção nutricional, os pacientes foram aconselhados a seguir uma dieta hipocalórica (84) e manter o controle da ingestão diária de calorias (software NutWin[®]) com base no estabelecimento de uma meta hipocalórica individualizada (85). A avaliação e o acompanhamento do consumo alimentar foram realizados pelo diário recordatório de 24 horas antes, no meio e após as intervenções (Tabela 1). O acompanhamento psicológico, baseado no modelo transteórico de mudança de comportamento (86), foi realizado em forma de dinâmicas de grupo utilizando técnicas de mudanças de comportamento, tais

como aumento da conscientização, auto-avaliação, controle de estímulo, reforço positivo, relações de ajuda, reavaliação ambiental e prevenção de recaída (86), com objetivo de aumentar a adesão dos pacientes ao programa de perda de peso (Tabela 1). Foi estabelecida uma perda de peso de, aproximadamente, 7% do peso corporal inicial de forma gradual, por mostrar-se uma perda de peso viável e que está associada a reduções clinicamente significativas de algumas comorbidades da obesidade como diabetes e doenças cardiovasculares (87, 88).

Tabela 1. Programa de atividades da Nutrição e da Psicologia

Nº	ATIVIDADES DA NUTRIÇÃO	ATIVIDADES DA PSICOLOGIA
1	-Apresentação e pesagem dos pacientes -Conceitos gerais do IMC e do peso ideal -Pirâmide e recordatório alimentar de 24h	-Apresentação -Expectativas referentes ao processo de perda de peso
2	-Pesagem dos pacientes -Meta calórica diária individualizada -Sugestões de dietas -Rotina alimentar / porções de alimentos	-Técnicas de relaxamento (respiração/ansiedade) -Experiências passadas (históricos de tentativas de perda de peso) -Dinâmica de grupo (início da obesidade)
3	-Pesagem dos pacientes -Papel dos carboidratos, proteínas e gorduras na alimentação e na dieta -Escolha de lanches e refeições ricos em nutrientes com baixa caloria	-Fome emocional x fome fisiológica: aprendendo a ouvir o corpo -Metas realísticas perda de peso/ planos de ação -Barreiras pessoais para perda de peso e potenciais soluções
4	-Pesagem dos pacientes -Papel das vitaminas e minerais -Quantidade ideal de ingestão de nutrientes para se manter saudável	-Auto-estima (dinâmica de desenhos) -Comportamento alimentar e prazer na alimentação -Revisão do auto-monitoramento e progresso da perda de peso
5	-Pesagem dos pacientes -Técnicas de preparação de refeições saudáveis e proposta de lanches leves -Risco de hipertensão e diabetes na obesidade	-“Espaço de vida”: o cuidado consigo mesmo -Responsabilidade na escolha alimentar -Descontrole na alimentação: o que fazer?
6	-Pesagem dos pacientes -Restaurante virtual e leitura de rótulos -Seleção cuidadosa de restaurantes -Finalização do programa	-Dinâmica do espelho (auto-valorização) -Experiência no projeto e prevenção de recaída -Finalização do programa

Legenda: Nº=número da sessão, IMC= índice de massa corporal.

3.4.3 Programa de Treinamento Físico

O programa de treinamento físico foi composto de exercícios aeróbios e de resistência, supervisionados por fisioterapeutas e realizados somente pelo grupo PP+E, duas vezes por semana durante três meses, totalizando 24 sessões de 60 minutos cada. O objetivo do programa foi auxiliar na perda de peso, além de aumentar a capacidade aeróbia e incentivá-los a tornarem-se fisicamente ativos através da adesão diária a um programa de caminhada.

O treinamento aeróbio foi realizado em esteira ergométrica (Jog 700, Technogym, Itália) e bicicleta ergométrica (bicicleta 700, Technogym, Itália) ou elíptico (Syncro 700, Technogym, Itália) afim de evitar o desconforto nas articulações e aumentar a aderência ao exercício. A intensidade foi baseada no pico do consumo de oxigênio (VO_2 pico), obtido previamente no teste ergoespirométrico e monitorada através da frequência cardíaca alvo (FC). As sessões se iniciaram com duração de 15 minutos em cada aparelho em uma FC de 50 a 60% do VO_2 pico, sendo progressivamente aumentada em 5% da FC e/ou 3 minutos a cada 2 semanas atingindo um máximo de 75% do VO_2 pico e 25 minutos/aparelho (89). A progressão levou em consideração a presença de sintomas da asma e a percepção subjetiva de esforço através da escala modificada de Borg (90). Quando necessário, a duração do treino foi dividida em períodos menores de pelo menos 10 minutos, de acordo com a tolerância do paciente (89). Os pacientes receberam um acelerômetro na 1ª, 6ª e 12ª semana para incentivar o aumento da prática de atividade física e foram aconselhados a seguir um programa de caminhada domiciliar pelo menos 2 vezes por semana, com duração aproximada de 30 minutos, sendo acompanhados através do preenchimento de um diário de atividade física.

Os exercícios de resistência muscular foram intercalados com o exercício aeróbio em forma de circuito, e foram realizados com o objetivo de condicionar os pacientes para sustentar uma maior demanda de atividade aeróbia, além de diminuir o risco de lesões músculo-esqueléticas e o estresse fisiológico em atividades diárias (89). Os exercícios de resistência foram realizados para os membros superiores (MMSS) através do levantamento de pesos com halteres (fortalecimento de peitoral e deltóide) e para os membros inferiores (MMII) utilizando aparelhos de musculação (fortalecimento de quadríceps e gastrocnêmio/sóleo). Foram realizadas, inicialmente, duas séries de 10 repetições cada, com intensidade de 50 a 70% do teste de uma repetição máxima (1-RM) (91), progredindo no número de repetições (até no máximo 2 séries de 15 repetições) seguidas do reajuste da carga conforme o grupo muscular treinado e tolerância do paciente.

O nível de percepção subjetiva de esforço (Borg modificado), a FC e os sintomas da asma foram avaliados antes, a cada 10 minutos e ao término de cada treino e a pressão arterial, PFE e exacerbações, antes e após cada treino. O uso do salbutamol (200 mg) foi recomendado no início do treino se o PFE atingisse valores inferiores a 70% do valor máximo de cada paciente.

3.4.4 Programa de Exercício Placebo

O programa de exercício placebo foi composto por exercícios respiratórios e alongamento muscular com a mesma duração e frequência do treinamento físico: 24 sessões com duração aproximada de 60 minutos cada, duas vezes por semana durante três meses, sob supervisão de fisioterapeutas. O programa foi oferecido somente para o grupo PP+P com o único objetivo de garantir o mesmo número de visitas e quantidade de

atenção entre os dois grupos, por se tratarem de intervenções sem evidências científicas de melhora nas variáveis deste estudo.

O programa de exercícios respiratórios foi composto de três exercícios adaptados dos exercícios pranayama da yoga (sem qualquer tipo de progressão): *Kapalabhati* (rápidas expirações nasais seguidas por inspirações passivas), *Uddhiyana* (expiração completa e prolongada seguida por esforço inspiratório com expansão da caixa torácica, mantendo a glote fechada) e *Agnisara* (expiração completa seguida por uma seqüência de retrações e protrusões da parede abdominal sem inspiração; realizados em 3 séries de 2 minutos cada, intercalado com 1 minuto de descanso. A realização destes exercícios foram realizados sem progressão e já foi verificado pelo nosso grupo que, quando realizado desta maneira, os exercícios não tem efeito (66). O programa de alongamento muscular foi composto de exercícios de alongamento segmentar em série única e sustentação por, aproximadamente, 10 segundos de grandes grupos musculares: glúteos, isquiotibiais, paravertebrais, grande dorsal, adutores pubianos, trapézio e peitoral, sem qualquer tipo de progressão.

3.5 Métodos de Avaliação

3.5.1 Controle Clínico da Asma

O desfecho primário do estudo foi a melhora clínica da asma avaliada através do *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) (Anexo 2, p. 77). O ACQ, validado para a língua portuguesa (92) e com propriedade de mensuração para uso clínico e prático (93) possui cinco questões relacionadas aos sintomas da asma (acordar à noite, sintomas ao acordar, limitação para as atividades, falta de ar e chiado), uma questão sobre medicação de resgate (uso de beta 2 de curta duração) e uma questão obtida pela função pulmonar (VEF₁ pré-

broncodilatador em % do predito). As questões são pontuadas numa escala de sete pontos variando de zero a seis (0=sem limitação e 6=limitação máxima) e o escore total é a média dos sete itens, variando entre zero (totalmente controlado) e seis (gravemente descontrolado). Considera-se que valores iguais ou acima a 1,50 indicam asma não-controlada, entre 0,75 a 1,5 parcialmente controlada e menores que 0,75 totalmente controlada e variações de 0,5 pontos são consideradas clinicamente significantes (94, 95).

Além do ACQ, foram também utilizados o diário livre de sintomas e a frequência de exacerbações para avaliação do controle da asma. Os sintomas foram analisados por um diário previamente descrito (96), preenchido diariamente pelos pacientes e abordando questões referentes ao surgimento de crises e sintomas (tosse, chiado, “falta de ar”, “acordar a noite”, uso de “bombinha”), necessidade de visitas a serviços de emergência ou pronto socorros e uso de corticóides sistêmicos no período. Os dias livres de qualquer um dos sintomas foram somados e considerados antes e após as intervenções. Exacerbação da asma foi definida por um agravamento dos sintomas da asma que necessitou do uso de beta agonista de curta duração ≥ 4 “puffs” extra/dia por um período mínimo de 48 horas, administração de corticoide sistêmico (comprimido ou injeções), visitas ao pronto socorro, internações ou consultas médicas não agendadas.

3.5.2 Fatores de Saúde relacionados à Qualidade de vida na Asma

Os FSRQV foram avaliados por meio do questionário *Asthma Quality of life Questionnaire* (AQLQ), composto por 32 questões divididas em 4 domínios: limitação das atividades, sintomas, função emocional e estímulo ambiental (97, 98) (Anexo 3). A resposta de cada um dos itens é realizada empregando-se uma escala de 7 pontos, onde 1 indica o máximo prejuízo e 7, nenhum prejuízo e a pontuação média total é obtida pela

soma da pontuação das questões dividida por 32. Variações de 0,5 pontos são consideradas clinicamente significantes (99).

3.5.3 Dados Antropométricos e Composição Corporal

Os dados antropométricos (peso e altura) foram mensurados num estadiômetro (Filizola[®], Brasil) conforme protocolos padronizados (100) e as circunferências da cintura e do quadril mensurados por fita métrica. O índice cintura/quadril (ICQ) e IMC foram obtidos diretamente pela razão entre as variáveis mensuradas (101). A composição corporal (% de massa gorda, massa magra, massa livre de gordura, massa muscular esquelética e área de gordura visceral) foi avaliada por impedância bioelétrica de oito pontos (InBody720 - Biospace, Seoul, Coréia do Sul) (102), conforme protocolo padronizado (103).

3.5.4 Capacidade Aeróbia

A capacidade aeróbia foi avaliada pelo teste de exercício cardiopulmonar de esforço (do inglês, TCPE), realizado em cicloergômetro elétrico (Corival, Lode BV; Medical Technology, Holanda) conectado a um sistema de análise de gases (CardioO2 System; Medical Graphics Corporation, USA). Foi utilizado o protocolo de exercício incremental em rampa, que consistiu de 2 minutos de repouso, 2 minutos de aquecimento (velocidade de 50-60 rpm sem carga) e um período de exercício incremental (aumento de 10 a 20 W / minuto, baseado no nível de atividade diária) até que fossem atingidos FC >90% da FC_{máx} e/ou coeficiente respiratório $\geq 1,10$ (104), seguindo critérios de interrupção (105), conforme as diretrizes recomendadas pela American Thoracic Society e American College of Chest Physicians (ATS/ACCP) (106). A percepção subjetiva de esforço

referentes à dispneia e ao desconforto dos MMII (Borg modificada) (90) e a pressão arterial foram avaliados no repouso, a cada 2 minutos durante o teste e na recuperação, enquanto a saturação de oxigênio (SpO₂), avaliada por oximetria de pulso (Onyx, modelo 9500; Nonin, Plymouth, EUA) e a eletrocardiografia (Welch Allyn CardioPerfect, Inc., EUA) foram monitorados continuamente durante o teste.

3.5.5 Nível de Atividade Física de Vida Diária

O nível de atividade de vida diária (AVD) foi avaliado através da contagem de passos diários quantificada de forma objetiva através do acelerômetro “Actigraph GT3X” (*ActiGraph*, EUA), um monitor triaxial que fornece medições da quantidade e intensidade da AVD em tempo real de frequência, intensidade e duração através de variações de aceleração (107), sendo considerado uma das melhores formas de avaliá-la (108). Os acelerômetros foram inicializados para coletar dados em 60 “*epochs*” nos 3 eixos utilizando o *software* ActiLife 6.9.5 *Firmware version* (109), e foram utilizados durante 7 dias consecutivos no quadril (lado não dominante) através de um cinto elástico.

3.5.6 Força Muscular Periférica

A força máxima periférica foi avaliada pelo teste de 1RM, que é definido como o peso máximo que se pode levantar em uma única repetição e foi realizado como descrito anteriormente (91). Foram avaliados quatro grupos musculares dos MMSS e MMII nos seguintes movimentos: extensão dos braços em supino inclinado e sentado, extensão de quadril e joelho assim como flexão plantar.

3.5.7 Sintomas de Ansiedade e Depressão

O questionário *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), validado para a língua portuguesa (110), foi utilizado para avaliar os níveis de ansiedade e depressão dos pacientes do estudo (Anexo 4). O HADS é composto por 14 questões subdivididas em duas sub-escalas: 7 questões para avaliar ansiedade e 7 para depressão. Cada questão tem um escore que varia de 0 a 3, sendo que a soma de cada sub-escala define a categoria dos pacientes: um escore acima de 9 em cada sub-escala indica a presença de sintomas de ansiedade e/ou depressão (110).

3.5.8 Distúrbio respiratório, Latência e Eficiência do sono

O sono foi avaliado tanto pelo risco de desenvolver distúrbios respiratórios do sono (DRS) quanto pela análise de sua eficiência e latência. O questionário de Berlim, traduzido e validado para o português (111), foi utilizado para avaliar o risco (baixo para alto) de desenvolver síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) (Anexo 4) (112). O questionário é composto por 10 questões, divididas em 3 domínios: persistência do ronco e apnéia presencial, persistência da sonolência diurna e histórico de pressão arterial elevada e/ou obesidade. Cada categoria é classificada como positivo se a pontuação for ≥ 2 pontos e pelo menos mais de duas categorias positivas indica alto risco de desenvolver SAOS. A análise da eficiência (relação entre tempo de vigília por tempo total do sono) e da latência (tempo percorrido entre o ato de deitar-se e o de adormecer) do sono foram avaliadas por actigrafia (113), utilizando o acelerômetro “ActiSleep” (*Actigraph*, EUA), durante 7 noites consecutivas no pulso não-dominante. A actigrafia é instrumento válido e confiável para avaliar ciclos de sono/vigília através do registro da atividade motora comparada à polissonografia (113), sendo, portanto, um método de menor custo, apesar de não substituí-la.

3.5.9 Função Pulmonar Completa

A Espirometria e a Pletismografia foram realizadas utilizando um pletismógrafo calibrado de corpo todo (Medical Graphics Corporation, EUA), incluindo avaliações dos volumes e capacidades pulmonares estáticos (CRF, VRE, capacidade inspiratória [CI] e capacidade pulmonar total [CPT]) e dinâmicos (VEF₁, CVF, fluxo expiratório forçado 25%-75% [FEF_{25%-75%}] e pico de fluxo expiratório [PFE]) assim como teste de reversibilidade das vias aéreas, conforme recomendações da ATS / ERS (114, 115). Os valores previstos foram obtidos a partir dos valores brasileiros estáticos de Neder et al. (1999) (116) e da espirometria de Pereira et al. (1992) (117).

3.5.10 Inflamação das Vias Aéreas e Sistêmica

A inflamação das vias aéreas foi avaliada pelos níveis de FeNO utilizando um analisador portátil Niox Mino[®] (Aerocrine, Sweden), conforme recomendações preconizadas pela ATS/ERS (118), sendo os resultados apresentados em partículas por bilhão (ppb). O aparelho utilizado possui um sistema de *feedback* audiovisual, que garante a manutenção de um fluxo de 50 mL/s e uma pressão de 10 cmH₂O durante toda a fase de expiração. Valores inferiores a 25 ppb foram considerados como baixa probabilidade de inflamação eosinofílica das vias aéreas (119).

A inflamação sistêmica foi avaliada através dos mediadores plasmáticos inflamatórios e anti-inflamatórios. Coletas de sangue foram realizadas ao início e ao final das intervenções, no qual foram solicitados aos pacientes jejum alimentar por, pelo menos 12 horas, não ingerir bebidas alcoólicas e/ou cafeinadas nas 24 horas precedentes à coleta e não realizar atividades físicas. As amostras coletadas do sangue venoso foram centrifugadas

e o sobrenadante foi armazenado no freezer a -80°C até o momento das análises. O método *Cytometric bead array* (CBA) (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA) foi utilizado para analisar os níveis de IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- α , VEGF, TGF- β e as quimiocinas CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1 e CCL5/RANTES utilizando kits de alta sensibilidade. Essas análises foram realizadas no citômetro de fluxo modelo LSR Fortessa, com auxílio do programa FACSDivaTM (ambos da BD Biosciences, USA) no Laboratório de investigação médica-56 (LIM-56) da FMUSP. Níveis séricos de leptina e adiponectina (Millipore Corporations, St. Charles, Missouri, EUA) foram analisados pelo método ELISA; níveis de PCR (Roche/Hitachi cobas c systems) por Turbidimetria e os níveis de cortisol (Siemens, Immulite 200, Brasil) e 25-hidroxi-vitamina D (Beckman Coulter) por quimiluminescência (Sistema de Acesso imunoensaio, Unicell DxI 800) no Laboratório de Hormônios e Genética molecular (LIM-42) e no serviço de Bioquímica clínica do Laboratório Central do HCFMUSP.

3.6 Análise Estatística

O tamanho da amostra de 55 pacientes foi estimada com poder de 80% na melhora clínica de 0,5 no ACQ (95), com um desvio padrão de 0,72 (120), considerando uma perda de 20% ao longo do estudo. Os procedimentos estatísticos realizados foram com base na intenção de tratar (121). A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade das variáveis pelo teste de Levene. Foi utilizado teste t não pareado ou Mann-Whitney na comparação das variáveis contínuas iniciais entre os grupos assim como na variação de porcentagem de perda de peso. A comparação das variáveis categóricas iniciais entre os grupos e a análise da diferença entre proporção de indivíduos com melhora de variáveis clínicas foi realizada pelo teste

Qui-quadrado. Para comparações inter e intra-grupo, assim como interação grupo x tempo dos dados ao longo do estudo, foram utilizadas Análise de Variância (do inglês, ANOVA) de dois fatores com medidas repetidas e o teste pós hoc de Holm-Sidack para variáveis paramétricas e teste análogo para variáveis não-paramétricas (Teste de Friedman). Correlação linear e regressão linear múltipla foram utilizados para avaliar associações entre mudanças no peso corporal, capacidade aeróbia, controle clínico da asma e variáveis de melhora da inflamação e função pulmonar. O nível de significância foi ajustado para 5% ($p < 0,05$) para todos os testes e o programa Sigma Stat 3.5 (Systat Software Inc.; Chicago, IL) foi utilizado para as análises estatísticas.

4. Resultados

4.1 Pacientes

Foram triados 645 pacientes e 590 foram excluídos do estudo: 171 apresentaram IMC < 35 Kg/m², 152 possuíam idade > 60 anos, 56 eram obesos grau III (IMC ≥40 Kg/m²), 31 eram cardiopatas, 31 se recusaram a participar do estudo, 24 não tinham disponibilidade, 18 possuíam outras doenças pulmonares associadas, 13 possuíam idade < 30 anos, 13 não estavam em tratamento médico-ambulatorial há, pelo menos, 6 meses, 11 apresentaram histórico de cirurgia bariátrica, 10 faziam uso contínuo de corticosteroide oral, 10 haviam participado de outros programas de perda de peso com redução superior a 5 % nos últimos 6 meses, 9 estavam clinicamente instáveis, 8 apresentaram problemas psiquiátricos, 7 apresentaram deficiência osteomuscular, 6 eram tabagistas, 6 estavam grávidas, 4 tinham diagnóstico de câncer, 4 realizavam exercício físico regular, 3 possuíam deficiência auditiva e/ou visual e 3 participavam de outro protocolo de pesquisa. (Fig.3)

Portanto, 55 pacientes foram incluídos e distribuídos aleatoriamente no grupo PP+P (n=27) ou PP+E (n=28). Ao longo do estudo, houve perda de 4 pacientes (2 em cada grupo) devido a problemas de saúde não relacionados à asma e problemas no trabalho ou familiares. Além disso, 1 paciente em cada grupo interrompeu as intervenções devido a dificuldades nos horários do trabalho. Dessa forma, 51 pacientes foram analisados (25 PP+P e 26 PP+E) (92,7% de retenção; Fig. 3)

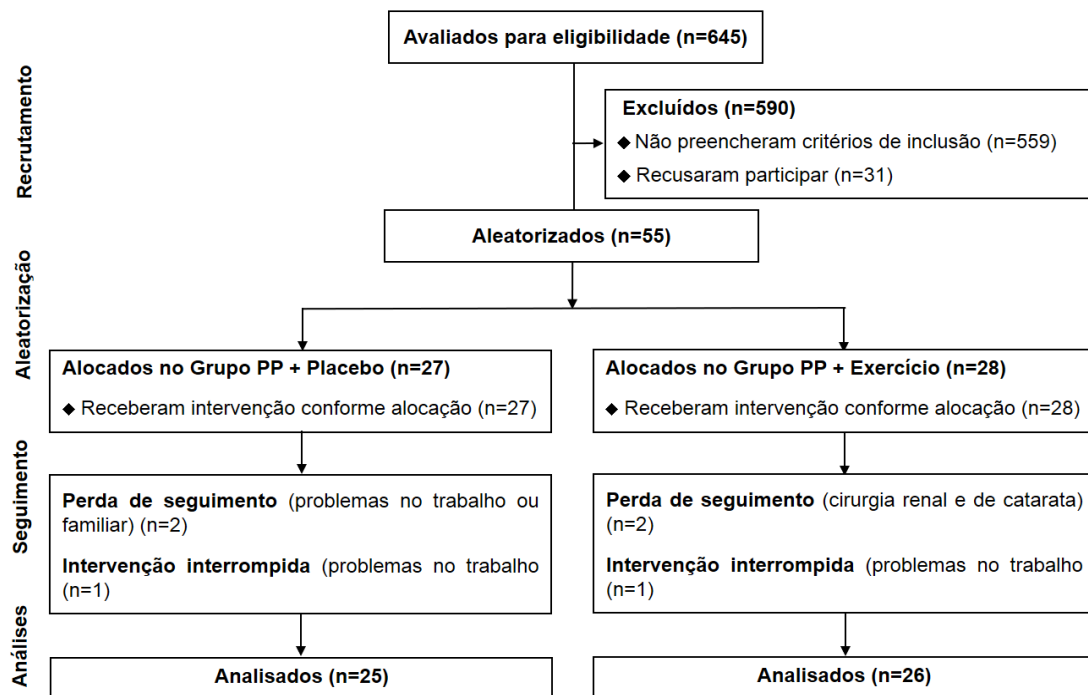


Figura 3. Fluxograma dos participantes do estudo. Abreviação: PP, perda de peso.

Os grupos apresentaram características basais semelhantes (Tab. 2). Os pacientes eram, em sua maioria, do sexo feminino, tinham nível fundamental ou médio de escolaridade, renda familiar média abaixo de dois salários mínimos e baixa capacidade aeróbia (VO_2 pico; 15,5 [14,0-16,6] mL.O₂.Kg.min⁻¹). A pontuação média do ACQ foi $2,0 \pm 0,8$ pontos e 37 pacientes foram classificados como tendo asma não controlada ($ACQ > 1,5$ pontos; 68% no grupo PP+E e 76% no grupo PP+E; $P > 0,05$).

Tabela 2. Caracterização inicial dos participantes do estudo

Características	Grupo PP+P (n=25)	Grupo PP+E (n=26)
Dados antropométricos		
Sexo Feminino	25 (100)	25 (96)
Idade, anos	48,5 ± 9,6	45,9 ± 7,7
Peso, kg	89,5 ± 9,5	91,7 ± 9,9
IMC, kg/m ²	37,2 ± 2,1	38,1 ± 2,8
Dados socioeconômicos		
<i>Escolaridade</i>		
Fundamental ou abaixo	14 (56)	10 (38,5)
Médio	10 (40)	14 (53,8)
Superior ou acima	1 (4)	2 (7,7)
<i>Renda familiar</i>		
< 1 salário	5 (20)	6 (23,1)
Entre 1 e 2 salários	16 (64)	14 (53,8)
> 2 salários	4 (16)	6 (23,1)
Medicação de asma		
Corticosteróide inalatório, µcg.dia ⁻¹	1200,0 (800-1500)	1200,0 (800-1200)
Beta agonista de ação prolongada, µcg.dia ⁻¹	24,0 (24,0-36,0)	24,0 (24,0-36,0)
Função pulmonar		
VEF ₁ , %	75,7 ± 17,4	80,9 ± 15,3
VEF ₁ /CVF, %	70,2 ± 10,1	69,6 ± 9,9
VRE, %	32,2 ± 15,7	34,7 ± 22,9
VR, %	168,2 ± 54,6	162,7 ± 40,6
% mudança VEF ₁ pós BD	22,4 ± 12,6	21,6 ± 8,4
Variáveis relacionadas à asma		
Início da asma na infância	15 (60)	15 (57,7)
ACQ, escore	2,1 ± 0,7	2,0 ± 0,9
Capacidade aeróbia		
VO ₂ pico, mL.Kg.min ⁻¹	14,6 (13,5-16,0)	15,9 (14,4-17,3)
Nível de atividade física diária		
Número de passos.dia ⁻¹	7124 (6545-8376)	6363 (5500-9170)

Legenda: Os dados estão apresentados em média ± desvio padrão (DP), mediana (percentil 25-75%) ou n (%). Abreviações: IMC, índice de massa corpórea; VEF₁; volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; VRE, volume de reserva expiratória; VR, volume residual; BD, broncodilatador; ACQ, *Asthma Control Questionnaire*; VO₂ pico, consumo de oxigênio no pico do esforço. Não foram observadas diferenças entre os grupos em nenhuma das variáveis ($p > 0,05$); utilizados Teste t não-pareado ou Mann-Whitney (variáveis contínuas) e teste qui-quadrado (variáveis categóricas).

4.2 Controle Clínico da Asma

4.2.1 *Asthma Control Questionnaire (ACQ)*

A pontuação do ACQ melhorou de 2,0 (1,4-2,7) no início do estudo para 1,1 (0,4-1,5) após 3 meses ($p < 0,001$) no grupo PP+E e não houve mudança significativa no grupo PP+P (de 2,0 [1,6-2,6] para 1,7 [1,4-2,0]; $p = 0,07$), sendo que a diferença entre os grupos foi significativa ao longo do tempo ($p=0,01$). Somente os pacientes do grupo PP+E alcançaram melhora clinicamente relevante ($\geq 0,5$ no escore total do ACQ) com uma redução de -0,7 (-1,3 – -0,3) vs. -0,3 (-0,9 – 0,4) comparado ao grupo PP+P (Fig. 4A), representando 69% dos pacientes que realizaram exercício e 36% do grupo PP+P, ($p=0,03$; Fig. 4B).

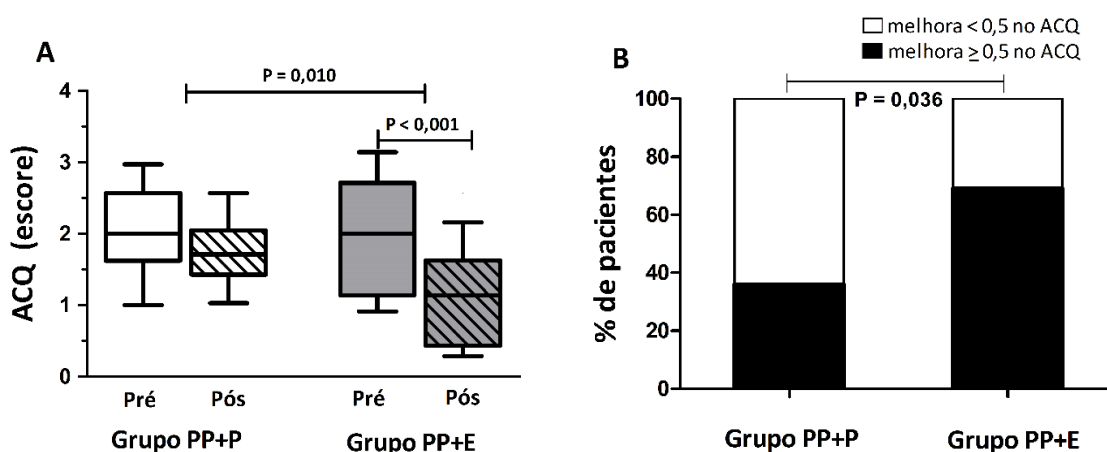


Figura 4. Variações no controle clínico da asma ao longo do estudo (A), proporção de pacientes com melhora clinicamente relevante (B). Abreviações: ACQ, *Asthma Control Questionnaire*; PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercício. Os dados estão representados em mediana e intervalo de confiança 10-90%, teste de Friedman (A) e em % de pacientes, teste qui-quadrado (B).

Independente do grupo alocado, mudanças no escore do ACQ ao longo do estudo foram linearmente associadas com mudanças na capacidade aeróbia ($r = -0,59$) e com a

perda de peso ($r = -0,54$); ($p < 0,001$; Fig. 5). A análise de regressão múltipla linear demonstrou que a perda de peso e a capacidade aeróbia foram fatores independentes para explicar 42% de melhora clínica no ACQ.

Equação 1: [$\Delta 0,5 \text{ ACQ} = 0,08 + (0,07 * \% \text{ perda de peso}) - (0,15 * \Delta \text{ VO}_2 \text{ pico})$]; $p = 0,01$ e $p = 0,003$ para perda de peso e $\Delta \text{ VO}_2 \text{ pico}$, respectivamente.

Baseado nessa equação, tanto um aumento de 2,8 mL.Kg.min⁻¹ no pico de VO₂ como uma diminuição de 6 kg no peso corporal podem promover uma melhora clínica no controle da asma.

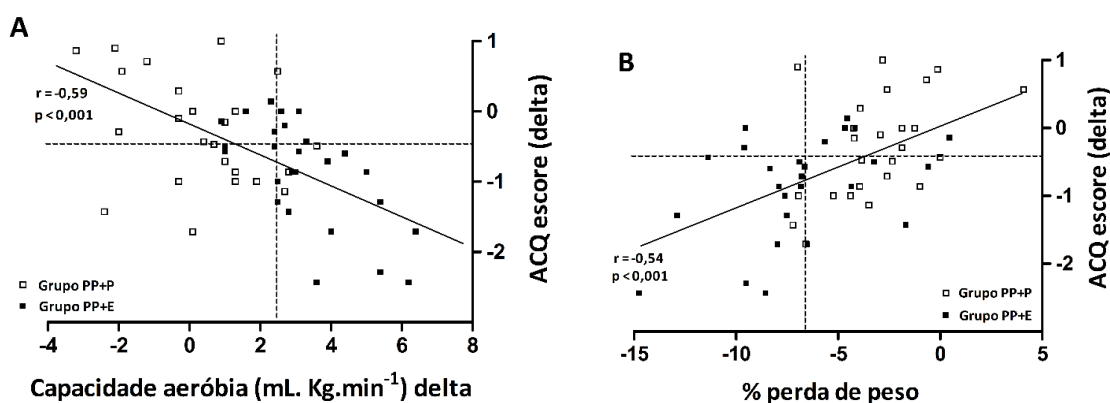


Figura 5. Correlações entre variações no controle clínico da asma com variações na capacidade aeróbia (A) e na % de perda de peso (B) ao longo do estudo. Abreviações: ACQ, *Asthma Control Questionnaire*; PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercício. Correlação de Pearson foi utilizada em ambos gráficos.

4.2.2 Sintomas de Asma e Exacerbações

No início do estudo, os pacientes apresentaram 4,0 (0,0-11,5) dias livres de sintomas/mês, com melhora significativa em ambos grupos após 3 meses (12,8 [6,0-23,0] dias vs. 5,0 [0,0-16,2] dias, respectivamente, no grupo PP+E e PP+P), porém o aumento observado nos pacientes no grupo PP+E foi significativamente maior que nos pacientes

do grupo PP+P ($p < 0,05$; Fig. 6A). Apesar de todos pacientes estarem clinicamente estáveis no mês anterior ao estudo, todos eles haviam apresentado pelo menos 1 exacerbação nos 12 meses anteriores a este período. Porém, a proporção de pacientes que não apresentou nenhuma exacerbação ao longo do estudo foi de 53% no grupo PP+E vs. 20% no grupo PP+P ($p = 0,03$; Fig. 6B).

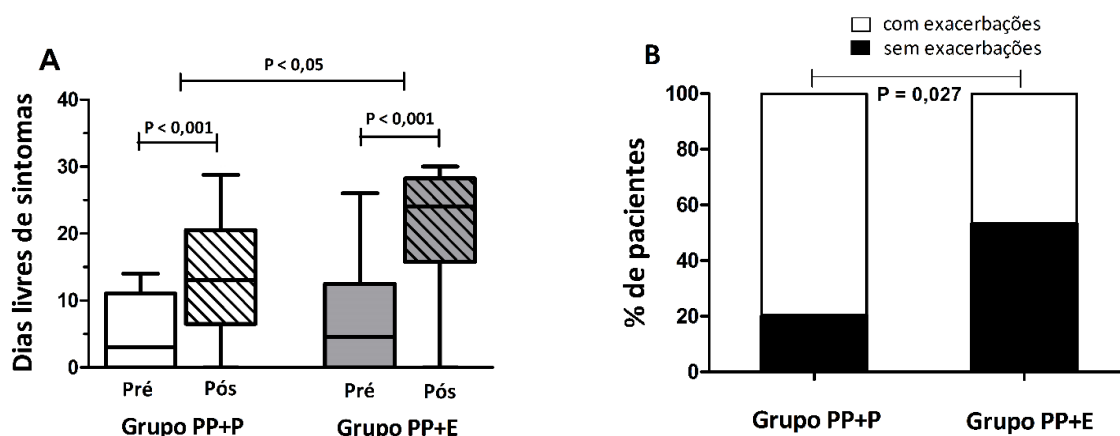


Figura 6. Variações nos dias livres de sintomas da asma (A) e frequência de exacerbações (B) ao longo do estudo. Abreviações: PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercício. Os dados estão representados em mediana e percentil 10-90%, teste de Friedman (A) e em porcentagem, teste qui-quadrado (B).

4.3 Fatores de saúde relacionados à Qualidade de vida na Asma

Diferenças entre os grupos ao longo do estudo foram observadas no domínio limitação das atividades ($p = 0,01$) e no escore total do AQLQ em favor do grupo PP+E ($p=0,02$; Fig.7; Tab. 3). Além disso, foi observada melhora intra-grupo nos outros três domínios do AQLQ nos pacientes que realizaram exercício ($p \leq 0,01$), sem alterações significativas no grupo PP+P e entre os grupos ($p > 0,05$; Tab. 3). A melhora na qualidade de vida foi considerada clinicamente relevante ($\geq 0,5$ no escore total do AQLQ) apenas

no grupo PP+E, comparado com o grupo PP+P (respectivamente; 0,8 [0,3 – 2,0] vs. 0,4 [-0,3 – 0,9], $p=0,02$) (Fig. 7A), ocorrendo em 65% dos pacientes que realizaram exercício e em 40% dos pacientes do grupo PP+P ($p = 0,12$) (Fig. 7B).

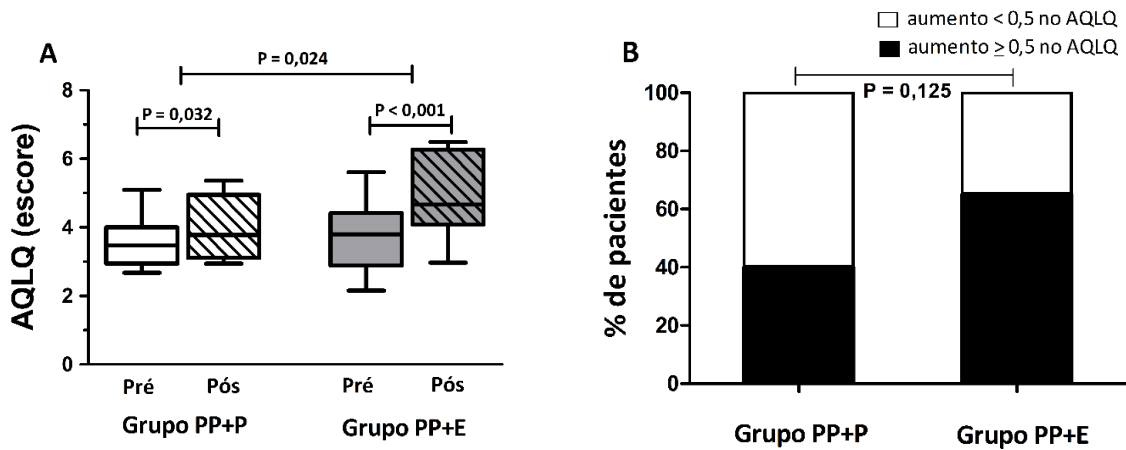


Figura 7. Variações na qualidade de vida ao longo do estudo (A), proporção de paciente com melhora clinicamente relevante (B). Abreviações: AQLQ, *Asthma Quality of life Questionnaire*; PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercício. Os dados estão representados em mediana e percentil 10-90%, teste de Friedman (A) e em %, teste qui-quadrado (B).

Tabela 3. Comparação intra e entre grupos nos domínios do AQLQ pós-intervenção

	Grupo PP+P (n=25)		Grupo PP+E (n=26)		Interação grupoXtempo (Valor p)
	Pré	Delta	Pré	Delta	
Qualidade de vida (domínios)					
Limitação de atividades	3,2 (3,0 – 3,8)	3,6 (3,2 – 4,2)	3,6 (2,7 – 3,9)	4,3 (3,8 – 5,7)**	0,011
Frequência de sintomas	4,1 (3,5 – 4,4)	4,1 (3,7 – 4,9)	3,9 (3,4 – 4,9)	5,2 (4,3 – 6,4)**	0,051
Função Emocional	3,4 (2,1 – 4,6)	4,0 (2,7 – 5,1)	3,7 (1,8 – 4,6)	5,4 (3,8 – 6,4)**	0,094
Estímulos ambientais	2,0 (1,4 – 3,5)	3,7 (1,7 – 4,4)	3,5 (2,5 – 4,2)	4,4 (3,7 – 6,2)**	0,607

Legenda: Os dados estão representados em mediana (percentil 25-75%). Abreviações: PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercícios. Efeitos significativos da interação grupo x tempo entre os grupos estão evidenciados em negrito, teste de Friedman ** p ≤ 0,01 vs. pré-intervenção.

4.4 Perda de peso e Condicionamento físico

Após 3 meses de intervenção, os pacientes que participaram do treinamento físico apresentaram uma maior porcentagem de perda de peso, comparado com o grupo PP+P (respectivamente, $6,8\% \pm 3,5$ vs. $3,1\% \pm 2,6$; $p < 0,001$) (Fig. 8A). Nota-se também uma diminuição do IMC e da circunferência da cintura e do quadril significativamente maior nos pacientes do grupo PP+E (respectivamente, 145%, 55% e 90%), mas sem melhora do ICQ entre os grupos (Tab. 4). Referente à composição corporal, pacientes de ambos grupos perderam tanto massa gorda total quanto massa de gordura na área visceral, mas a redução foi maior no grupo PP+E ($p < 0,001$) (Fig. 8B e 8C). Foi observado um aumento da massa magra e, mais especificamente, da massa muscular esquelética apenas após a intervenção com treinamento físico (Fig. 8D e Tab. 4).

Após as intervenções, os pacientes que realizaram treinamento físico apresentaram um aumento no VO_2 pico ($3,0 [2,4-4,0]$ vs. $0,9 [-0,3-1,3]$ $mLO_2/Kg/min$; $p < 0,001$) e no nível de atividade física de vida diária ($3.102 [1.128-4.223]$ vs. $1.033 [426 -1.218]$ passos/dia, $p < 0,001$) comparado com o grupo PP+P, respectivamente (Figs. 8E e 8F). Por fim, um aumento na força muscular periférica foi observada em todos os grupos musculares avaliados nos pacientes que treinaram comparados aos pacientes do grupo PP+P (Tab. 4; $p < 0,001$).

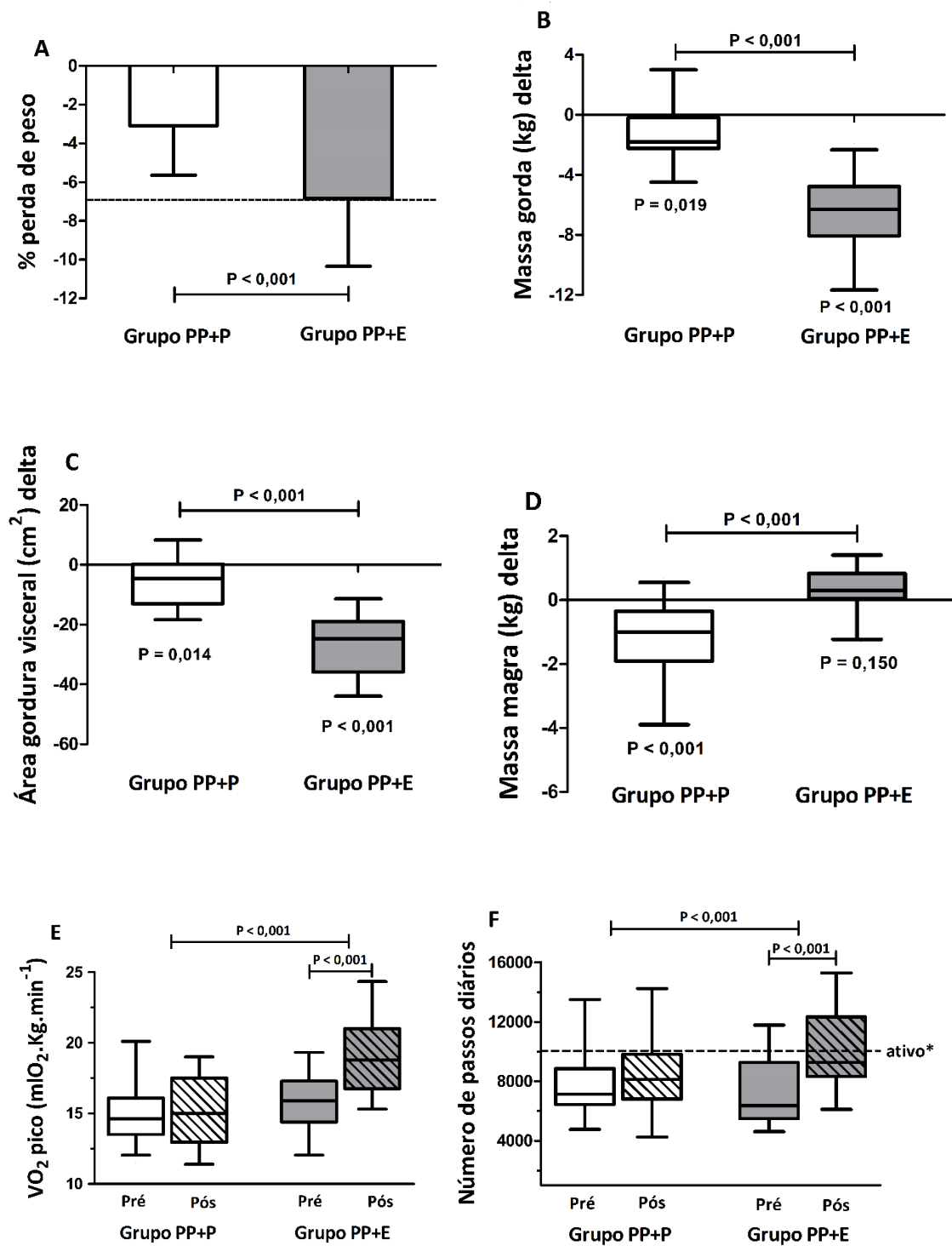


Figura 8. Variações na % de perda de peso (A), massa gorda (B), área de gordura visceral (C), massa magra (D), capacidade aeróbia (VO_2 pico) (E), número de passos diários (F) ao longo do estudo. Abreviações: PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercícios; VO_2 pico, pico de consumo de oxigênio. Os dados estão representados em média \pm DP, teste-t não pareado (A) e nos demais gráficos (B-F) em mediana e percentil 10-90%, teste de Friedman

Tabela 4. Comparação intra e entre grupos dos dados antropométricos, composição corporal e força muscular periférica pós-intervenção

	Grupo PP+P (n=25)		Grupo PP+E (n=26)		Interação grupoXtempo (Valor p)
	Pré	Delta	Pré	Delta	
Variáveis antropométricas					
IMC, Kg/m ²	37,4 (35,2 – 38,7)	-1,1 (-1,8 – -0,4)***	37,7 (35,4 – 40,1)	-2,7 (-3,3 – -1,8)***	<0,001
Circunferência cintura, cm	112,0 (106,1 – 117,2)	-4,0 (-6,0 – -0,9)**	111,0 (106,0 – 118,0)	-6,2 (-11,0 – -3,0)***	0,002
Circunferência quadril, cm	123,0 (115,7 – 126,0)	-2,0 (-5,6 – 0,13)**	123,5 (116,0 – 125,0)	-3,8 (-9,0 – -3,0)***	0,007
ICQ	0,94 (0,91 – 0,97)	-0,01 (-0,03 – -0,00)*	0,91 (0,86 – 0,95)	-0,01 (-0,05 – -0,00)***	0,392
Composição corporal					
Massa muscular esquelética, Kg	25,4 (24,4 – 27,0)	-0,8 (-1,2 – -0,3)***	25,5 (24,0 – 27,7)	0,6 (0,2 – 0,8)**	<0,001
% de gordura corpórea	48,6 (45,5 – 50,4)	-0,4 (-1,3 – 0,0)	48,9 (47,8 – 51,5)	-4,3 (-7,3 – -3,1)***	<0,001
Resistência muscular					
Quadríceps, Kg	75,0 (65,0 – 95,0)	10,0 (5,0 – 20,0)**	80,0 (70,0 – 95,0)	55,0 (30,0 – 85,0)***	<0,001
Gastrocnêmio/sóleo, Kg	70,0 (53,7 – 82,5)	10,0 (0,0 – 25,0)**	70,0 (60,0 – 90,0)	40,0 (30,0 – 70,0)***	<0,001
Deltóide, Kg	5,0 (4,0 – 6,0)	0,0 (0,0 – 2,0)	5,0 (5,0 – 6,0)	3,0 (2,0 – 4,0)***	<0,001
Peitoral, Kg	4,0 (4,0 – 5,0)	1,0 (0,0 – 1,0)	5,0 (4,0 – 6,0)	2,0 (1,0 – 4,0)***	<0,001

Legenda: Os dados estão representados em mediana (percentil 25-75%). Abreviações: IMC, índice de massa corporal; ICQ, índice cintura-quadril; PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercícios. Efeitos significativos da interação grupo x tempo entre os grupos estão evidenciados em negrito, teste de Friedman. ** $p \leq 0,01$ vs. pré-intervenção; *** $p \leq 0,001$ vs. pré-intervenção

4.5 Sintomas de Ansiedade e Depressão

No início do estudo, a proporção de pacientes nos grupos PP+P e PP+E com sintomas de ansiedade (60% vs. 73%, respectivamente) e com sintomas de depressão (48% vs. 65%, respectivamente) foi semelhante. Após as intervenções, observou-se aumento significativo somente na proporção de pacientes do grupo PP+E com melhora dos sintomas de depressão, que ocorreu em 76,4% do grupo PP+E vs. 16,6% do grupo PP+P; $p=0,005$; Fig. 9).

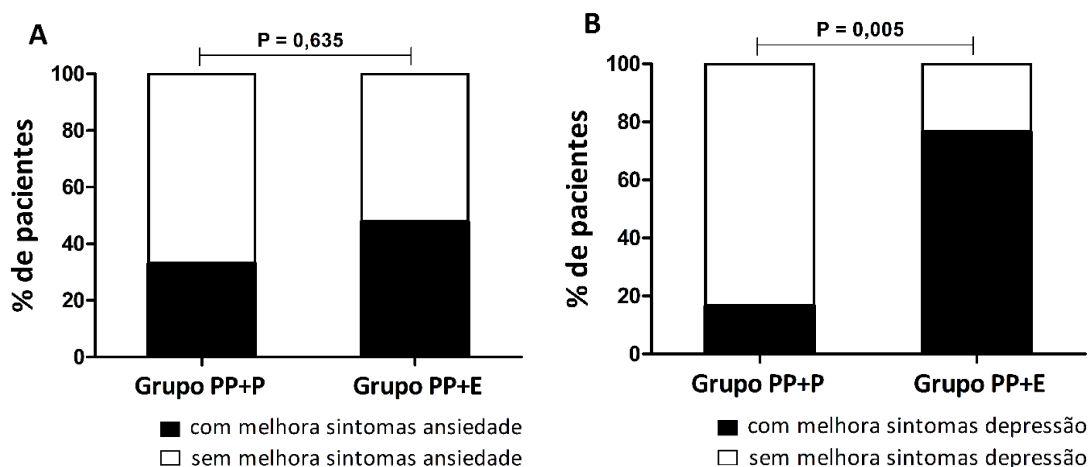


Figura 9. Proporção de melhora dos pacientes com sintomas de ansiedade (A) e sintomas de depressão (B) pós-intervenção. Abreviações: PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercício. Os dados estão representados em %, teste qui-quadrado.

4.6 Distúrbio respiratório, Latência e Eficiência do sono

No início do estudo, 86% dos pacientes em ambos os grupos possuíam alto risco de desenvolver DRS, com uma redução significativa após as intervenções somente na proporção de pacientes no grupo PP+E comparado com o grupo PP+P (56,5 vs. 16,3%, respectivamente; $p=0,03$; Fig. 10A). Quanto às categorias avaliadas pelo Questionário de Berlim, observa-se melhora na proporção de pacientes do grupo PP+E somente na

categoria 1 (ronco) comparado com o grupo PP+E ($p=0,03$; Fig. 10B). Não foi observado melhora nas categorias 2 (sonolência diurna) e 3 (presença de obesidade e hipertensão arterial) sendo que, nesta última, nenhum paciente do estudo deixou de ser obeso ou hipertenso. Quanto à avaliação do sono por actigrafia, houve melhora tanto da eficiência (6,2 [2,8-10,4] vs. 1,3 [-2,1-4,2] %; $p<0,001$; Fig. 10C) quanto da latência (-2,5 [-5,4- -0,8] vs. 1,0 [-2,4-2,9] min; $p=0,002$; Fig. 10D) nos pacientes do grupo PP+ E quando comparados ao grupo PP+P, respectivamente. Além disso, os pacientes que realizaram exercício físico ultrapassaram o limiar de eficiência do sono considerado saudavelmente normal (85%) conforme recomendações internacionais (109).

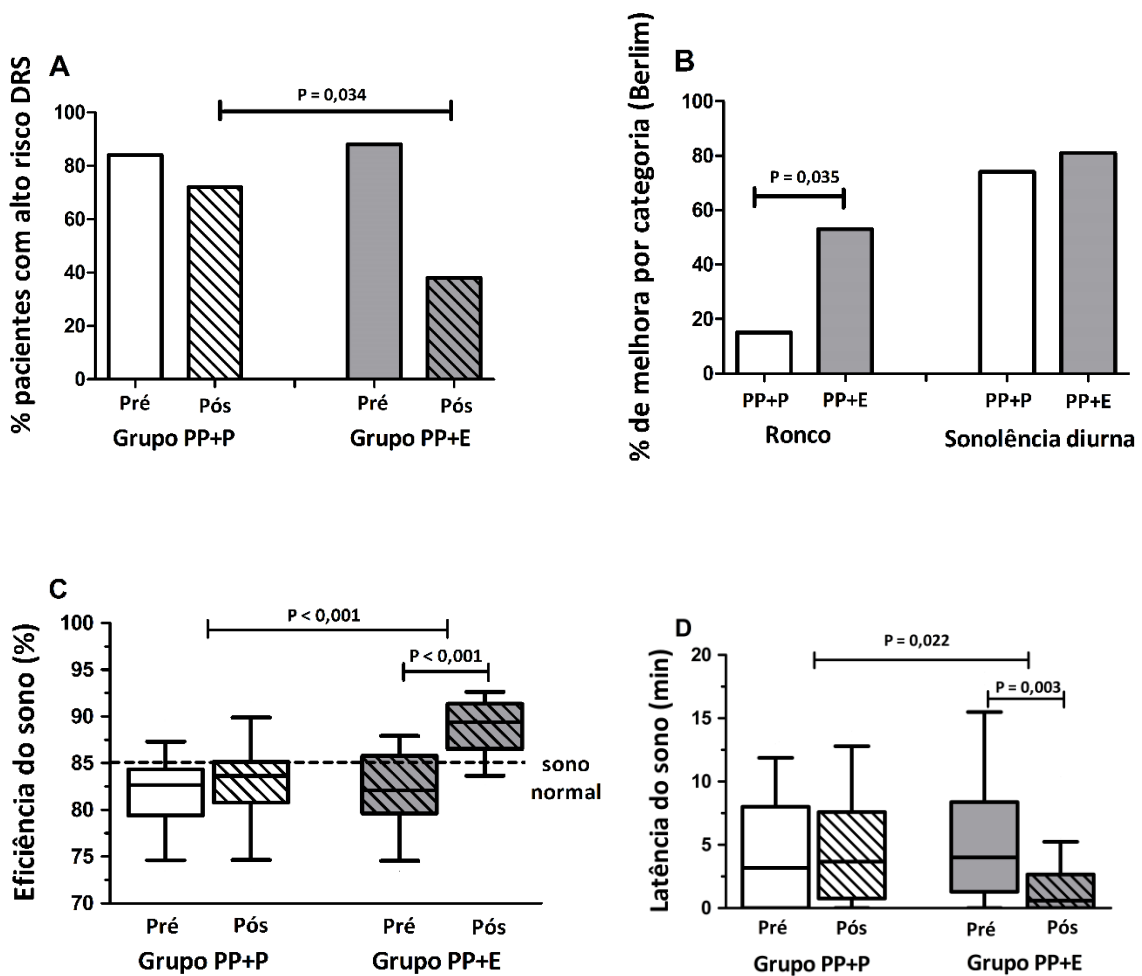


Figura 10. Frequência do risco de desenvolver DRS (A), porcentagem de melhora por categoria do questionário de Berlin (B), variação da eficiência (C) e latência do sono (D) ao longo do estudo. Abreviações: DRS, distúrbios respiratórios do sono; PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercício Os dados estão representados em 5, teste qui-quadrado (A-B) e em mediana e percentil 10-90%, teste de Friedman (C-D)

4.7 Função Pulmonar Completa

Após 3 meses de intervenção, foi observada melhora intra-grupo no VEF₁, CVF, CPT e VRE somente nos pacientes do grupo PP+E; porém, a melhora foi significativa entre os grupos ao longo do estudo somente na CVF (p=0,049) e VRE (p=0,042) nos pacientes que realizaram exercício (Tab. 5). Não houve melhora em nenhum dos outros volumes pulmonares avaliados (Tab. 5).

Tabela 5. Comparação intra e entre grupos nos volumes e capacidades pulmonares pós-intervenção

	Grupo PP+P (n=25)		Grupo PP+E (n=26)		Interação grupoXtempo (Valor p)
	Pré	Delta	Pré	Delta	
Função pulmonar					
VEF ₁ , L	1,8 (1,6 – 2,1)	0,06 (-0,1 – 0,1)	2,1 (1,8 – 2,6)	0,05 (-0,1 – 0,3)*	0,390
CVF, L	2,7 (2,4 – 3,1)	0,0 (-0,2 – 0,3)	2,8 (2,6 – 3,3)	0,2 (-0,1 – 0,4)**	0,049
VEF ₁ /CVF	72,0 (62,7 – 78,2)	0,0 (-1,0 – 4,0)	69,5 (61,0 – 78,0)	0,0 (-2,0 – 4,0)	0,690
Pletismografia					
CPT, L	5,1 (4,4 – 5,4)	0,1 (-0,2 – 0,3)	5,0 (4,5 – 5,4)	0,2 (-0,3 – 0,5)*	0,105
VRE, L	0,3 (0,2 – 0,5)	0,0 (0,06 – 0,08)	0,3 (0,2 – 0,5)	0,2 (-0,03 – 0,3)**	0,042
CI, L	2,3 (2,0 – 2,7)	-0,04 (-0,2 – 0,2)	2,4 (2,3 – 2,9)	0,04 (-0,3 – 0,3)	0,628
VR, L	2,1 (1,6 – 2,6)	0,0 (-0,1 – 0,1)	2,0 (1,8 – 2,3)	-0,03 (-0,3 – 0,4)	0,946
FEF 25-75%, L.s ⁻¹	1,1 (0,8 – 1,8)	0,0 (-0,1 – 0,2)	1,4 (0,9 – 2,1)	0,0 (-0,2 – 0,4)	0,534
Raw, cmH ₂ O.L ⁻¹ .s ⁻¹	2,6 (2,1 – 3,1)	0,0 (-0,7 – 0,4)	2,2 (1,7 – 3,0)	-0,2 (-0,7 – 0,4)	0,521

Legenda: Os dados estão representados em mediana (percentil 25-75%). Abreviações: VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; CPT, capacidade pulmonar total, VRE, volume de reserva expiratória, CI, capacidade inspiratória, VR, volume residual, FEF 25-75%, fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da curva da CVF, Raw, resistência das vias aéreas; PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercícios. Efeitos significativos da interação grupo x tempo entre os grupos estão evidenciados em negrito, teste de Friedman. * p ≤ 0,05 vs. pré-intervenção, ** p ≤ 0,01 vs. pré-intervenção.

4.8 Inflamação das Vias Aéreas e Sistêmica

No início do estudo, os pacientes apresentaram, em média, níveis de FeNO de 23,3 [15,9-33,1] ppb, e 45% dos pacientes (13 (50%) PP+E / 10 (40%) PP+P) apresentaram níveis de FeNO superiores a 25 ppb. Após as intervenções, somente os pacientes do grupo PP+E apresentaram redução significativa nos níveis de FeNO comparado com os valores iniciais e com o grupo PP+P ($p=0,001$; Tab. 6). Dos pacientes com níveis de FeNO acima de 25 ppb, houve melhora em 75% daqueles que realizaram exercício e 10% do grupo PP+P ($p = 0,004$).

Em relação aos mediadores inflamatórios, não houve diferença significativa entre os grupos nos valores basais. Foram verificadas reduções significante nos níveis sanguíneos de CCL2, CXCL9, IL-4, IL-6, TNF- α e leptina, bem como um aumento nos níveis de IL-10 e vitamina D e melhora da relação leptina/adiponectina nos pacientes do grupo PP+E comparado ao grupo PP+P ($p < 0,05$; Tab. 6), apesar de termos encontrado pacientes com níveis de IL-4 e TNF- α abaixo dos limites de detecção do kit. Os níveis de CXCL10 e PCR melhoraram no grupo PP+E após 3 meses, mas a diferença entre os dois grupos não foi significativa ($P > 0,05$; Tab. 6). Não houveram alterações na IL-5, CXCL8, VEGF, TGF- β 2, cortisol e adiponectina ($P > 0,05$; Tab.6) e IL-1 β , IL-2, IL-12, IL-13 e RANTES não foram analisadas por terem sido indetectáveis nas amostras.

Tabela 6. Comparação intra e entre grupos nos níveis de mediadores inflamatórios pós-intervenção

Variáveis	Grupo PP+P (n=25)		Grupo PP+E (n=26)		Interação grupoXtempo (Valor p)
	Pré	Delta	Pré	Delta	
Inflamação vias aéreas					
FeNO, ppb	22,3 (16,2 - 32,6)	-0,2 (3,9 - 1,6)	24,7 (15,3 - 33,7)	-6,8 (-14,6 - 0,7)***	0,001
Quimiocinas					
CCL2, pg,mL ⁻¹	31,2 (18,3 - 50,9)	-2,2 (-4,1 - 2,1)	37,3 (19,8 - 43,7)	-4,4 (-11,8 - 1,8)**	0,030
CXCL10, pg,mL ⁻¹	13,8 (6,2 - 23,0)	-2,1 (-13,3 - 4,1)	12,9 (5,5 - 24,2)	-5,2 (-17,4 - 1,4)*	0,137
CXCL9, pg,mL ⁻¹	33,0 (22,6 - 49,8)	-8,6 (-17,8 - 3,7)	32,0 (15,9 - 100,1)	-14,7 (-45,0 - 7,3)**	0,035
Interleucinas					
IL-4, fg,mL ⁻¹	0,3 (0,0 - 7,1)	0,0 (-1,3 - 11,7)*	4,9 (0,0 - 10,3)	0,1 (-4,8 - 0,7)	0,006
IL-5, fg,mL ⁻¹	34,7 (12,3 - 65,4)	-6,1 (-16,5 - 10,8)	42,2 (19,3 - 100,0)	-3,8 (-67,5 - 16,1)	0,224
IL-6, fg,mL ⁻¹	1842 (1494 - 2829)	49,9 (-368,5 - 927,5)	2095 (1583 - 3081)	-490,1 (-848,8 - 82,9)**	0,017
CXCL8, fg,mL ⁻¹	5,4 (2,4 - 6,0)	0,1 (-0,7 - 1,3)	3,9 (2,4 - 7,7)	-0,3 (-1,5 - 1,4)	0,753
IL-10, fg,mL ⁻¹	27,9 (13,4 - 57,8)	-2,4 (-20,7 - 7,9)	28,3 (5,4 - 51,6)	16,1 (1,3 - 47,8)**	0,007
Hormônios					
Leptina, mg.L ⁻¹	15,2 (11,9 - 20,8)	1,2 (-1,0 - 2,9)	18,9 (14,0 - 22,0)	-1,8 (-5,5 - 1,6)**	0,003
Adiponectina, mg.L ⁻¹	10,0 (5,9 - 18,4)	-0,4 (-2,0 - 1,0)	9,0 (7,5 - 14,7)	1,1 (-1,7 - 7,6)	0,125
Leptina/ Adiponectina	1,4 (0,8 - 2,8)	0,06 (-0,2 - 0,4)	1,7 (1,1 - 2,9)	-0,6 (-1,4 - 0,1)***	0,029
Cortisol, µg.dL ⁻¹	7,3 (4,9 - 10,6)	1,0 (-1,8 - 3,6)	9,6 (5,6 - 13,0)	0,4 (-5,6 - 2,8)	0,182

Citocinas/proteínas					
TNF- α , fg.mL ⁻¹	9,1 (0,0 - 28,2)	0,0 (-16,2 - 12,8)	38,5 (0,0 - 77,0)	-22,1 (-47,9 - 0,0)**	0,006
VEGF, fg.mL ⁻¹	38,6 (23,7 - 56,6)	5,9 (-6,0 - 13,3)	38,4 (16,2 - 64,6)	5,2 (-9,8 - 10,8)	0,472
TGF- β 2, fg.mL ⁻¹	1746 (1412 - 3013)	68,3 (-389,8 - 642,3)	1873 (1356 - 2475)	48,7 (-1195,0 - 285,1)	0,237
PCR, mg.L ⁻¹	6,7 (4,2 - 11,5)	-0,7 (-4,4 - 1,9)	7,0 (3,1 - 10,1)	-1,5 (-3,9 - 0,3)*	0,163
25 (OH) Vitamina D,	22,0 (18,0, 24,2)	-1,0 (-3,2 - 2,0)	19,5 (17,0 - 22,0)	2,5 (-3,0 - 11,0)**	0,011

Legenda: Os dados estão representados em mediana (percentil 25-75%). Abreviações: IL, interleucina; CCL2/MCP-1, quimiocina (tipo C-C) ligante 2; CXCL10/IP-10, quimiocina (tipo C-X-C) ligante 10; CXCL9/MIG, quimiocina (tipo C-X-C) ligante 9; CXCL8/IL-8, quimiocina (tipo C-X-C) ligante 8; TNF- α , fator de necrose tumoral; VEGF, fator de crescimento vascular endotelial; TGF- β 2, fator de transformação do crescimento; PCR, proteína C reativa.; PP+P, grupo perda de peso + placebo; PP+E, grupo perda de peso + exercícios. Efeitos significativos da interação grupo x tempo entre os grupos estão evidenciados em negrito, teste de Friedman. * $p \leq 0,05$ vs. pré-intervenção, ** $p \leq 0,01$ vs. pré-intervenção, *** $p \leq 0,001$ vs. pré-intervenção

4.9 Possíveis mecanismos envolvidos na melhora do Controle Clínico da Asma

A melhora no controle clínico da asma (ACQ) no grupo PP+P foi linearmente associada com a redução de massa gorda, enquanto no grupo PP+E, essa melhora no ACQ foi associada com a redução de massa gorda, inflamação (IL-6 e FeNO) com o aumento da função pulmonar (CVF), massa magra, capacidade aeróbia (VO₂ pico) e mediadores anti-inflamatórios (IL-10 e adiponectina) (Tab. 7). Entre os pacientes que realizaram exercício, houve uma correlação linear significativa da redução da massa gorda com a melhora na função pulmonar (CVF: $r=-0,64$) e inflamação (IL-6: $r=0,53$ e FeNO: $r=0,54$) assim como uma associação entre o aumento da massa magra / VO₂ pico com a redução da inflamação (respectivamente, IL-6: $r=-0,40/-0,56$ e FeNO: $r=-0,41/-0,71$) e com o aumento dos mediadores anti-inflamatórios (respectivamente, IL-10: $r=0,43/0,56$). Além disso, o aumento do VO₂ pico foi também associado com o aumento da adiponectina ($r=0,62$) (Fig. 11).

Tabela 7. Correlação linear entre variações no controle clínico da asma com variações na capacidade aeróbia, perda de peso, mediadores pró e anti-inflamatórios e função pulmonar, por intervenção.

	ACQ Grupo PP+P (n=25)	ACQ (Grupo PP+E) (n=26)
Composição corporal		
Massa gorda, kg	0,60*	0,50*
Massa magra, kg	0,10	-0,45*
Capacidade aeróbia		
VO ₂ pico, mL.Kg.min ⁻¹	-0,33	-0,66*
Função pulmonar		
CVF, L	-0,28	-0,51*
Mediadores pró e anti-inflamatórios		
IL-6, fg.mL-1	-0,19	0,37*
FeNO, ppb	0,02	0,48*
IL-10, fg.mL-1	0,27	-0,44*
Adiponectina, mg.L-1	0,26	-0,62*

Legenda: Abreviações: VO₂ pico, pico de consumo de oxigênio; IL, interleucina; FeNO, fração exalada de óxido nítrico, CVF, capacidade vital forçada. Os dados representam o coeficiente de correlação de Pearson (* p<0,05).

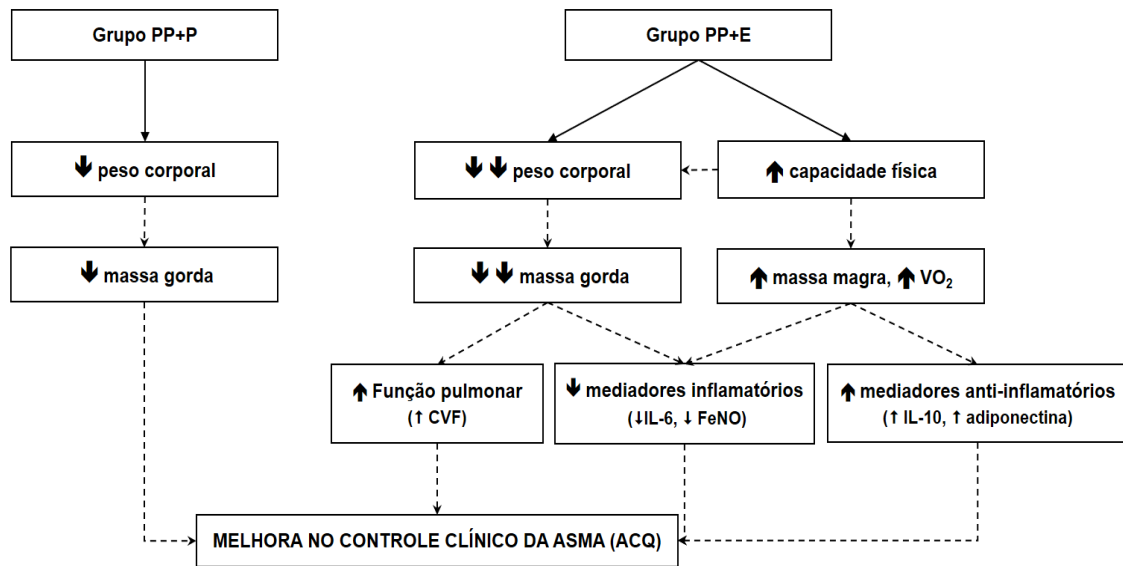


Figura 11. Possíveis mecanismos associados à melhora do controle clínico da asma (ACQ). Abreviações: VO₂ pico, consumo de oxigênio no pico do exercício; IL, interleucina; FeNO, fração exalada de óxido nítrico, CVP, capacidade vital forçada. Linhas contínuas indicam efeitos das intervenções em cada grupo e as linhas pontilhadas indicam correlações linear entre as variáveis (Correlação de Pearson),* p<0,05.

5. Discussão

Os resultados deste ensaio clínico aleatorizado realizado em asmáticos obesos demonstram que o treinamento físico associado a um suporte nutricional e psicológico resultaram numa maior perda de peso e aumento da capacidade física, sendo capazes de promover uma melhora clínica tanto no controle da asma quanto na qualidade de vida, além da diminuição dos sintomas de depressão e melhora da qualidade do sono, comparado aos resultados do mesmo programa de perda de peso sem a inclusão do treinamento físico. Esses resultados foram acompanhados pelo aumento dos níveis séricos de vitamina D bem como pela melhora na função pulmonar e inflamação das vias aéreas e sistêmica, que parecem ser os mecanismos subjacentes à melhora do controle clínico da asma alcançada pelos pacientes que realizaram exercício. Esses dados corroboram estudos anteriores que demonstraram que a redução de peso é importante no manejo da asma em adultos obesos (57, 122), e adicionam à literatura atual, os efeitos anti-inflamatórios e imunorreguladores do treinamento físico que podem contribuir para a melhora do controle da asma neste fenótipo específico de “asma de difícil controle”.

5.1 Melhora do controle da asma após perda de peso com condicionamento físico

A associação entre asma e obesidade é um tema atual de grande interesse que tem sido cada vez mais discutido. Existem evidências que a patogênese da asma é alterada em pacientes asmáticos obesos uma vez que eles permanecem com a doença não controlada ou parcialmente controlada mesmo após o tratamento medicamentoso otimizado (14, 15). Assim, vários estudos têm avaliado estratégias eficazes para perda de peso objetivando melhorar o controle da asma nesses pacientes (61, 122, 123). No presente estudo, os pacientes que associaram treinamento físico ao suporte nutricional e psicológico alcançaram uma perda de 7% do peso corporal, e apresentaram uma melhora clínica da

asma após 3 meses de terapias consideradas de primeira linha para a perda de peso (56). Estudos prévios (61, 122) têm mostrado melhora clínica da asma após um programa de perda de peso; porém, no estudo de Dias-Junior et al. (122), os pacientes perderam, aproximadamente, 10% do peso corporal após 6 meses associando medicação para perda de peso à dieta, enquanto no estudo de Scott et al. (61), os pacientes apresentaram uma redução de, aproximadamente, 8,5% do peso corporal utilizando substituto de refeições (*shakes* ou líquidos) com e sem exercícios. Estes resultados são particularmente relevantes, uma vez que perder peso é, sem dúvida, uma tarefa difícil e nossos resultados adicionam uma informação importante, já que associar exercício à dieta permitiu que os pacientes alcançassem um melhor controle clínico de asma a curto prazo (3 meses), com menor porcentagem de perda de peso (7%) que mostrado anteriormente (61, 122) (ver Equação 1, seção resultados).

Até o presente momento, a literatura evidenciou apenas um ensaio clínico aleatorizado que avaliou o efeito do treinamento físico em asmáticos obesos no controle clínico da asma (61), e ao contrário dos resultados obtidos por Scott et al. (61), o presente estudo demonstrou que o exercício físico associado à dieta adicionou benefícios na melhora clínica do controle da asma. A diferença entre os resultados dos dois estudos pode ser atribuída a vários aspectos, incluindo a gravidade da asma e da obesidade, o nível de atividade física diária e o programa de treinamento físico. Primeiramente, os pacientes incluídos no nosso estudo possuíam asma moderada a grave com obesidade grau II, enquanto Scott et al. (61) incluíram pacientes obesos e com sobrepeso com asma independente da gravidade, sendo que metade da população possuía asma intermitente ou leve. A inclusão de pacientes com gravidade de asma mais leve pode estar relacionada ao fato dos pacientes de Scott terem sido considerados fisicamente ativos no início do estudo

(10.000 passos/dia) (124), enquanto nossos pacientes com asma moderada a grave eram sedentários (em média, 7.000 passos/dia) com uma capacidade aeróbia reduzida (em média, 15 mL de O₂/ kg/ min). Analisados em conjunto, estes resultados sugerem que pacientes com asma mais grave parecem se beneficiar mais do treinamento físico como previamente sugerido em asmáticos não-obesos (67, 73, 122). Assim, nossos resultados parecem ser mais consistentes para demonstrar quais pacientes asmáticos obesos mais se beneficiam de um programa de treinamento físico. Outra questão relevante é a intensidade do exercício durante a intervenção, importante para alcançar melhores benefícios (89). Em nosso estudo, a intensidade do exercício foi baseada no teste padrão ouro de exercício cardiopulmonar de esforço, como demonstrado anteriormente (65, 69, 73); enquanto a intensidade de exercício no estudo de Scott et al. (61) não foi informada.

Por outro lado, Ma et al. (62) não encontraram melhora do controle clínico da asma avaliado pelo ACQ nos pacientes que participaram do programa de perda de peso, o que pode ser explicado pelo fato dos pacientes não terem atingido uma perda de peso ou um condicionamento físico suficiente para atingir tal resultado, uma vez que tanto Pakhale et al. (63) como Dias-Júnior et al. (122) encontram melhora significativa do controle da asma após perda de, aproximadamente, 16% e 10% do peso corporal, respectivamente. Uma outra hipótese para os resultados de Ma et al. (62) é que os pacientes já apresentavam uma asma parcialmente controlada (ACQ <1,5) no início do estudo, o que pode ter dificultado um ganho significativo nesta variável.

Além da melhora do controle clínico da asma avaliada pelo ACQ, os pacientes que adicionaram exercício físico à dieta no presente estudo também obtiveram melhora do controle da asma através da redução de exacerbações e aumento dos dias livres de sintomas comparados aos pacientes que não realizaram exercício. Esses resultados

corroboram com o estudo de França-Pinto et al. (73), que observaram que somente os pacientes submetidos ao programa de exercício apresentaram uma diminuição nos episódios de exacerbações. Ressaltamos que estudos prévios em asmáticos obesos nos quais os pacientes foram submetidos a programas de perda de peso sem melhora do condicionamento físico não apresentaram melhora das exacerbações (62, 122). Referente a melhora dos sintomas da asma no presente estudo, apesar da redução dos sintomas ter sido maior nos pacientes que obtiveram melhora do condicionamento físico, ambos grupos apresentaram diminuição dos dias livres de sintomas, portanto, sugerimos que parte dessa melhora pode ter sido decorrente da perda de peso. Importante ressaltar que esses achados estão de acordo tanto com estudo prévio mostrando que a perda de peso leva à redução dos sintomas (122) quanto com estudo mostrando que um programa de condicionamento físico é determinante na redução de sintomas da asma (66).

5.2 Melhora do ciclo vicioso Asma/Inatividade/Obesidade

Apesar do paradigma do exercício na asma ter sido modificado nas últimas décadas, os pacientes asmáticos, principalmente com asma não-controlada, geralmente relatam níveis mais baixos de atividade física e mais barreiras para se exercitarem do que seus pares saudáveis (125), o que pode estar relacionado ao receio de exacerbação da doença. Por sua vez, a ausência do exercício e a adoção do estilo de vida mais sedentário podem levar ao descondicamento físico e à diminuição do limiar de indução dos sintomas pelo exercício, desencorajando os pacientes a se exercitarem e perpetuando um ciclo vicioso de inatividade e piora dos sintomas da asma (126). Associado a esse problema, a falta de exercício também contribui para a obesidade, que por sua vez está associada a uma piora do controle clínico da asma (126). Dessa forma, romper esse ciclo vicioso é

importante não somente para adoção de um estilo de vida mais saudável, como também para melhora do controle da asma, principalmente no paciente asmático obeso.

Neste sentido, os pacientes do presente estudo que associaram exercício à dieta apresentaram não apenas aumento do condicionamento físico como também uma melhora significativa no nível de atividade física avaliado pelo número de passos quando comparado com aos pacientes que não exercitaram (3.274 vs. 729 passos/dia, respectivamente), fazendo com que eles atingissem níveis de pessoas fisicamente ativas conforme recomendações internacionais (>10.000 passos/dia) (124). Essa melhora foi superior aos resultados encontrados por Scott et al. (61) (grupo dieta: 1.000 vs. exercício: 1867 vs. dieta+exercício: 1958 passos/dia), provavelmente pelo fato desses pacientes terem sido considerados mais ativos (em média, 10.000 passos/dia) no início do estudo quando comparado aos nossos pacientes (em média, 7.000 passos/dia). Dessa forma, nossos resultados se tornam relevantes por mostrarem que intervenções educacionais de mudança de comportamento associadas a melhora do condicionamento físico foram eficientes em promover o aumento do nível de AVDs em asmáticos, além de potencializar a perda de peso, contribuindo dessa forma, com o rompimento do ciclo de asma/inatividade/obesidade com consequente melhora do controle clínico da asma.

5.3 Melhora dos Fatores Psicossociais

Além dos efeitos fisiológicos já conhecidos do condicionamento físico na perda de peso referentes ao aumento do gasto energético e da massa muscular, minimizando a redução da taxa metabólica de repouso consequente de dietas hipocalóricas (127), outros possíveis efeitos do exercício físico são a melhora dos fatores de saúde relacionados à

qualidade de vida (66, 128) e à promoção de um benefício psicológico adicional na aderência da dieta reduzindo os níveis de ansiedade e depressão (129).

No presente estudo, a perda de peso com e sem exercício físico levou a uma melhora da qualidade de vida, porém somente os pacientes que realizaram exercício atingiram uma melhora clínica e significativamente maior no AQLQ. Pakhale et al. (63) e Scott et al. (61), também encontraram melhora dos FSRQV utilizando o AQLQ após um programa de perda de peso não-cirúrgico em asmáticos obesos. Porém, os pacientes do presente estudo apresentaram valores basais de FSRQV mais baixos comparados aos pacientes de Pakhale et al. e Scott et al. (61, 63) (em média, 3,7 vs. 5,6 vs. 5,8 pontos) e a melhora obtida no presente estudo foi superior aos valores encontrados pelos mesmos autores (em média, 1,1 vs. 0,5 vs. 0,5 pontos), o que pode ter ocorrido por dois motivos: 1) nossos pacientes iniciaram o estudo a partir de uma pior condição de qualidade de vida; que pode inclusive estar relacionada com a baixa condição socioeconômica e, 2) somente nossos pacientes apresentaram melhora do condicionamento físico, que pode ter maximizado a melhora nos FSRQV, em especial no domínio de limitação de atividades.

As elevadas prevalências de sintomas psicossociais encontradas no início deste estudo (67% dos pacientes tinham ansiedade e 57% tinham depressão) vão de encontro com estudos anteriores que constataram altos níveis de ansiedade e depressão tanto em pacientes asmáticos (130, 131) quanto em obesos (132, 133), sendo mostrado inclusive que a depressão pode contribuir significativamente para a piora do controle clínico em asmáticos obesos (51). Este é o primeiro ensaio clínico aleatorizado a estudar esses sintomas psicossociais em asmáticos obesos, mostrando que a proporção de pacientes que obtiveram melhora dos sintomas de depressão foi maior no grupo que associou exercício à dieta, o que pode ser explicado tanto pela maior perda de peso alcançada por esses

pacientes quanto pelos próprios benefícios do exercício físico. Neste sentido, Andersen et al. mostraram uma forte correlação entre o IMC e os sintomas de depressão que pode ser revertida pela perda de peso (49) enquanto Blumenthal et al. (134) mostraram redução dos sintomas de depressão após um programa de treinamento físico, mas ambos estudos foram realizados em indivíduos saudáveis. Dessa forma, o exercício parece contribuir com essa melhora “multifatorial” da depressão por fazer parte de um estilo de vida saudável no qual os pacientes que se exercitam regularmente recebem um *feedback* positivo do contato social e do ambiente, distraindo de pensamentos negativos e beneficiando do bem-estar físico promovido pelo exercício (129).

Tanto a síndrome de apnéia obstrutiva do sono, comumente encontrada em indivíduos obesos como os próprios sintomas da asma, que geralmente são mais exacerbados durante a noite, são fatores que podem piorar a qualidade do sono em asmáticos obesos (48, 135) e, conseqüentemente, o controle clínico da asma (23). A melhora no risco de desenvolver DRS observada em 57% dos pacientes que associaram exercício à dieta parece ser consequência principalmente da diminuição dos episódios de ronco, já que foi a única categoria em que encontramos diferença entre os grupos. Já a avaliação do ciclo sono-vigília realizada por actigrafia mostrou uma melhora na latência e na eficiência do sono nos pacientes que exercitaram, ultrapassando inclusive o limiar de eficiência do sono considerado saudavelmente normal (85%) conforme recomendações internacionais (109). Ressalta-se a dificuldade em comparar esses dados com a literatura, porque o presente estudo é o primeiro a analisar o sono após um programa de exercício físico associado à perda de peso em adultos asmáticos obesos.

5.4 Melhora na Função Pulmonar e na Inflamação

A melhora na função pulmonar (CVF e VRE) encontrada nos pacientes que perderam 7% do peso associando exercício à dieta está de acordo com os estudos de Dias-Júnior et al. (60) e Scott et al. (61) que mostraram melhora da CVF e VRE respectivamente, após programas de perda de peso com dieta hipocalórica. Esses achados parecem evidenciar que a melhora na função pulmonar está mais relacionada com a redução do acúmulo de tecido adiposo na caixa torácica, melhorando a complacência e excursão do diafragma do que com a melhora do condicionamento físico em si. Corroborando essa hipótese, uma revisão sistemática demonstrou que o treinamento aeróbio não melhora a função pulmonar em pacientes asmáticos, na sua maioria não obesos (64).

Se os níveis de FeNO forem representativos da inflamação pulmonar como sugerem estudos prévios (119, 136), podemos sugerir que 45% do total de pacientes do presente estudo (50% PP+E / 40% PP+P) que apresentaram níveis de FeNO acima de 25 ppb, possuem uma maior probabilidade de apresentarem inflamação eosinofílica. Dentre esses, houve melhora em 75% daqueles que realizaram exercício e somente de 10% naqueles que não realizaram exercício. Esses resultados são compatíveis com estudos prévios mostrando de um lado que a perda de peso somente com dieta ou cirurgia bariátrica não modifica os níveis de FeNO (53, 60, 137) e de outro lado, mostrando uma redução dos níveis de FeNO após um programa de treinamento físico em asmáticos não-obesos (69). A partir dos nossos achados e de estudos prévios, podemos sugerir que o FeNO parece ser um marcador de redução da inflamação pulmonar em pacientes asmáticos submetidos ao treinamento físico (61, 69) e que, portanto, o treinamento físico parece reduzir a inflamação pulmonar em pacientes asmáticos obesos, mesmo estando otimamente medicados e em tratamento com corticóides inalatórios.

Nossos resultados também mostraram que a melhora do condicionamento físico associada à perda de peso promoveu uma redução nos níveis de mediadores pró-inflamatórios IL-4, IL-6, TNF- α , CCL2, CXCL9 e leptina bem como um aumento no nível de IL-10, um mediador anti-inflamatório. Esses achados são subsidiados com estudos prévios em modelos experimentais de asma que demonstram que o treinamento físico aumenta os níveis de IL-10 (72) e reduz as citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) (70-72, 138) e quimiocinas (CCL2 e IL 8) (71, 72). Ao mesmo tempo, a redução da expressão de IL-6, CCL2 e FeNO induzida provavelmente pelo treinamento físico é confirmada por estudos prévios em asmáticos não-obesos (69, 73); contudo, o presente estudo mostra, pela primeira vez, uma redução dos níveis de IL-4, TNF- α e CXCL9 bem como um aumento dos níveis do mediador anti-inflamatório IL-10 em asmáticos obesos.

A melhora nos níveis de leptina bem como na relação leptina/adiponectina pode ter contribuído com a regulação do processo inflamatórios nos pacientes do presente estudo, devido à função desses hormônios no estímulo/inibição de citocinas importantes no processo inflamatório e hiperresponsividade da asma, tais como a IL-6, TNF- α e IL-10 (27, 28, 139). Curiosamente, nossos resultados também mostraram uma melhora dos níveis séricos de vitamina D nos pacientes submetidos ao programa de perda de peso associado ao exercício. Sugerimos que essa melhora possa estar relacionada com a redução da área de gordura visceral aumentando assim a disponibilidade desta vitamina lipossolúvel (140, 141). Este resultado se torna ainda mais relevante se considerarmos que baixos níveis de vitamina D em asmáticos estão associados a um maior número de episódios de exacerbações e a um pior controle clínico da doença (142).

5.5 Possíveis mecanismos envolvidos na melhora do Controle Clínico da Asma

Nossos resultados mostraram que somente 36% dos pacientes que realizaram dieta alcançaram uma melhora clínica no controle da asma versus, aproximadamente, 70% dos pacientes que associaram exercício à dieta. Contudo, os mecanismos que levaram a melhora do controle da asma entre os grupos também parecem ser diferentes. Nos pacientes que perderam peso sem exercício, o controle da asma foi associado somente com a redução da massa gorda. Enquanto que os pacientes que perderam peso e melhoraram o condicionamento físico apresentaram uma perda de massa superior ao grupo que não realizou exercício e isto parece ter contribuído com o controle da asma através da melhora da função pulmonar e redução da inflamação. Além disso, esses pacientes também apresentaram uma melhora da capacidade aeróbia (VO_2 pico) e resistência muscular, que levaram ao aumento da massa magra (músculos). Ambos mecanismos parecem ter contribuído com o controle da asma através da diminuição da inflamação (IL-6 e FeNO) e aumento do mediador anti-inflamatório IL-10 (Fig. 11). Analisados em conjunto, o treinamento físico não somente potencializou a perda de massa gorda, como também promoveu outras mudanças na composição corporal e modulação da inflamação sistêmica e das vias áreas, contribuindo na melhora no controle clínico da asma.

5.6 Limitações

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiramente, a maioria da população estudada era do sexo feminino; no entanto, há uma predominância já conhecida de mulheres em asmáticos adultos obesos e não-obesos (122, 143). Em segundo lugar, entendemos que os nossos critérios de inclusão foram rígidos porque estabelecemos a gravidade da obesidade e da asma e isto pode limitar a validade externa dos nossos dados;

no entanto, em nossa opinião, foi necessário utilizar esses critérios para melhor selecionar o fenótipo obeso-asmático grave, que, em nossa opinião, seria o paciente que mais poderia se beneficiar das intervenções propostas (67, 73, 122). Em terceiro lugar, a duração da intervenção de 3 meses pode ser considerada curta para perda de peso por envolver terapias de mudança de comportamento, porém nossos resultados mostram que este período foi suficiente para que os pacientes que se exercitaram alcançassem uma perda de peso moderada que foi acompanhada de melhora na variável primária (controle clínico) assim como nos demais desfechos clínicos e psicológicos. Em quarto lugar, a análise do sono foi realizada por actigrafia, que apesar de ser uma medida validada, não é uma avaliação tão específica como a polissonografia, porém este foi um desfecho secundário do estudo inserido dentro de um contexto geral de saúde. Além disso, não avaliamos a inflamação das vias aéreas utilizando o escarro induzido pois optamos por um método indireto, o FeNO, devido a resultados anteriores do nosso grupo (69) que demonstram que o FeNO é um marcador da inflamação pulmonar de fácil mensuração e que responde bem ao exercício quanto o escarro induzido. Por fim, apesar dos benefícios já conhecidos de um programa de mudança de comportamento, sua adesão requer dedicação e persistência tanto dos profissionais envolvidos quanto dos pacientes, o que, provavelmente, ocorreu no nosso estudo devido ao envolvimento profissional de toda equipe e ao fato dos próprios pacientes do estudo serem mais “carentes”, respondendo bem a uma maior demanda de atenção.

6. Conclusão

A partir dos resultados do presente estudo concluímos que o treinamento físico possui um papel importante como parte de uma intervenção de perda de peso a curto prazo na melhora do controle clínico da asma e nos fatores de saúde relacionados à qualidade de vida em asmáticos obesos. Esses benefícios parecem ter sido consequentes do aumento da melhora do condicionamento físico e da mudança na composição corporal, que também podem ter levado à melhora dos sintomas de depressão, do sono, da função pulmonar e das inflamações pulmonar e sistêmica. Os mecanismos pelos quais a perda de peso melhora o controle clínico da asma ainda não está completamente elucidado, porém nossos resultados sugerem que a perda de peso contribui, pelo menos em parte, através da melhora da função pulmonar, enquanto a melhora da capacidade física parece também modular as vias inflamatórias e anti-inflamatórias. Esses achados sugerem que a inclusão de treinamento físico a um suporte nutricional e psicológico deve ser considerado como uma estratégia eficaz para se associar à terapia farmacológica afim de alcançar um melhor controle clínico nos pacientes asmáticos obesos. Porém, são necessários mais ensaios clínicos aleatorizados incluindo treinamento físico no programa de perda de peso para confirmar nossas hipóteses em outras populações de asmáticos obesos.

7. Referências

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda, MD. National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute of Health; 2015 . Available from: www.ginasthma.org. Accessed in February, 2015.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Burden of asthma. Bethesda, MD. National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute of Health; 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. Accessed in February, 2014.
3. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de informática do SUS (on-line). Brasília: DATASUS. Morbidade hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>.
4. Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Overbergh L, Dupont LJ, Ceuppens JL, et al. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax*. 2006;61(3):202-8.
5. Reibman J, Hsu Y, Chen LC, Bleck B, Gordon T. Airway epithelial cells release MIP-3alpha/CCL20 in response to cytokines and ambient particulate matter. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;28(6):648-54.
6. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):218-30.
7. Stumbles PA, Thomas JA, Pimm CL, Lee PT, Venaille TJ, Proksch S, et al. Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity. *J Exp Med*. 1998;188(11):2019-31.
8. Fireman P. Understanding asthma pathophysiology. *Allergy and Asthma Proceedings: The Official Journal of Regional and State Allergy Societies*. 2003;24(2):79-83.
9. Villa F, Castro AP, Pastorino AC, Santarem JM, Martins MA, Jacob CM, et al. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):554-9.
10. Girdhar A, Kumar V, Singh A, Menon B, Vijayan VK. Systemic inflammation and its response to treatment in patients with asthma. *Respiratory Care*. 2011;56(6):800-5.
11. Goldney RD, Ruffin R, Fisher LJ, Wilson DH. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *The Medical journal of Australia*. 2003;178(9):437-41.
12. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(7):661-6.
13. Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respiratory Medicine*. 2003;97(3):273-80.
14. Ali Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respiratory Medicine*. 2013;107(9):1287-300.
15. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clinical and Experimental Allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(1):8-21.

- 16.NHLBI / WHO - Obesity Education Initiative. The Practical Guide: Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in adults. National Institutes of health; National Heart, Lung and Blood Institut of Health; North American Association for the Study of Obesity (updated 2013).
- 17.Trasande L, Cronk C, Durkin M, Weiss M, Schoeller D, Gall E, et al. Environment and obesity in the National Children's Study. *Cien Saude Colet*. 2010;15(1):195-210.
- 18.Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
- 19.World Health Organization (WHO). Obesity and Overweight. . Available from: [Http: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html). Accessed in February 2015.
- 20.Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin Chest Med*. 2009;30(3):445-54, vii.
- 21.de Lucas Ramos P, Rodriguez Gonzalez-Moro JM, Rubio Socorro Y. [Obesity and lung function]. *Arch Bronconeumol*. 2004;40 Suppl 5:27-31.
- 22.Farah CS, Kermode JA, Downie SR, Brown NJ, Hardaker KM, Berend N, et al. Obesity is a determinant of asthma control independent of inflammation and lung mechanics. *Chest*. 2011;140(3):659-66.
- 23.Diaz J, Farzan S. Clinical implications of the obese-asthma phenotypes. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2014;34(4):739-51.
- 24.Chlif M, Keochkerian D, Feki Y, Vaidie A, Choquet D, Ahmaidi S. Inspiratory muscle activity during incremental exercise in obese men. *International Journal of Obesity*. 2007;31(9):1456-63.
- 25.Parameswaran K, Todd DC, Soth M. Altered respiratory physiology in obesity. *Can Respir J*. 2006;13(4):203-10.
- 26.Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(5):1087-93; quiz 94-5.
- 27.Shore SA. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J Appl Physiol*. 2010;108(3):735-43.
- 28.Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(2):326-30.
- 29.Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(5):911-9; quiz 20.
- 30.Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282(22):2131-5.
- 31.Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1796-808.
- 32.Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(5):897-909, quiz 10.

- 33.Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2014;14(1):35-43.
- 34.Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311:31-41.
- 35.Sivapalan P, Diamant Z, Ulrik CS. Obesity and asthma: current knowledge and future needs. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2015;21(1):80-5.
- 36.Brisbon N, Plumb J, Brawer R, Paxman D. The asthma and obesity epidemics: the role played by the built environment--a public health perspective. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(5):1024-8.
- 37.Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax*. 2001;56 Suppl 2:ii64-73.
- 38.Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55(6):1537-45.
- 39.Shore SA. Obesity and asthma: implications for treatment. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2007;13(1):56-62.
- 40.Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther*. 2006;110(1):83-102.
- 41.Striz I, Mio T, Adachi Y, Heires P, Robbins RA, Spurzem JR, et al. IL-4 induces ICAM-1 expression in human bronchial epithelial cells and potentiates TNF-alpha. *The American Journal of Physiology*. 1999;277(1 Pt 1):L58-64.
- 42.Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(5):925-7.
- 43.Komakula S, Khatri S, Mermis J, Savill S, Haque S, Rojas M, et al. Body mass index is associated with reduced exhaled nitric oxide and higher exhaled 8-isoprostanes in asthmatics. *Respiratory Research*. 2007;8:32.
- 44.Quinto KB, Zuraw BL, Poon KY, Chen W, Schatz M, Christiansen SC. The association of obesity and asthma severity and control in children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128(5):964-9.
- 45.van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy*. 2008;63(5):570-4.
- 46.Series F, Chakir J, Boivin D. Influence of weight and sleep apnea status on immunologic and structural features of the uvula. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(10):1114-9.
- 47.Bergeron C, Kimoff J, Hamid Q. Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(6):1393-6.
- 48.Chugh IM, Khanna P, Shah A. Nocturnal symptoms and sleep disturbances in clinically stable asthmatic children. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology / launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand*. 2006;24(2-3):135-42.
- 49.Andersen JR, Aasprang A, Bergsholm P, Sletteskog N, Vage V, Natvig GK. Anxiety and depression in association with morbid obesity: changes with improved physical health after duodenal switch. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010;8:52.

50. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Archives of General Psychiatry*. 2003;60(11):1125-30.
51. Kapadia SG, Wei C, Bartlett SJ, Lang J, Wise RA, Dixon AE, et al. Obesity and symptoms of depression contribute independently to the poor asthma control of obesity. *Respiratory Medicine*. 2014;108(8):1100-7.
52. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(4):315-23.
53. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(3):508-15 e1-2.
54. Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, Carlin AM, Birkmeyer NJ. The effects of bariatric surgery on asthma severity. *Obes Surg*. 2011;21(2):200-6.
55. van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, Biter LU, van de Geijn GJ, Taube C, et al. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax*. 2015;70(7):659-67.
56. NHLBI: Practical Guide to the identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, MD: Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; 2000.
57. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD009339.
58. Hernandez Romero A, Matta Campos J, Mora Nieto A, del Rivero L, Andres Dionicio AE, Aguilar Ramirez P, et al. [Clinical symptom relief in obese patients with persistent moderate asthma secondary to decreased obesity]. *Rev Alerg Mex*. 2008;55(3):103-11.
59. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ*. 2000;320(7238):827-32.
60. Dias-Junior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2013.
61. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clinical and Experimental Allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(1):36-49.
62. Ma J, Strub P, Xiao L, Lavori PW, Camargo CA, Jr., Wilson SR, et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):1-11.

63. Pakhale S, Baron J, Dent R, Vandemheen K, Aaron SD. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma? *Chest*. 2015;147(6):1582-90.
64. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD001116.
65. Fanelli A, Cabral AL, Neder JA, Martins MA, Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007;39(9):1474-80.
66. Mendes FA, Goncalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;138(2):331-7.
67. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax*. 1999;54(3):202-6.
68. Garcia-Aymerich J, Varraso R, Anto JM, Camargo CA, Jr. Prospective study of physical activity and risk of asthma exacerbations in older women. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(11):999-1003.
69. Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2011;43(2):197-203.
70. Olivo CR, Vieira RP, Arantes-Costa FM, Perini A, Martins MA, Carvalho CR. Effects of aerobic exercise on chronic allergic airway inflammation and remodeling in guinea pigs. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2012;182(2-3):81-7.
71. Silva RA, Vieira RP, Duarte AC, Lopes FD, Perini A, Mauad T, et al. Aerobic training reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model. *Eur Respir J*. 2010;35(5):994-1002.
72. Vieira RP, Claudino RC, Duarte AC, Santos AB, Perini A, Faria Neto HC, et al. Aerobic exercise decreases chronic allergic lung inflammation and airway remodeling in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176(9):871-7.
73. Franca-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. 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.
74. Nickel T, Hanssen H, Emslander I, Drexel V, Hertel G, Schmidt-Trucksass A, et al. Immunomodulatory effects of aerobic training in obesity. *Mediators Inflamm*. 2011;2011:308965.
75. Chae HW, Kwon YN, Rhie YJ, Kim HS, Kim YS, Paik IY, et al. Effects of a structured exercise program on insulin resistance, inflammatory markers and physical fitness in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(10):1065-72.

76. Troseid M, Lappegard KT, Claudi T, Damas JK, Morkrid L, Brendberg R, et al. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *European Heart Journal*. 2004;25(4):349-55.
77. Refsum HE, Holter PH, Lovig T, Haffner JF, Stadaas JO. Pulmonary function and energy expenditure after marked weight loss in obese women: observations before and one year after gastric banding. *Int J Obes*. 1990;14(2):175-83.
78. Thomas PS, Cowen ER, Hulands G, Milledge JS. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax*. 1989;44(5):382-6.
79. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Bethesda, MD. National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute of Health; 2013 . Available from: www.ginasthma.org.
80. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, American College of Sports M. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Current Sports Medicine Reports*. 2013;12(4):215-7.
81. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995;273(5):408-12.
82. Rees J, Kanabar D. *ABC of asthma*. 5th ed. Oxford, England: Blackwell Publishing; 2006.
83. Ribeiro MA, Martins MA, Carvalho CR. Interventions to increase physical activity in middle-age women at the workplace: a randomized controlled trial. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2014;46(5):1008-15.
84. Laquatra I. Nutrition for weight management. In: Mahan, L.K. & Escott-Stump, S. Krause's: food, nutrition and diet therapy. 10 ed. Saunders Company, 2000.
85. Programa de Apoio a Nutrição - NutWin [software]. Departamento de informática em saúde. Universidade Federal de São Paulo. Available from: <http://www2.unifesp.br/dis/produtos/nutwin/> . Accessed in September, 2014.
86. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. 1983;51(3):390-5.
87. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*. 2003;289(16):2083-93.
88. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50.
89. American College of Sports Medicine (ACSM). Exercise prescription for Other Clinical Populations. In: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. ; 2009. p.226-272. 400 p.
90. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1982;14(5):377-81.

91. Hoeger WWK, Hopkins DR, Barette SL, Hale DF. Relationship between repetitions and selected percentages of one repetition maximum: a comparison between untrained and trained males and females. *Journal of Applied Sport Science Research*. 1990;4(2):47-54.
92. 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.
93. 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.
94. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, Committee G. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory Medicine*. 2006;100(4):616-21.
95. Juniper EF, Ståhl E, O'Byrne PM. Minimal important difference for the asthma control questionnaire. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001(163):A642.
96. 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;12:127-35.
97. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992;47(2):76-83.
98. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265-70.
99. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(1):81-7.
100. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, Recumbent Length and Weight. In: Lohman, TG , Roche AF, Martorell, R, eds. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, III: Human Kinetics. 1988:3-8.
101. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am*. 1989;73(1):161-84.
102. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(2):332-8.
103. Brazilian association nutrology & Brazilian association for parenteral and enteral nutrition. Using the bioimpedance to evaluate the body mass. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/8_volume/39-Utilizacao.pdf. Acessado em Fevereiro, 2013. "Projeto Diretrizes". 2009.

104. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Pathophysiology of disorders limiting exercise. In: Principles of Exercise Testing and Interpretation. . 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p.1142-95.
105. Guidelines for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(3):725-38.
106. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2003;167(2):211-77.
107. Carr LJ, Mahar MT. Accuracy of intensity and inclinometer output of three activity monitors for identification of sedentary behavior and light-intensity activity. *J Obes.* 2012;2012:460271.
108. Reilly JJ, Penpraze V, Hislop J, Davies G, Grant S, Paton JY. Objective measurement of physical activity and sedentary behaviour: review with new data. *Arch Dis Child.* 2008;93(7):614-9.
109. Engineering/Marketing A. Actilife users manual. . Pensacola, FL: ActiGraph, 2009.
110. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C, Jr., Pereira WA. [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. *Rev Saude Publica.* 1995;29(5):355-63.
111. Vaz AP, Drummond M, Mota PC, Severo M, Almeida J, Winck JC. Translation of Berlin Questionnaire to Portuguese language and its application in OSA identification in a sleep disordered breathing clinic. *Rev Port Pneumol.* 2011;17(2):59-65.
112. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-91.
113. Cellini N, Buman MP, McDevitt EA, Ricker AA, Mednick SC. Direct comparison of two actigraphy devices with polysomnographically recorded naps in healthy young adults. *Chronobiology International.* 2013;30(5):691-8.
114. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
115. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26(3):511-22.
116. 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.
117. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de Referência para Espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Bras Pneumol* 1992;18(10-12).
118. Silkoff PE, Erzurum SC, Lundberg JO, George SC, Marczin N, Hunt JF, et al. ATS workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism

- in exhaled breath condensate. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(2):131-45.
119. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;184(5):602-15.
 120. Juniper EF, O'Byrne PM, Roberts JN. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue beta2-agonist use? *Respiratory Medicine*. 2001;95(5):319-23.
 121. Altman DG. *Practical statistics for medical research* London: Chapman and Hall, 1991.
 122. Dias-Junior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1368-77.
 123. Ma J, Strub P, Camargo CA, Jr., Xiao L, Ayala E, Gardner CD, et al. The Breathe Easier through Weight Loss Lifestyle (BE WELL) Intervention: a randomized controlled trial. *BMC Pulmonary Medicine*. 2010;10:16.
 124. Tudor-Locke C, Bassett DR, Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med*. 2004;34(1):1-8.
 125. Ford ES, Heath GW, Mannino DM, Redd SC. Leisure-time physical activity patterns among US adults with asthma. *Chest*. 2003;124(2):432-7.
 126. Westermann H, Choi TN, Briggs WM, Charlson ME, Mancuso CA. Obesity and exercise habits of asthmatic patients. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008;101(5):488-94.
 127. Ballor DL, Tommerup LJ, Thomas DP, Smith DB, Keeseey RE. Exercise training attenuates diet-induced reduction in metabolic rate. *J Appl Physiol* (1985). 1990;68(6):2612-7.
 128. Dogra S, Kuk JL, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *Eur Respir J*. 2011;37(2):318-23.
 129. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2015;25 Suppl 3:1-72.
 130. Di Marco F, Verga M, Santus P, Giovannelli F, Busatto P, Neri M, et al. Close correlation between anxiety, depression, and asthma control. *Respiratory Medicine*. 2010;104(1):22-8.
 131. Katon WJ, Richardson L, Lozano P, McCauley E. The relationship of asthma and anxiety disorders. *Psychosomatic Medicine*. 2004;66(3):349-55.
 132. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67(3):220-9.

133. Titchener K, Wong QJ. A weighty issue: Explaining the association between body mass index and appearance-based social anxiety. *Eating Behaviors*. 2014;16:13-6.
134. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, et al. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(19):2349-56.
135. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005;26(5):812-8.
136. Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Welker L, Karsch-Volk M, Jorres RA. FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice. *Respiratory Medicine*. 2013;107(2):209-16.
137. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respiratory Medicine*. 2008;102(1):102-8.
138. Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Atkinson TP, Schwiebert LM. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. *Journal of Immunology*. 2004;172(7):4520-6.
139. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes*. 1998;47(6):913-7.
140. Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, et al. Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4251-7.
141. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(3):690-3.
142. Jiao J, Castro M. Vitamin D and asthma: current perspectives. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2015;15(4):375-82.
143. de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respiratory Medicine*. 2012;106(1):47-56.

Anexos

ANEXO 1. QUESTIONÁRIO UTILIZADO PARA TRIAGEM DOS PACIENTES

**CONTROLE CLÍNICO DOS PACIENTES**

Paciente:.....
 Nasc:...../...../..... Idade:..... Natural:.....
 Profissão:..... Sexo () F () M
 Endereço:.....
 Bairro:..... Cidade:..... Tel:(.....)...../.....
 Peso: Altura:..... IMC :

Motivos de não inclusão:

Definitivo: () Outra doença respiratória () histórico de doença cardiovascular () problemas ortopédicos () câncer () gravidez () indisponibilidade () tabagismo ou ex-tabagismo ≥ 10 maços () IMC < 35 ou > 40 () participação em outro protocolo () participação em programa de redução de peso () sem interesse () problemas psiquiátricos () cirurgia bariátrica () em uso de CPAP

Temporário: () uso de corticóide < 30 dias () internação recente data ____ () ACT < 10
 () tratamento < 6 meses desde.....
 () Outros:.....

Doenças

associadas:.....

Gravidade da asma (segundo o médico do dia)

() intermitente () persistente leve () persistente moderada () persistente grave
 Início dos sintomas de asma..... Tempo de diagnóstico de asma.....
 Número de internações...../visitas a emergência...../ uso de corticóide oral..... no último ano

Medicação

() Corticóide inalatório/LABA..... Dosagem por puffs..... Nº puffs..... Dosagem diária total..... Nome comercial.....
 () Corticóide inalatório..... dosagem por puffs..... Nº puffs..... Dosagem diária total..... Nome comercial.....
 Outros.....

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

VIII. Exames que serão feitos

- () Termo de consentimento
- () Questionários ACQ, AQLQ, HAD e questionário de Berlim Data:
- () Prova de Função Pulmonar Completa Data
- () Força muscular Data:
- () Estado nutricional (bioimpedância e razão cintura) Data:
- () Ergoepirométrico Data:
- () Coleta de Sangue Data :
- () Óxido Nítrico Data :
- () Acelerômetros Data:

ANEXO 2. 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 3. QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA NA ASMA - JUNIPER (AQLQ)

Atividades

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

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

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

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

- | | |
|--|---|
| 1. Andar de bicicleta | 17. Manter a vida social normal |
| 2. Ir as compras e transportá-las | 18. Ter relações sexuais |
| 3. Danças | 19. Falar |
| 4. Fazer consertos ou reparações em casa | 20. Subir escada ou a rua correndo |
| 5. Fazer o trabalho domésticos | 21. Usar o aspirador |
| 6. Cuidar do jardim ou quintal | 22. Visitar amigos ou família |
| 7. Ter de se apressar | 23. Andar em terreno plano |
| 8. Fazer ginástica ou correr | 24. Passear a pé |
| 9. Rir as gargalhadas | 25. Subir uma escada ou uma rua |
| 10. Limpar ou esfregar o chão | 26. Fazer os trabalhos de |
| 11. Passar o ferro | carpintaria ou marcenaria |
| 12. Brincar com animais | 27. Desempenhar atividades ligadas |
| 13. Brincar com crianças ou pegá-las ao colo | a sua profissão |
| 14. Praticar esportes | 28. Viajar para regiões com climas diferentes |
| 15. Andar nos transportes públicos | |
| 16. Cantar | |

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

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

	Completamente limitado/a	Extremamente limitado/a	Muito limitado/a	Moderadamente limitado/a	Pouco limitado/a	Muito pouco limitado/a	Nada limitado/a
	1	2	3	4	5	6	7
1. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

	Muitíssimo	Muito	Bastante	Moderado	Algum	Muito pouco	Nenhum
	1	2	3	4	5	6	7
6. Que grau de mal estar ou aflição sentiu durante as 2 últimas semanas, por causa de APERTO NO PEITO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Em geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas:

	Sempre	Quase sempre	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
	1	2	3	4	5	6	7
7. Sentiu-se preocupado/a por ter Asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sentiu falta de ar por causa da Asma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Teve sintomas de asma por estar exposto/a a fumaça de cigarro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Sentiu chiado ("gatinhos") no peito?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Sentiu que tinha de evitar uma situação ou um ambiente por causa da fumaça de cigarro?

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

Muitíssimo	Muito	Bastante	Moderado	Algum	Muito pouco	Nenhum
1	2	3	4	5	6	7

12. Que grau de mal-estar ou aflição sentiu durante as 2 últimas semanas, por causa da tosse?

Em geral, quanto tempo durante as 2 últimas semanas:

Sempre	Quase sempre	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
1	2	3	4	5	6	7

13. Teve um sentimento de frustração, tristeza ou revolta por causa da asma?

14. Teve uma sensação de peso no peito?

15. Sentiu-se preocupado/a por ter de usar medicamentos ou "bombinhas" para a asma?

16. Sentiu necessidade de pigarrear (limpar a garganta)?

17. Teve sintomas de asma por estar exposto/a ao pó?

18. Teve dificuldade de expirar ou inspirar o ar por causa da asma?

Sempre	Quase sempre	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Quase nunca	Nunca
1	2	3	4	5	6	7

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

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

31. Pense em todas as coisas que gostaria de ter feito durante as 2 últimas semanas. Até que ponto o número das suas atividades foi limitado pela asma?

A maioria não foi desempenhada		Várias não desempenhadas		Muito poucas não desempenhadas		Nenhuma limitação
1	2	3	4	5	6	7
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Completamente limitado/a	Extremamente limitado/a	Muito limitado/a	Moderadamente limitado/a	Pouco limitado/a	Muito pouco limitado/a	Nada limitado/a
1	2	3	4	5	6	7
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO 4. Escala hospitalar de ansiedade e depressão.

Este questionário nos ajudará a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

<p>A 1) Eu me sinto tenso ou contraído: 3 () A maior parte do tempo 2 () Boa parte do tempo 1 () De vez em quando 0 () Nunca</p> <p>D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes: 0 () Sim, do mesmo jeito que antes 1 () Não tanto quanto antes 2 () Só um pouco 3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> <p>A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer: 3 () Sim, e de um jeito muito forte 2 () Sim, mas não tão forte 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa 0 () Não sinto nada disso</p> <p>D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas: 0 () Do mesmo jeito que antes 1 () Atualmente um pouco menos 2 () Atualmente bem menos 3 () Não consigo mais</p> <p>A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações: 3 () A maior parte do tempo 2 () Boa parte do tempo 1 () De vez em quando 0 () Raramente</p> <p>D 6) Eu me sinto alegre: 3 () Nunca 2 () Poucas vezes 1 () Muitas vezes 0 () A maior parte do tempo</p> <p>A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado: 0 () Sim, quase sempre 1 () Muitas vezes 2 () Poucas vezes 3 () Nunca</p>	<p>D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas: 3 () Quase sempre 2 () Muitas vezes 1 () De vez em quando 0 () Nunca</p> <p>A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago: 0 () Nunca 1 () De vez em quando 2 () Muitas vezes 3 () Quase sempre</p> <p>D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência: 3 () Completamente 2 () Não estou mais me cuidando como deveria 1 () Talvez não tanto quanto antes 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p> <p>A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum: 3 () Sim, demais 2 () Bastante 1 () Um pouco 0 () Não me sinto assim</p> <p>D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir: 0 () Do mesmo jeito que antes 1 () Um pouco menos do que antes 2 () Bem menos do que antes 3 () Quase nunca</p> <p>A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico: 3 () A quase todo momento 2 () Várias vezes 1 () De vez em quando 0 () Não sinto isso</p> <p>D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa: 0 () Quase sempre 1 () Várias vezes 2 () Poucas vezes 3 () Quase nunca</p>
--	--

ANEXO 5. Questionário para avaliação dos distúrbios respiratórios do sono

QUESTIONÁRIO DE BERLIM

Peso: _____kg Altura: _____m Sexo: () Masculino () Feminino

Escolha a resposta correta para cada questão:

<p>Categoria 1</p> <p>1. Você ronca?</p> <p>a. Sim b. Não c. Não sei</p> <p><u>Se ronca:</u></p> <p>2. O seu ronco é:</p> <p>a. Ligeiramente mais alto do que a sua respiração b. Tão alto como quando fala c. Mais alto do que quando fala d. Tão alto que pode ser ouvido em outras divisões da casa</p> <p>3. Com que frequência ronca?</p> <p>a. Quase todos os dias b. 3-4 vezes por semana c. 1-2 vezes por semana d. 1-2 vezes por mês e. Nunca ou quase nunca</p> <p>4. O seu ronco alguma vez incomodou outras pessoas?</p> <p>a. Sim b. Não c. Não sei</p> <p>5. Alguém notou que você para de respirar durante o sono?</p> <p>a. Quase todos os dias b. 3-4 vezes por semana c. 1-2 vezes por semana d. 1-2 vezes por mês e. Nunca ou quase nunca</p>	<p>Categoria 2</p> <p>6. Com que frequência se sente cansado ou fatigado depois de uma noite de sono?</p> <p>a. Quase todos os dias b. 3-4 vezes por semana c. 1-2 vezes por semana d. 1-2 vezes por mês e. Nunca ou quase nunca</p> <p>7. Durante o dia, sente-se cansado, fatigado ou sem capacidade para o enfrentar?</p> <p>a. Quase todos os dias b. 3-4 vezes por semana c. 1-2 vezes por semana d. 1-2 vezes por mês e. Nunca ou quase nunca</p> <p>8. Alguma vez dormiu ou adormeceu enquanto dirigia?</p> <p>a. Sim b. Não</p> <p><u>Se respondeu sim:</u></p> <p>9. Com que frequência é que isso ocorre?</p> <p>a. Quase todos os dias b. 3-4 vezes por semana c. 1-2 vezes por semana d. 1-2 vezes por mês e. Nunca ou quase nunca</p> <p>Categoria 3</p> <p>10. Tem pressão arterial alta?</p> <p>a. Sim b. Não c. Não sei</p>
---	---

Apêndice

STUDY PROTOCOL

Open Access



The effects of exercise training in a weight loss lifestyle intervention on asthma control, quality of life and psychosocial symptoms in adult obese asthmatics: protocol of a randomized controlled trial

Patricia D. Freitas¹, Palmira G. Ferreira¹, Analuci da Silva², Sonia Trecco³, Rafael Stelmach⁴, Alberto Cukier⁴, Regina Carvalho-Pinto⁴, João Marcos Salge⁴, Frederico LA Fernandes⁴, Marcio C. Mancini⁵, Milton A. Martins⁵ and Celso RF Carvalho^{1,5*}

Abstract

Background: Asthma and obesity are public health problems with increasing prevalence worldwide. Clinical and epidemiologic studies have demonstrated that obese asthmatics have worse clinical control and health related quality of life (HRQL) despite an optimized medical treatment. Bariatric surgery is successful to weight-loss and improves asthma control; however, the benefits of nonsurgical interventions remain unknown.

Methods/Design: This is a randomized controlled trial with 2-arms parallel. Fifty-five moderate or severe asthmatics with grade II obesity (BMI ≥ 35 kg/m²) under optimized medication will be randomly assigned into either weight-loss program + sham (WL + S group) or weight-loss program + exercise (WL + E group). The weight loss program will be the same for both groups including nutrition and psychological therapies (every 15 days, total of 6 sessions, 60 min each). Exercise program will include aerobic and resistance muscle training while sham treatment will include a breathing and stretching program (both programs twice a week, 3 months, 60 min each session). The primary outcome variable will be asthma clinical control. Secondary outcomes include HRQL, levels of depression and anxiety, lung function, daily life physical activity, body composition, maximal aerobic capacity, strength muscle and sleep disorders. Potential mechanism (changes in lung mechanical and airway/systemic inflammation) will also be examined to explain the benefits in both groups.

Discussion: This study will bring a significant contribution to the literature evaluating the effects of exercise conditioning in a weight loss intervention in obese asthmatics as well as will evaluate possible involved mechanisms.

Trial registration: NCT02188940

Keywords: Asthma, Obesity, Weight loss, Exercise training, Asthma control

* Correspondence: cscarval@usp.br

¹Department of Physical Therapy, University of São Paulo, Av. Dr. Arnaldo 455, Rm 1210, São Paulo, SP 01246-903, Brazil

⁵Department of Medicine, School of medicine, University of São Paulo, Brazil, Av. Dr. Arnaldo 455 – room 1210, Sao Paulo, SP 01246-903, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Asthma is a chronic respiratory disease characterized by episodes of reversible airway obstruction, chronic airway inflammation and airway hyperresponsiveness. Its symptoms include wheezing, shortness of breath, chest tightness and cough, which may resolve either spontaneously or with the administration of an appropriate treatment [1]. Asthma affects approximately 300 million people worldwide and is expected to affect an additional 100 million people by 2025 [1, 2]. The dramatic increase in the prevalence of asthma over the past few decades has occurred in conjunction with an increase in the prevalence of obesity [3, 4], a finding suggestive of a possible relationship between the two conditions. Obesity is characterized by excess fat accumulation in the body as a result of a complex interaction among genetics, dietary caloric intake and energy expenditure and is often diagnosed in adults with a BMI ≥ 30.0 kg/m² [5]. Obesity also affects a large number of individuals, as more than 200 million men and nearly 300 million women are obese. The prevalence of obesity is highest in WHO Regions of America (27 % of obesity) and lowest in the WHO Regions for South East Asia (5 % of obesity) [6].

Many cross-sectional epidemiologic studies have demonstrated a relationship between asthma and obesity [7–9]. Obesity is a major risk factor for asthma, as overweight and obese subjects are 38 % and 92 % more likely to develop asthma, respectively, than patients with normal weights [10]. Additionally, obesity results in the development of a difficult-to-control asthma phenotype in which patients experience worse clinical control, poorer quality of life, reduced lung function, poor responses to corticosteroids and more psychosocial symptoms [11–14]. As obesity is a risk factor for the development of asthma, Global Initiative for asthma (GINA) 2014 [1] recommends weight loss for all obese asthmatics.

Some interventions have been considered for weight loss in obese asthmatic patients and bariatric surgery has been suggested as a means of improving asthma control, lung function and decreased medication usage [15, 16]. However, the most recent guidelines pertaining to the management of obesity recommend utilizing a comprehensive approach to weight-loss intervention focused on diet, physical activity and behaviour self-management as a first-line therapy [17].

A recent Cochrane review found only 4 randomized controlled trials (RCTs) pertaining to weight loss in the setting of asthma [18] via nonsurgical intervention. Two trials used meal replacement with a very low calorie diet [19, 20], and Dias-Junior et al. [21] combined a low calorie diet with anti-obesity drugs (orlistat and subramine). Each of these studies observed positive effects following weight loss. The study by Scott et al. [22] was

the only to include physical activity as an adjuvant treatment; the authors observed that the patients who participated in physical activity did not experience additional benefits in terms of weight loss and improvements in clinical control, although this finding may have overlooked the levels of physical activity in which these patients participated at baseline. Therefore, the Cochrane review study did not find any studies using a comprehensive approach to lifestyle intervention focused on diet, physical activity and behaviour self-management as recommended by the most recently published guidelines [17].

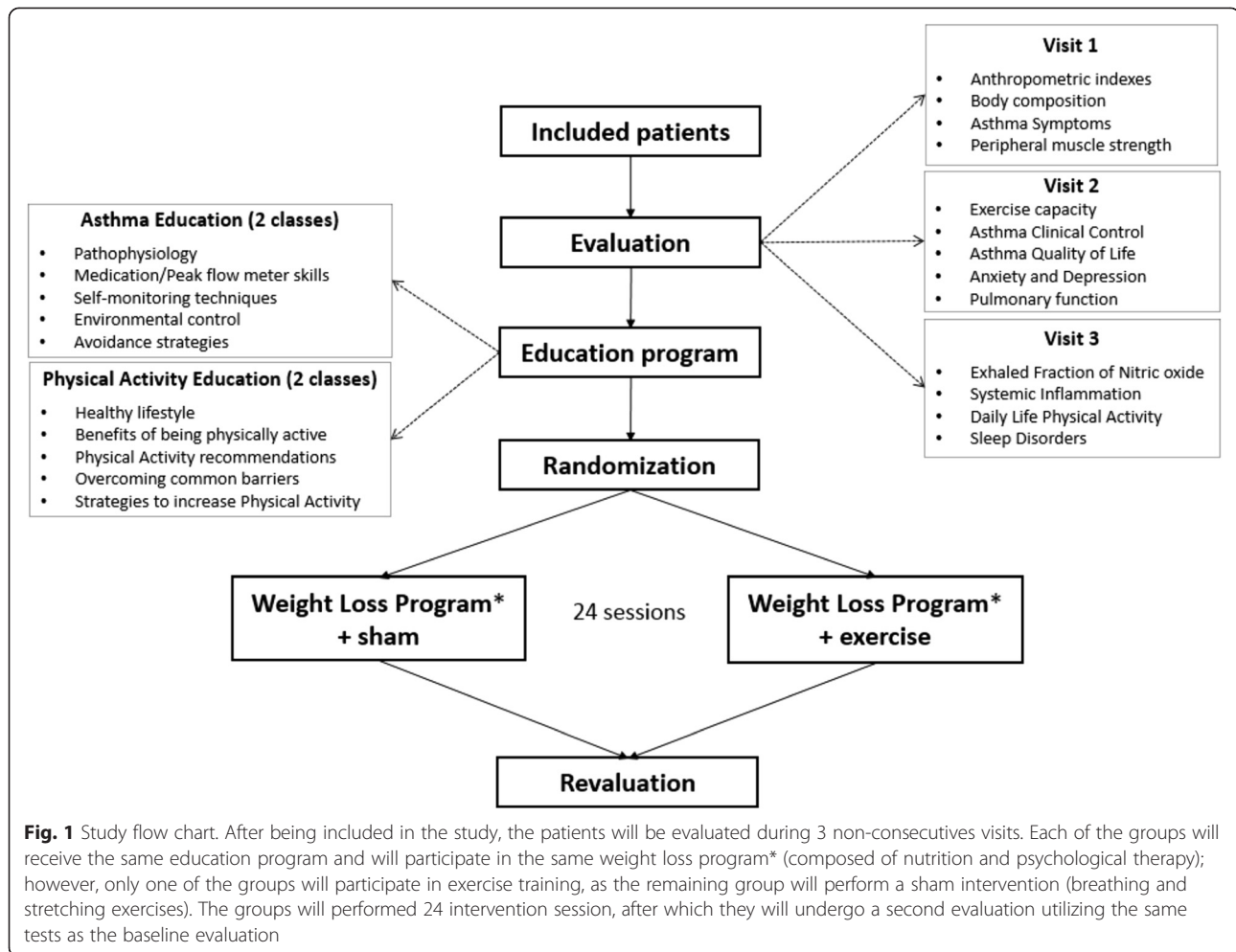
Recent evidence suggests that improving physical fitness among patients with asthma is important because it improves airway hyperreactivity [23], psychosocial factors [24], and health related quality of life [25], and also reduces the need for corticoid administration [23, 26]. Moreover, recent studies have also demonstrated the anti-inflammatory effects of exercise training in patients with asthma [27, 28]; these results are consistent with those of studies utilizing animal asthma models [29–31]. Additionally, improvements in physical fitness also effect the immune system in obese subjects by decreasing the activity of pro-inflammatory mediators [Interleukin (IL-6), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), C-reactive protein (CRP), IL-8 and tumour necrosis factor (TNF- α)] and increasing the levels of anti-inflammatory markers and mediators (adiponectin and IL-10) [32–34]. Therefore, exercise not only plays a role in lifestyle interventions intended to facilitate weight loss in asthma but is also an intervention in and of itself.

As previously discussed, asthma and obesity are clinical conditions characterized by chronic inflammation; the effects of exercise have been evaluated in the setting of each condition but not in the setting of both diseases together. Our hypothesis is that exercise training amplifies weight loss and exerts both anti-inflammatory and immunoregulatory effects, resulting in improved clinical control and quality of life, as well as improved psychosocial symptoms and sleep disorders among obese asthmatic patients. The objective is to assess the effects of exercise training in a weight-loss program on asthma control, quality of life and psychosocial symptoms in obese patients with stable asthma.

Methods

Study design

This is a prospective and randomized open-label controlled trial with 2 arms and blinded assessments. Both groups will receive similar educational and weight loss interventions (composed of both nutritional and psychological therapies), but only one group will perform exercise training. The study design is depicted in Fig. 1.



Study setting

The patients will be recruited from an outpatient asthma clinic at a University hospital. The Hospital Research Ethics Committee of the University of Sao Paulo approved the study, (07137512.9.0000.0068) and all patients provided written informed consent before participating. This study is registered on Clinical-Trials.gov as NCT02188940.

Eligibility criteria

Patients between 30 and 60 years of age with class II obesity ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) and either moderate or severe persistent asthma according to the GINA criteria [1] will be eligible to participate. The subjects will have to be under medical treatment for at least 6 months and to have clinically stable disease (no hospitalizations, emergency care or medication changes for at least 30 days). The patients should will also be physically inactive as defined by the American College of Sports Medicine's (ACSM) guidelines (less than 60 min of structured or planned physical activity per week) within the last

6 months [35]. The exclusion criteria included the following: the presence of another pulmonary disease, either cardiovascular or musculoskeletal diseases that may interfere with the patient's evaluations or impair exercise training, active cancer, a weight change greater than 5 % within the last 6 months, taking anti-obesity drugs within the past 3 months, a history of bariatric surgery, either uncontrolled hypertension or diabetes, and the use of continuous positive airway pressure. Patients who are participating in another research protocol or are unable to understand our questionnaire, as well as smokers or ex-smokers (≥ 10 pack-years), pregnant women or breast feeding women, will also be excluded. The interventions will be performed between 2 medical appointments in order to avoid medication changes.

Experimental design

The patients will be assessed before and after the interventions on 3 non-consecutive days. On day 1, anthropometric indexes, body composition, asthma symptoms and peripheral muscle strength will be

assessed. On day 2, asthma clinical control will be assessed via an asthma control questionnaire (ACQ), an asthma quality of life questionnaire (AQLQ), and a hospital anxiety depression scale (HADS); sleep disorder history, lung function and exercise capacity will be also assessed. On day 3, the exhaled fraction of nitric oxide (FeNO), daily life physical activity and systemic inflammation will be measured. Following these baseline evaluations, all eligible patients will receive a 6-h educational program and will be subsequently randomly assigned into the following 2 groups: either a weight loss program (including nutritional and psychological therapy) with a sham treatment (WL + S group), or the same weight loss program with exercise (WL + E group). All patients will complete 24 treatment sessions, after which they will be reevaluated.

Allocation, randomization and blinding

The eligible patients will be randomly allocated to their respective intervention group. The randomization schedule will be computer-generated and carried out by an investigator blinded to the recruitment, evaluation and treatment of the participants. Each patient's allocation will be concealed using sequentially numbered, sealed and placed in opaque envelopes. The researcher that will provide the treatments who will be not involved in the data collection, will open the envelopes and will inform the group allocated to each participant. The participants will be informed if they would receive 1 out 2 different interventions to facilitate weight loss. Due to the nature of the interventions, it will not be possible to blind the physiotherapist that will provide the exercise training and the breathing and stretching programs; however, the nutritional and psychological interventions, as well as the assessments of each of the variables and the data analysis, will be given in a blinded manner.

Interventions

Educational program

Both groups will complete an educational program consisting of 4 classes held twice a week before the interventions, each lasting 90 min. The 2 first classes will be based on an education videotape, the ABC of asthma, as well as presentations and group discussions pertaining to asthma pathophysiology, medication and peak flow meter skills, self-monitoring techniques, environmental control and avoidance strategies in accordance with previous studies [24, 36] and asthma guidelines [1]. During the 2 last classes, the patients will also receive information and educational materials regarding current international physical activity recommendations and the benefits thereof [35].

Nutritional intervention

A nutritionist will conduct the nutritional program with visits every 2 weeks during the 3 month intervention period, for a total of 6 sessions of 60 min each for both groups. The patients will be advised to follow a hypocaloric diet in which the calorie intake of each patient will be estimated by multiplying adjusted body weight (at a BMI of 25 kg/m²) by 20 calories [37]. Food consumption will be evaluated using a 24-h food record, and all caloric intake, macronutrients and micronutrients will be quantified using NutWin[®] software (recommended dietary allowances based on a food pyramid) [38]. The patients will complete the food diary at the beginning (1st session), the middle (3rd session) and the end (6th session) of the sessions. During each session, the nutritionist will measure and record the patients' weights, discuss the importance of maintaining a balanced diet, and promote appropriate daily food intake and make each patient aware of the responsibility one bears in controlling one's weight (Table 1).

Behavioural therapy

A psychologist will provide the therapy every 2 weeks for a total of 6 sessions of 60 min each for both groups.

Table 1 Nutritional program

No. session	Activities
1	Presentation of the group and the nutritional program The measurement and recording of body weights, concepts of BMI/obesity range A balanced food pyramid and how to complete the 24 hour food intake diary
2	The measurement and recording of body weight Individualized calorie goals with dietary suggestions Daily food routine and portion sizes
3	The measurement and recording of body weight The role of carbohydrates, proteins and fats in a diet Choices of low-energy and nutrient-dense meals and snacks
4	The measurement and recording of body weight The role of vitamins and minerals The ideal amount of nutrient intake to lose weight and stay healthy
5	The measurement and recording of body weight Healthy food preparation techniques and proposals for healthy meals The risk of diabetes and hypertension associated with obesity (comorbidities)
6	The measurement and recording of body weight "Virtual restaurant" and how to read a food nutrition labels Careful selection of restaurants and the finalization of the nutrition program

BMI body mass index, *No.* number of session. The nutritional program will be performed every 15 days over 3 months for a total of 6 sessions of 60 min each

Group sessions using behavioural techniques (such as self-management, motivational strategies, positive reinforcement and relapse prevention) will be provided in order to improve patient adherence to the weight loss program [39]. The interventions will be based on the Transtheoretical model, which recognizes that behaviour changes are dynamic processes that move through stages and reinforces change via goal setting, skill development and self-control [39]. The psychologist will discuss several issues related to behaviour changes, using relaxation techniques, internal experiences and patient self-reporting (Table 2). The nutritional and psychological programs will be similar for both groups but they will be performed separately for each group to avoid that patients from distinctive groups meet themselves.

Exercise training program

The exercise training program will include aerobic and resistance exercises supervised by a physiotherapist and will be offered to only one of the groups (WL + E group). The program will be performed twice a week for 3 months for a total of 24 sessions of 60 min each. In order to avoid joint discomfort and improve patient adherence to the exercise program, aerobic training will be performed on both a treadmill (Jog 700, Technogym,

Italy) and either a bike (Bike 700, Technogym, Italy) or an elliptical (Syncro 700, Technogym, Italy) machine. The intensity of the aerobic training will be based on peak oxygen consumption (peak VO_2) and monitored using each patient's target heart rate (THR). Exercise intensity will begin with a THR of 50 to 60 % of peak VO_2 and will be increased by 5 % every 2 weeks based on symptoms and perceived exertion, using the modified Borg scales for leg discomfort and dyspnea [40], reaching a maximum of 75 % of peak VO_2 [41]. Each patient will receive an accelerometer in order to record daily numbers of steps during the 1st, 6th and 12th weeks to encourage an increased physical activity level. In order to complete the amount of weekly physical activity recommended by the international guidelines [35], the patients will be also advised to walk at least twice a week for 30 min and to complete a daily physical activity record. Both heart rate and the modified Borg scale [40] will be assessed during each session before exercise, every 10 min during exercise and after exercise. Peak expiratory flow (PEF) will be measured before each session, and inhaled salbutamol (200 μg) will be recommended if values < 70 % were observed. The safety of the exercise training will be monitored by quantifying PEF, blood pressure and asthma symptoms before and after each exercise session as previously described [28].

The aerobic training will be interspersed with resistance training for the upper and lower limbs, targeting the following major muscle groups: chest, deltoid, quadriceps and hamstrings. Patients will begin the resistance training by performing 2 sets of 10 repetitions with an intensity of 50 % to 70 % of the one-maximal resistance test (1-RM) [42]; progression will take place first in the number of repetitions (until 2 sets of 15 repetitions are reached). When each patient reaches 15 repetitions, the load will be increased from 1 to 3 kg for the exercises for the upper limbs and 5 to 10 kg for the lower limbs, depending on the muscle being exercised and the patient's tolerance level.

Sham treatment

The breathing and stretching exercise programs will be completed only by the WL + S group; the sessions will be performed twice a week for 12 weeks and will be supervised by a physiotherapist. The breathing and exercise programs will be performed as a sham treatment as previously described [24, 28], without an intensity progression. The program will be based on Yoga's pranayama breathing exercises, including *kapalabhati*, *uddhiyana* and *agnisara*, as previously described [43]. Briefly, every exercise will be completed in 3 sets with 2 min of exercise intercalated with 60 s of rest for a total of 30 min each session. The stretching program will consist of exercises for the following major muscle groups: trapezius, pectoralis, gluteus,

Table 2 Psychological program

No. session	Activities
1	Presentation of the participants Explanation of the psychological program Assessment of patients' expectations regarding weight loss
2	Breathing relaxation techniques to control anxiety Experiences concerning weight loss (successes and relapses) Identification of the reasons for and the onset of obesity in each patient
3	Emotional versus physiological hunger (learning to listen to the body) Feeding behaviour and pleasure from food The identification of personal barriers to weight loss and potential solutions to overcoming these barriers
4	Self-efficacy (dynamic group using drawings) A review of self-monitoring records and progress Realistic goal setting and action plans
5	Dynamic group called "time for self-care" Responsibility regarding food choices How to deal with relapses during the program
6	Dynamic group activities using the mirror to increase each patient's morale A review of self-monitoring records and progress Finalization of the program

No. number of session. The psychological program will be completed every 15 days over 3 months for a total of 6 sessions of 60 min each

hamstrings, quadriceps femur, paraspinal, latissimus dorsi and pubic adductors. The exercises will be completed in 2 sets of 10 s each for a total of 30 min each session. The safety of these exercises will be monitored in the same way as the exercise training. The breathing and stretching exercises will be included as a sham intervention in the WL + S group in order to minimize the differences in the numbers of hospital visits and the amounts of patient attention between the two groups, not to induce respiratory breathing training benefits.

Outcomes

Primary outcome

The primary outcome of this study will be the absolute change in the asthma control questionnaire (ACQ) post intervention between the groups following the intervention. The ACQ is both a reliable and validated method of measuring the impairment in asthma control [44, 45] and includes specific parameters regarding both daytime and nocturnal asthma symptoms, activity limitations, dyspnea, wheezing and rescue bronchodilator use within the last week (a short-acting B₂-agonist) [45]. An additional question assessing forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) (% predicted, pre-bronchodilator) is completed by the researcher. The ACQ contains 7 items rated on a 7-point scale (0 = without limitation, 6 = maximum limitation), with a higher score indicating worse control. The ACQ has been validated for Brazilian Portuguese [46]. Previous studies have demonstrated that scores lower than 0.75 points are associated with good asthma control, whereas scores greater than 1.5 points are indicative of poorly controlled asthma [44]. A change of at least 0.5 points on the ACQ is regarded as clinically significant [47].

Secondary outcomes

The asthma quality of life questionnaire (AQLQ)

The asthma quality of life questionnaire [48, 49] consists of 32 items rated on a 7-point scale (1 = great deal, 7 = not at all) divided into the following 4 domains: activity limitations, symptoms, emotional function and environmental stimuli. The AQLQ has been translated and validated for Portuguese patients [50]. A higher AQLQ score indicates a better quality of life; clinically effective treatment resulted in a 0.5 point increase in the score following the intervention [51].

Levels of anxiety and depression

Symptoms of anxiety and depression will be evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [52], which consists of 14 items divided into 2 subscales (7 for anxiety and 7 for depression). Each item is scored from 0 to 3, with a maximum score of 21 points for each subscale. A score greater than 9 in each subscale suggests a diagnosis of either anxiety and/or depression [53].

Asthma symptoms and exacerbations

Asthma symptoms and exacerbations will be evaluated using a symptom diary as previously reported [24]. The asthma diary includes questions about episodes and symptoms (coughing, wheezing, shortness of breath, nocturnal awakenings and the number of puffs of as-needed β₂-agonist). Days free of asthma symptoms will be considered when the patient did not report any symptoms; these days will be totalled on a monthly basis. Asthma exacerbations will be defined as an increase in symptoms associated with at least one of the following criteria: the use of ≥ 4 puffs of rescue medication per 24 h during a 48-h period, a need of systemic corticosteroids, an unscheduled medical appointment, and either a visit to an emergency room or a hospitalization.

Sleep disorders

The Berlin questionnaire will be used to estimate the risk (low to high) of obstructive sleep apnoea syndrome (OSA) [54]. The questionnaire consists of 10 items, divided into the following 3 domains: snoring and witnessed apnoeas (5 items), daytime sleepiness (4 items) and high blood pressure/obesity (1 item). Each category is classified as positive if the score is ≥ 2 points. Additionally, if the patients have at least 2 positive categories, they will be considered high risk for developing OSA. The Berlin questionnaire has been translated and validated for Portuguese [55]. The ActiSleep monitor (Pensacola, FL, USA) will be also used to objectively evaluate the sleep of patients. The participants will be instructed to use the monitor over a period of 7 consecutive nights on their non-dominant wrist. During this monitoring period, the participants will keep a sleep diary in which they will record the times at which they fall asleep, as well as when they awake each morning. We will analyze the following parameters: the total amount of sleep, sleep latency, the number and duration of awakenings and sleep efficiency [56].

Daily life physical activity (DLPA)

The accelerometer “ActiGraph GT3X” (ActiGraph, Pensacola, FL, USA) will quantify objectively the absolute change in DLPA. This device uses a solid-state tri-axial accelerometer to collect motion data on 3 axes (vertical and horizontal right-left and front-back) and measures and records time-varying accelerations [57]. The counts obtained in a given time period are linearly related to the intensity of the physical activity monitored during this period [58]. All units will be initialized via a computer interface to collect data in 60-s epochs in the 3 axes using specific software (ActiLife 6.9.5 Firmware version). Each participant will be instructed to use the accelerometer over a period of 7 consecutive days, with the device positioned securely on the patient’s hip (non-

dominant side) using an elastic belt. During the study period using the accelerometer, the patients will keep a diary in which they will record bathing times and the times at which they begin to fall asleep and awake each morning. The accelerometer will record automatically each patient's energy expenditure (Kcal), metabolic equivalent unit (MET), step counts, sedentary behaviour, and cut off points, as well as time (%) when sedentary or engaged in light, moderate or vigorous activity, and time (%) in the standing, sitting and supine positions [59].

Body composition

Body composition will be analyzed via an octopolar tactile bioelectrical impedance analysis (InBody720 - Biospace, Seoul, South Korea). An electrode system separately measures the impedance of the subject's trunk, arms, and legs at 6 different frequencies (at 1, 5, 50, 250, 500 and 1000 kHz) and evaluates body segment. The equipment will analyze the percentages of body fat mass, soft lean mass, fat free mass, skeletal muscle mass and visceral fat area (cm²). The equipment has a high test-pretest reliability and accuracy [60]. The patients will be advised to fast for at least 4 h, refrain from physical activity for 8 h prior to testing, and avoid taking diuretics at least 24 h before testing [61].

Anthropometric indexes

The patients' heights, weights (Filizola®, Brazil), waist circumferences, hip circumferences and waist to hip ratios (WHRs) will be measured using a standardized protocol [62, 63]. BMIs will be obtained by dividing patients' weights in kilograms by their heights in meters squared (kg/m²) [64].

Cardiopulmonary exercise test (CPET)

The cardiopulmonary exercise test will be performed using an electrical cycle ergometer (Corival, Lode B.V.; Medical Technology, The Netherlands) linked to a digital equipped with an exercise evaluation system (CardioO₂ System; Medical Graphics Corporation), in accordance with American Thoracic Society/American College of chest physicians (ATS/ACCP) guidelines [65]. Oxygen saturation (SpO₂), as measured via pulse oximetry (Onyx, model 9500; Nonin, Plymouth, MN), and electrocardiography (Welch Allyn CardioPerfect, Inc., NY) will be monitored continuously during the tests. The following variables will be recorded breath-by-breath during rest, during exercise and following testing: work rate (WR), VO₂, minute ventilation (VE), carbon dioxide production (VCO₂), respiratory exchange rate (RER) and heart rate (HR). Additionally, blood pressure, the Borg score for leg discomfort and dyspnea, and inspiratory capacity (IC) will be measured at rest and every 2 min during testing until the end of testing [40]. The patients will perform a ramp-

symptom-limited CPET consisting of 2 min of rest, 2 min of warm-up (unloaded pedalling) and an incremental work period (an increase from 10 to 20 W/min, taking into account the patient's level of daily activity [66]. The predicted CPET values will be obtained from the Brazilian population [67].

Peripheral muscle strength

The maximal strength tests will be evaluated via a one repetition maximum test (1-RM) test in order to determine the load used at the beginning of resistance training [42]. The 1-RM test is defined as the maximum weight that an individual can lift in a single repetition and will be performed as previously described [42]. Briefly, the participants (1) will be familiarized with the equipment using minimal resistance; (2) will perform a 3-min warm-up period; (3) will complete 8 repetitions at approximately 50 % of the estimated 1-RM, followed by 3 repetitions of approximately 70 % of the estimated 1-RM; and (4) will complete single repetitions (maximum 5 trials) utilizing progressively heavier weights in order to meet the 1-RM. The recovery period among series should not be less than 1 min or more than 5 min. The 1-RM test will involve the following movements: extension of the arms, inclined bench press and seated leg press and extension of the feet.

Evaluating possible mechanisms

Pulmonary function

Spirometry and lung volume measurements will be performed using a calibrated whole-body plethysmograph (Medical Graphics Corporation - MGC, St Paul, Mm, USA) according to both American Thoracic Society and European Respiratory Society (ATS/ERS) recommendations [68, 69]. Data related to IC, total lung capacity (TLC), expiratory reserve volume (ERV), functional residual capacity (FRC) and residual volume (RV) will be expressed both as totals and as percentages of predicted values [70]. A spirometer will be used to measure FEV₁, forced vital capacity (FVC), forced expiratory flow 25–75 (FEF 25-75 %), peak expiratory flow (PEF) and maximal voluntary ventilation (MVV). Spirometry evaluations will be conducted before and after the administration of 200 mcg of inhaled salbutamol. Increases of either 12 % or 200 ml in FEV₁ will be categorized as positive responses to bronchodilator therapy [68]. The predicted values will be provided by Pereira et al. [71].

Airway inflammation

Airway inflammation will be quantified using the exhaled fraction of nitric oxide (FeNO), using a portable analyser (NIOX MINO®; Aerocrine AB, Solna, Sweden), in accordance with ATS/ERS guidelines [72]. The patients will be asked to exhale fully while seated before

inhaling through a NIOX filter until they will reach their total lung capacity, and immediately will exhale at a constant flow rate of 50 ml/s using a visual feedback system. The average levels of at least 3 acceptable measurements will be used. The patients will be instructed to avoid eating foods containing nitrate and caffeine and to avoid smoking and exercise 24 h before testing, as well as to refrain from ingesting either food or water for at least 2 h before testing. NO collection will be performed by the same professional at the same time of day in order to avoid changes in patients' circadian rhythms. A cut off point of 25 parts per billion (ppb) will be used to either confirm or exclude a diagnosis of eosinophilic airway inflammation [72].

Systemic inflammation

Patients' inflammatory systemic profiles will be assessed using blood-based markers. Venous blood samples will be collected following at least 8 h of overnight fasting, and the patients will be advised to avoid exercise, alcoholic and caffeinated beverages 24 h before testing. The cytometric bead array method (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) will be used to analyse the levels of IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- α , vascular endothelial growth factor (VEGF), T-cell receptor beta (TGF- β) and the chemokines MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10, IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2 and RANTES/CCL5. Serum leptin, adiponectin, CRP (ELISA, MILLIPORE), cortisol (Siemens, Immulite 200) and vitamin D (Ria-CT) levels will also be analyzed.

Data analysis

Sample size

Sample size was calculated based on the minimal important difference of 0.5 points between the groups [47] on the ACQ questionnaire, with a standard deviation of 0.72 [73]. A sample size of 55 patients will be sufficient to detect an effect size of 0.5 between the 2 arms for 80 % alpha 2-sided, assuming up to a 20 % loss to follow-up.

Statistical analysis

An intention-to-treat analysis will be used to preserve the effects of group allocation and provide an assessment of the practical impact of the treatment [74], as recommended by the CONSORT statement [75]. The normality of continuous outcomes will be assessed via the Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons of the initial and final data will be analyzed via a two-way repeated-measures analysis of variance, and the categorical outcomes, via the χ^2 test. A partial correlation will be used to test the effects of airway and systemic inflammation as mediators. P values ≤ 0.05 will be considered statistically significant. The statistical analysis will be blinded

to the treatment allocation and will be performed using specific software (SigmaStat 3.5, Systat Software Inc.).

Discussion

The association between asthma and obesity is an interesting issue since the pathogenesis of asthma is altered in obese asthmatics because they do not respond as well to standard controller asthma therapy. The inclusion of evidence-based weight loss strategies is recommended by the GINA guidelines in spite of the lack of trials demonstrating the intervention that is most effective in facilitating weight loss in obese asthmatics [18, 22].

The aim of the present study is to assess the effects of exercise training in the setting of a weight loss intervention on asthma control, quality of life and psychosocial symptoms in obese asthmatics. It is important to understand the role of exercise as part of a comprehensive weight loss program in these patients, as well as to investigate possible mechanisms by which improvements in physical fitness result in improvements in both clinical and psychological variables. Additionally, sedentary lifestyle and deconditioning both play key roles in the development of respiratory symptoms in obese asthmatic patients [76]. Furthermore, exercise is associated with improvements in airway hyperreactivity [23], psychosocial factors [24], health related quality of life [25] and reduced airway inflammation [28] among patients with asthma. Additionally, exercise exerts positive effects on body weight, cardiovascular disease risk factors and systemic inflammation among patients who are obese [32–34, 77].

Nevertheless, we are aware of only 2 studies investigating the effects of physical fitness among obese asthmatic [22, 78]. Scott et al. [22] conducted a randomized trial involving 46 overweight and obese adults with asthma who were allocated to 3 distinct groups as follows: a calorie-restricted diet group, an exercise training group and a group receiving both interventions. Contrary to our study hypothesis, the authors observed that exercise training did not provide benefits in terms of weight loss and improvements in clinical control on a calorie-restricted diet program. It is important to note that they did not observe improvements in physical activity levels following their exercise training program and did not perform evaluations pertaining to improvements in physical fitness [22]. A possible explanation for their findings is that their patients participated in a greater amount of physical activity at baseline (61 % reported participating in vigorous activity, and 24 % reported participating in moderate physical activity). Furthermore, they were already close to the 10,000 steps/day threshold, suggesting they were physically active with respect to international guidelines [79]. A recent trial [78] investigated the effects of an evidence-based comprehensive weight loss intervention composed of diet, physical

activity and behavioural therapy compared with standard therapy in obese asthmatics. In spite of the inclusion of a comprehensive weight loss intervention, the physical activity program in this study included recommendation to maintain a minimum of 150 min of physical activity per week and not a supervised exercise protocol. The patients in the intervention group experienced significantly more weight loss compared with the control subjects (respectively, -4.0 ± 0.8 kg vs. -2.1 ± 0.8 kg); however, neither group observed any changes in either ACQ or the numbers of asthma exacerbations.

The possible mechanisms underlying the improvements in patients' physical fitness may be related to changes in lung mechanics and either systemic or airway inflammation. We expect that the addition of exercise training may have clinical benefits (reduced symptoms) among obese asthmatic patients by decreasing asthma allergic inflammation [28], as well as by amplifying weight loss by increasing metabolic consumption, which may subsequently decrease the low grade inflammation commonly noted among patients who are obese [33, 34]. Weight loss exerts positive effects on lung function among subjects with and without asthma [80] via improvements in chest wall compliance secondary to reduced mass loading effects caused by fat accumulation in and around the chest wall. If our hypothesis is correct, reductions in body weight will improve ventilation efficiency by improving chest wall compliance.

Improvements in physical fitness may reduce the levels of pro-inflammatory mediators observed in subjects with low-grade inflammation (high-sensitivity C-reactive protein, IL-6, TNF- α , MCP-1, IL-8, and leptin) [81–83] and increase the levels of anti-inflammatory markers and mediators (adiponectin and IL-10) [32–34]. We expect that exercise training will facilitate decreases in the levels of the systemic biomarkers that contribute to the pathogenesis of asthma, as it has been demonstrated previously that aerobic conditioning improves airway inflammation via reductions in FeNO levels among patients with asthma [28]. It has also been suggested that exercise training modulates allergic inflammation by increasing the expression of the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in an animal model of asthma [84]. We hypothesized that there is a correlation between reduced FeNO, a marker of airway inflammation, and increased levels of these anti-inflammatory cytokines. Another possible effect of improved physical fitness is an improved quality of sleep and a reduction in psychological symptoms, as the prevalence of anxiety and depression are significant in both patients with asthma [85] and patients who are obese [85–87].

In conclusion, this study will bring a significant contribution to the literature evaluating the effects of exercise conditioning in a weight loss program; the results may

facilitate improvements in asthma control, quality of life and psychosocial symptoms and help elucidate the possible mechanisms underlying the improvements in lung function, as well as both airway and systemic inflammation, among obese asthmatic patients.

Abbreviations

HRQL: Health related quality of life; BMI: Body mass index; WL + S: Weight-loss program + sham treatment group; WL + E: Weight-loss program + exercise group; RCTs: Randomized controlled trials; IL: Interleukin; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, CRP, C-reactive protein; TNF- α : Tumour necrosis factor; VEGF: Vascular endothelial growth factor; TGF- β : T-cell receptor beta; ACQ: Asthma control questionnaire; AQLQ: Asthma quality of life questionnaire; HADS: Hospital anxiety depression scale; FeNO: Exhaled fraction of nitric oxide; VO₂: Oxygen consumption; THR: Target heart rate; PEF: Peak expiratory flow; 1-RM: One-maximal resistance test; FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second; OSA: Obstructive sleep apnoea syndrome; DLPA: Daily life physical activity; MET: Metabolic equivalent unit; WHRs: Hip circumferences and waist to hip ratios; CPET: Cardiopulmonary exercise test; SpO₂: Oxygen saturation; WR: Work rate; VO₂, VE: Minute ventilation; VCO₂: Carbon dioxide production; RER: Respiratory exchange rate; HR: Heart rate; CI: Inspiratory capacity; TLC: Total lung capacity; ERV: Expiratory reserve volume, FRC, functional residual capacity; RV: Residual volume; FVC: Forced vital capacity; FEF 25–75%: Forced expiratory flow 25–75; MVV: Maximal voluntary ventilation.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

PDF: significant manuscript write and review, study concept and design; PGF: study concept and design, manuscript review; AS: psychological therapy concept and design, manuscript review; SMLT: nutritional therapy concept and design, manuscript review; RS: study concept and design, manuscript review; AC: study concept and design, manuscript review; RMCP: study concept and design, manuscript review; JMS: pulmonary function and cardiopulmonary exercise test support, manuscript review; FLAF: pulmonary function and cardiopulmonary exercise test support, manuscript review; MCM: study concept and design; bioelectrical impedance support, manuscript review; MAM: project supervision, manuscript review; CRFC: project supervision, manuscript write and review, study concept and design; overall study coordination. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Authors' information

Not applicable.

Availability of data and materials

Not applicable.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge Sao Paulo Research Foundation (FAPESP) and Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) for financial support.

Funding

The study was supported by the São Paulo Research Foundation (FAPESP; Grants 2012/16700-9 and 2012/16134-3) and Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq Grants 485065/2012-6).

Author details

¹Department of Physical Therapy, University of São Paulo, Av. Dr. Arnaldo 455, Rm 1210, São Paulo, SP 01246-903, Brazil. ²Department of Psychology, University of São Paulo, Sao Paulo, Brazil. ³Department of Nutrition, University of São Paulo, Sao Paulo, Brazil. ⁴Department of Pulmonary Heart Institute (InCor), University of São Paulo, Sao Paulo, Brazil. ⁵Department of Medicine, School of medicine, University of São Paulo, Brazil, Av. Dr. Arnaldo 455 – room 1210, Sao Paulo, SP 01246-903, Brazil.

Received: 18 June 2015 Accepted: 24 September 2015

Published online: 21 October 2015

References

- Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014. In <http://www.ginasthma.org/>. Accessed in February, 2015.
- Global Initiative for Asthma (GINA): Global Burden of asthma, 2014. In <http://www.ginasthma.org/>. Accessed in February, 2015.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. Global Initiative for Asthma Program: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469–78.
- World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic, WHO technical report series 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
- NHLBI / WHO. The Practical Guide: Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in adults. National Institutes of health; National Heart, Lung and Blood Institute of Health; North American Association for the Study of Obesity (updated 2013).
- World Health Organization (WHO). Obesity and Overweight. In [Http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html). Accessed in November, 2014.
- Chen Y, Dales R, Tang M, Krewski D. Obesity may increase the incidence of asthma in women but not in men: longitudinal observations from the Canadian National Population Health Surveys. *Am J Epidemiol*. 2002;155(3):191–7.
- Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):897–909. quiz 910.
- Huovinen E, Kaprio J, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. *Respir Med*. 2003;97(3):273–80.
- Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):661–6.
- Boudreau M, Bacon SL, Ouellet K, Jacob A, Lavoie KL. Mediator effect of depressive symptoms on the association between BMI and asthma control in adults. *Chest*. 2014;146(2):348–54.
- Stream AR, Sutherland ER. Obesity and asthma disease phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(1):76–81.
- Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311:31–41.
- Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP, et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One*. 2012;7(5):e36631.
- Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):508–15.
- Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, Carlin AM, Birkmeyer NJ. The effects of bariatric surgery on asthma severity. *Obes Surg*. 2011;21(2):200–6.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985–3023.
- Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD009339.
- Hernandez Romero A, Matta Campos J, Mora Nieto A, del Rivero L, Andres Dionicio AE, Aguilar Ramirez P, et al. [Clinical symptom relief in obese patients with persistent moderate asthma secondary to decreased obesity]. *Rev Alerg Mex*. 2008;55(3):103–11.
- Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ*. 2000;320(7238):827–32.
- Dias-Junior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1368–77.
- Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):36–49.
- 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.
- Mendes FA, Goncalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;138(2):331–7.
- 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.
- 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.
- Bonsignore MR, La Grutta S, Cibella F, Scichilone N, Cuttitta G, Interrante A, et al. Effects of exercise training and montelukast in children with mild asthma. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40(3):405–12.
- Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(2):197–203.
- Hewitt M, Estell K, Davis IC, Schwiebert LM. Repeated bouts of moderate-intensity aerobic exercise reduce airway reactivity in a murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;42(2):243–9.
- Silva RA, Vieira RP, Duarte AC, Lopes FD, Perini A, Mauad T, et al. Aerobic training reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model. *Eur Respir J*. 2010;35(5):994–1002.
- Vieira RP, de Andrade VF, Duarte AC, Dos Santos AB, Mauad T, Martins MA, et al. Aerobic conditioning and allergic pulmonary inflammation in mice. II. Effects on lung vascular and parenchymal inflammation and remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295(4):L670–9.
- Chae HW, Kwon YN, Rhie YJ, Kim HS, Kim YS, Paik IY, et al. Effects of a structured exercise program on insulin resistance, inflammatory markers and physical fitness in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(10):1065–72.
- Nickel T, Hanssen H, Emslander I, Drexler V, Hertel G, Schmidt-Trucksass A, et al. Immunomodulatory effects of aerobic training in obesity. *Mediators Inflamm*. 2011;2011:308965.
- Troseid M, Lappégard KT, Claudi T, Damas JK, Morkrid L, Brendberg R, et al. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004;25(4):349–55.
- Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, American College of Sports Medicine. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013;12(4):215–7.
- Evaristo KB, Saccomani MG, Martins MA, Cukier A, Stelmach R, Rodrigues MR, et al. Comparison between breathing and aerobic exercise on clinical control in patients with moderate-to-severe asthma: protocol of a randomized trial. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014;14:160.
- Laquatra I. Nutrition for weight management. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's: food, nutrition and diet therapy*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Company; 2000.
- Programa de Apoio a Nutrição - NutWin [software]. Departamento de informática em saúde. Universidade Federal de São Paulo. In <http://www2.unifesp.br/dis/produtos/nutwin/index2.htm>. Accessed in September, 2014.
- Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. 1983;51(3):390–5.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377–81.
- American College of Sports Medicine (ACSM). Exercise prescription for Other Clinical Populations. In: *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 226–72.
- Hoeger WWK, Hopkins DR, Barette SL, Hale DF. Relationship between repetitions and selected percentages of one repetition maximum: a comparison between untrained and trained males and females. *J Appl Sport Sci Res*. 1990;4(2):47–54.
- França-Pinto A, Mendes FAR, de Carvalho-Pinto R, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, Saraiva-Romanholo BM, Kalil J, Martins MA, Giavina-Bianchi P, Carvalho CRF. Aerobic Training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015: epub ahead.

44. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006;100(4):616–21.
45. 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.
46. 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.
47. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99(5):553–8.
48. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265–70.
49. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992;47(2):76–83.
50. De Oliveira MA, Barbiere A, Santos LA, Faresin SM, Fernandes AL. Validation of a simplified quality-of-life questionnaire for socioeconomically deprived asthma patients. *J Asthma*. 2005;42(1):41–4.
51. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(1):81–7.
52. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–70.
53. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WA. [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):355–63.
54. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485–91.
55. Vaz AP, Drummond M, Mota PC, Severo M, Almeida J, Winck JC. Translation of Berlin Questionnaire to Portuguese language and its application in OSA identification in a sleep disordered breathing clinic. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(2):59–65.
56. Cellini N, Buman MP, McDevitt EA, Ricker AA, Mednick SC. Direct comparison of two actigraphy devices with polysomnographically recorded naps in healthy young adults. *Chronobiol Int*. 2013;30(5):691–8.
57. Engineering/Marketing A. Actilife users manual. Pensacola, FL: ActiGraph; 2009.
58. Trost SG, Mclver KL, Pate RR. Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(11):S531–43.
59. Carr LJ, Mahar MT. Accuracy of intensity and inclinometer output of three activity monitors for identification of sedentary behavior and light-intensity activity. *J Obes*. 2012;2012:460271.
60. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):332–8.
61. Brazilian Association Nutrology & Brazilian Association for parenteral and enteral nutrition, Using the bioimpedance to evaluate the body mass. "Projeto Diretrizes", 2009.
62. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, Recumbent Length and Weighth. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, Ill: Human Kinetics; 1988. p. 3–8.
63. Keenan NL, Strogatz DS, James SA, Ammerman AS, Rice BL. Distribution and correlates of waist-to-hip ratio in black adults: the Pitt County Study. *Am J Epidemiol*. 1992;135(6):678–84.
64. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am*. 1989;73(1):161–84.
65. ATS/ACCP. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211–77.
66. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Pathophysiology of disorders limiting exercise. In: *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1142–95.
67. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J*. 1999;14(6):1304–13.
68. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
69. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511–22.
70. 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.
71. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de Referência para Espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Bras Pneumol*. 1992;18(1):10–2.
72. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602–15.
73. Dogra S, Kuk JL, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *Eur Respir J*. 2011;37(2):318–23.
74. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ*. 2001;165(10):1339–41.
75. Moher D, Jones A, Lepage L, Group C. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA*. 2001;285(15):1992–5.
76. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):8–21.
77. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD003817.
78. Ma J, Strub P, Xiao L, Lavori PW, Camargo Jr CA, Wilson SR, et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(1):1–11.
79. Tudor-Locke C, Bassett Jr DR. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med*. 2004;34(1):1–8.
80. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest*. 2004;125(6):2046–52.
81. da Silva PL, de Mello MT, Cheik NC, Sanches PL, Correia FA, de Piano A, et al. Interdisciplinary therapy improves biomarkers profile and lung function in asthmatic obese adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(1):8–17.
82. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, King JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(3):51–60.
83. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med*. 2006;36(5):443–58.
84. Silva RA, Almeida FM, Olivo CR, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Carvalho CR. Exercise reverses OVA-induced inhibition of glucocorticoid receptor and increases anti-inflammatory cytokines in asthma. *Scand J Med Sci Sports*. 2015. epub ahead.
85. Garden GM, Ayres JG. Psychiatric and social aspects of brittle asthma. *Thorax*. 1993;48(5):501–5.
86. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220–9.
87. Titchener K, Wong QJ. A weighty issue: Explaining the association between body mass index and appearance-based social anxiety. *Eat Behav*. 2014;16:13–6.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v.94i4p246-255>

Efeitos do exercício físico no controle clínico da asma

Effects of exercise on clinical asthma control

Patrícia Duarte Freitas¹, Ronaldo Aparecido da Silva², Celso Ricardo Fernandes de Carvalho³

Freitas PD, Silva RA, Carvalho CRF. Efeitos do exercício físico no controle clínico da asma / *Effects of exercise on clinical asthma control*. Rev Med (São Paulo). 2015 set.-dez.;94(4):246-55.

RESUMO: A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas cujo diagnóstico é clínico e o tratamento visa principalmente controlar os sintomas e diminuir os riscos de exacerbação. Mesmo sob tratamento clínico-medicamentoso adequado, os pacientes nem sempre atingem o controle clínico adequado. Por isso, recomenda-se o uso de terapias não farmacológicas, destacando-se o exercício físico (EF), que é, atualmente, reconhecido como parte fundamental do programa de reabilitação para asmáticos. A revisão que se segue objetivou explorar os aspectos relacionados à melhora do controle clínico da doença induzidos pelo EF em pacientes asmáticos. Para tanto, foram revisados artigos publicados na base de dados *Pubmed* e *SciELO* (de 1970 a 2015). Verificou-se que os primeiros estudos sugeririam que o EF, predominantemente aeróbio, melhora o condicionamento físico e a percepção de falta de ar (dispneia). Essa tendência foi mantida até os anos 90 e a partir de então surgiram estudos com maior rigor metodológico mostrando que o EF pode reduzir o broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE), a responsividade brônquica bem como e a capacidade física aeróbia. Evidências mostrando que o EF melhora os fatores de saúde relacionados à qualidade de vida, o controle clínico da asma e a inflamação pulmonar passaram a ser melhor investigados apenas nos últimos 5 anos. Atualmente, considera-se a prática de EF como um componente fundamental no programa de tratamento para pacientes com asma moderada e grave, quando realizado com predominância aeróbia, em intensidade de baixa a moderada e feito pelo menos duas vezes por semana de forma individualizada. Portanto, o exercício físico parece potencializar o controle clínico da asma através da melhora do condicionamento físico, sendo importante sua indicação na prática clínica para os pacientes que estão em tratamento clínico-medicamentoso otimizado.

Descritores: Asma; Exercício; Controle; sinais e sintomas; Dispneia.

ABSTRACT: Asthma is a chronic inflammatory airway disease whose diagnosis is clinical and treatment is aimed mainly control the symptoms and reduce the risk of exacerbation. Even under appropriate clinical and drug treatment, patients do not always reach the appropriate clinical management. Therefore, it is recommended to use of non-pharmacological therapies, highlighting the physical exercise (PE), which is currently recognized as a fundamental part of the rehabilitation program for asthmatics. The following review aimed to explore aspects related to improved clinical management of the disease induced by PE in patients with asthma. To this end, we reviewed articles published in the database *Pubmed* and *SciELO* (from 1970 to 2015). It was found that early studies suggest that PE, predominately aerobic, improves physical and perception of breathlessness (dyspnea). This trend was maintained until the 90s and thereafter emerged studies with greater methodological rigor showing that PE can reduce exercise-induced bronchospasm (EIB), bronchial responsiveness and the aerobic capacity. Evidence showing that the PE improves health factors related to quality of life, clinical control of asthma and lung inflammation have become better investigated only in the last 5 years. Currently, it is considered the PE practice as a fundamental component in the treatment program for patients with moderate and severe asthma when performed predominantly aerobic, in low to moderate intensity and produced at least twice a week individually. Therefore, the physical exercise appears to enhance the clinical control of asthma by improving fitness, it is important indications in clinical practice for patients who are on optimal medical-drug treatment.

Keywords: Asthma; Exercise; Control; Signs and symptoms; Dyspnea.

Os autores colaboram igualmente para a realização desse artigo.

1. MSc, doutoranda, Departamento de Fisioterapia Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
2. PhD, pós-doutorando, Departamento de Fisioterapia Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. e-mail: ronaldo.experimental@gmail.com
3. Professor Livre docente, Departamento de Fisioterapia Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César - Sala 1210, 1º andar, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01246-903. E-mail: cscarval@usp.br.

ASMA: DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO E CONTROLE CLÍNICO

A asma é uma doença crônica das vias aéreas caracterizada por limitação ao fluxo aéreo associado a sintomas respiratórios como sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse que variam ao longo do tempo, quanto à sua ocorrência, frequência e intensidade¹. Essas variações são, frequentemente, desencadeadas por fatores como exercício, exposição a alérgenos e/ou irritantes, mudanças no tempo ou infecções respiratórias virais. A asma está geralmente associada a uma inflamação crônica das vias aéreas e a hiperresponsividade brônquica, que podem persistirem mesmo quando os sintomas estão ausentes ou quando a função pulmonar está normal, podendo normalizar com o tratamento¹. A doença possui elevada prevalência e morbidade, afetando de 1 a 18% da população em alguns países e no Brasil atinge, aproximadamente, 11% da população².

O diagnóstico da asma é clínico e incluem presença e variação de sintomas respiratórios, histórico médico detalhado do paciente, confirmação da limitação ao fluxo aéreo expiratório através do teste de função pulmonar e reversibilidade positiva ao broncodilatador; podendo ser complementado por outros exames como variabilidade diurna diária do fluxo expiratório máximo, teste de broncoprovocação brônquica, dentre outros¹. Após o diagnóstico, o controle clínico do paciente precisa ser monitorado periodicamente pela frequência de sintomas respiratórios (dias/semana), despertares noturnos relacionados à asma ou à limitação de atividades e frequência do uso de medicação de resgate para alívio dos sintomas. Alguns instrumentos já foram desenvolvidos para avaliar e acompanhar o controle clínico através de pontos de

corte que distinguem 3 níveis de controle dos sintomas (1), dentre eles se destacam os questionários “Asthma Control Questionnaire” (ACQ) e o “Asthma Control Test” (ACT), ambos já validados para o português^{3,4}.

O ACQ possui 7 questões nas quais os pacientes são questionados a relembrar suas experiências na última semana. Seis questões se referem ao acordar à noite, sintomas ao acordar, limitação para as atividades, falta de ar, chiado e uso de beta 2 de curta duração e a última questão é obtida pelo valor percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) obtido pré-broncodilatador⁵. Considera-se que valores $\geq 1,50$ indicam asma não-controlada, entre 0,75 e 1,5 parcialmente controlada e $< 0,75$ totalmente controlado^{5,6} e variação de 0,5 ponto é considerada como melhora-ou-piora clinicamente significativas. Já o ACT possui 5 questões referentes aos sintomas, uso de medicação de alívio e efeito da asma nas atividades diárias avaliado nas últimas 4 semanas e classifica a asma em: totalmente descontrolada < 10 pontos, asma parcialmente controlada entre 11 e 19 pontos e asma totalmente controlada ≥ 20 pontos⁷.

O tratamento da asma deve ser iniciado imediatamente após a confirmação do diagnóstico da doença objetivando controlar os sintomas e diminuir os riscos de exacerbação. O tratamento inclui a prescrição inicial da medicação (Figura 1), tratamento dos fatores de risco modificáveis, e terapias e estratégias não farmacológicas, destacando-se a prática de exercício físico. Os pacientes devem também participar de um programa de educação para asma, abrangendo informações sobre a fisiopatologia da doença, detectar e evitar os fatores gatilho, proficiência no uso do inalador, adesão, plano de ação escrito para a asma, automonitorização além de revisão médica regular¹.

ESCOLHA PREFERIDA DE CONTROLADOR	DEGRAU 1	DEGRAU 2	DEGRAU 3	DEGRAU 4	DEGRAU 5
		CEI em dose baixa	CEI em dose baixa/ABAP*	CEI em dose méd/alta/ABAP	Encaminhar para tratamento adjuvante p. ex anti-IgE
Outras opções para controlador	Considerar CEI em dose baixa	Antagonistas dos receptores dos leucotrienos (ARLT) Teofilina em dose baixa*	CEI em dose méd/alta CEI em dose baixa + ARLT (ou+ teof*)	CEI em dose alta + ARLT (ou+ teof*)	Adicionar CEO em dose baixa
MEDICAÇÃO PARA ALÍVIO	Agonista B2 de ação curta (ABAC) conforme necessário		ABAC ou CEI em dose baixa/formoterol**		

Legenda: CEI: corticosteroides inaláveis; ABAP: agonista beta 2 de ação prolongada; ARLT: antagonistas dos receptores dos leucotrienos; teof: teofilina; CEO: corticosteroides orais; ABAC: agonista de beta 2 de ação curta; *para crianças de 6-11 anos, a teofilina não é recomendada e o tratamento preferido do Degrau 3 é CEI em dose baixa; **CEI em dose baixa/formoterol é a medicação de alívio para doentes aos quais foi receitado budesonida em dose baixa/formoterol ou beclometasona em dose baixa/formoterol. Figura traduzida e adaptada de GINA 2015 (Global Initiative for Asthma¹).

Figura 1. Abordagem medicamentosa para asma de grau a grau

BREVE HISTÓRICO DOS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO PARA ASMÁTICOS

Apesar de todo o avanço no tratamento clínico-medicamentoso para pacientes asmáticos, muitas vezes os pacientes ainda permanecem com sintomas e nem sempre atingem o controle clínico adequado. Por causa disto, o *Global Initiative for Asthma* (GINA) sugere o uso de terapias não farmacológicas tais como o exercício físico, exercícios respiratórios e a cessação do tabagismo. Dentre estas técnicas nós destacamos o exercício físico, que é reconhecido atualmente como parte fundamental do programa de reabilitação para asmáticos⁸⁻¹⁰. Porém, até alguns anos atrás a indicação de exercício físico para pacientes asmáticos não era um consenso¹¹, devido ao fato do exercício físico poder desencadear o broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE). O BIE é uma condição transitória que ocasiona um estreitamento transitório das vias aéreas durante ou após o exercício físico e afeta, principalmente, os portadores de asma¹². A prática do exercício intenso para pacientes asmáticos sempre foi também evitada porque a intensidade do BIE é tão mais intenso quanto maior a intensidade do exercício¹³.

Apesar do avanço nas pesquisas nos últimos anos, a recomendação de exercício físico para indivíduos com asma ainda se encontra limitada pelos profissionais da área da saúde não familiarizados com o tema devido ao temor de ocorrência do BIE. Esta relutância pela prescrição do exercício físico se devia ao fato de que, até início dos anos

2000, existiam poucos estudos científicos bem elaborados com objetivo de elucidar os benefícios do exercício físico para asmáticos com alguns vies metodológicos^{14,15}; que incluíam pacientes com outras doenças pulmonares¹⁶; reduzido número de sujeitos¹⁷⁻¹⁹; e programas sem a descrição do nível de intensidade do esforço físico²⁰. Em 2000, Ram et al.⁷⁶ publicaram a primeira revisão sistemática que foi responsável pelo início da quebra do paradigma referente à prática de exercício físico para asmáticos, tanto em crianças^{15,17,21-23} como em adultos²⁴⁻²⁸. Mesmo com algumas limitações, os estudos incluídos nesta revisão demonstraram que os principais efeitos benéficos promovidos pelo exercício físico eram a melhora do condicionamento físico e da percepção de falta de ar (dispneia)^{15,17,23-26,29,30}.

Entretanto, a partir de 2000, surgiram diversos estudos com maior rigor metodológico^{13,31}, demonstrando que o exercício físico pode reduzir o BIE³²⁻³⁵, a responsividade brônquica^{9,36,37}, o uso de medicação corticoesteróide³² bem como melhorar os fatores de saúde relacionados à qualidade de vida^{10,32,38-40}, a capacidade física anaeróbia¹⁸ e o controle clínico^{9,10,38,41,42}. A partir de 2007, começaram a surgir também os estudos mostrando os efeitos do exercício físico na redução dos mecanismos envolvidos na manutenção da inflamação pulmonar⁴³ tais como menor produção de imunoglobulinas alérgicas (IgG e IgE) (38) e diminuição do estresse oxidativo⁴⁴, da produção do óxido nítrico exalado^{10,44-46} e da migração de eosinófilos e linfócitos para as vias aéreas^{42,45} (Tabelas 1a e 1b).

Tabela 1a. Evolução do controle clínico pelos estudos em crianças asmática

Autor/Ano	Modalidade ou tipo de exercício empregado	Avaliação do controle clínico	Principais mudanças obtidas após o EF regular
Fitch et al., 1976 ²²	Natação	Monitorização do escore de sintomas e crises	Melhora da capacidade aeróbia e fatores psicológicos
Huang et al., 1989 ²³	Natação	Monitorização do escore de sintomas	Redução do absenteísmo escolar, visitas de sala de emergência, internações, sibilância necessitando menor quantidade de medicamentos diários
King et al., 1989 ²⁹	Alongamentos, calistênicos, respiratórios, intervalados, jogos esportivos adaptados e natação	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia
Matsumoto et al., 1999 ³⁰	Natação	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia
Neder et al., 1999 ¹⁵	Calistênicos e aeróbios	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia e redução da medicação
van Veldhoven et al., 2001 ²⁰	Círculo de exercícios aeróbios e resistidos	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia e da resistência física
Counil et al., 2003(18)	Aeróbios	Não investigado	Melhora das capacidades aeróbia e anaeróbia
Weisgerber et al., 2003 ¹⁹	Natação	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia
Basaran et al., 2006 ³⁹	Basquete e respiratórios	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, FSRQV e PFE
Faneli et al., 2007 ³²	Círculo de exercícios aeróbios e resistidos	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, FSRQV, redução do BIE e do uso de medicação
Sidiropoulou et al., 2007 ³³	Futebol, treinamento intervalado	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia e VEF ₁
Moreira et al., 2008 ³⁸	Alongamentos, calistênicos e aeróbios	Não investigado	Redução de IgE

Legenda: EF=Exercício Físico; FSRQV=Fatores de Saúde Relacionados a Qualidade de Vida; PFE=Pico de Fluxo Expiratório; BIE= Broncoespasmo Induzido pelo Exercício; ACQ=Asthma Control Questionnaire; AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire; IgE=Imunoglobulina-E; VEF₁= Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

Tabela 1b. Evolução na investigação do controle clínico pelos estudos em adultos asmáticos

Autor/Ano	Modalidade ou tipo de exercício empregado	Avaliação do controle clínico	Principais mudanças obtidas após o EF regular
Fitch; Morton, 1971 ²⁵	Corrida, ciclo ergômetro e natação	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia e do VEF ₁
Bundgaard et al., 1982 ²⁶	Treino intervalado e ginástica	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia
Freeman; Willians, 1989 ²⁷	Corrida	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia
Cochrane; Clark, 1990 ²⁸	Calistênicos, resistidos, ciclismo e corrida	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, anaeróbia e do VEF ₁
Ahmaidi et al., 1993 ⁷¹	Corrida	Não investigado	Melhora da capacidade aeróbia
Varray et al., 1995 ⁶⁹	Natação	Não investigado	Melhora das capacidade aeróbia e anaeróbia
Gonçalves et al., 2008 ¹⁰	Caminhada e respiratórios	Avaliação e monitorização dos sintomas (AQLQ)	Melhora das capacidade aeróbia, dos FSRQV, redução dos sintomas e do óxido nítrico exalado
Vempati et al., 2009 ³⁴	Ioga	Não investigado	Melhora do VEF ₁ , PFE e dos FSRQV, redução do BIE
Mendes et al., 2010 ⁴¹	Respiratórios e aeróbios	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, dos FSRQV, redução dos sintomas, ansiedade e depressão
Mendes et al., 2011 ⁴⁵	Respiratórios e aeróbios	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, dos FSRQV, redução dos sintomas e da inflamação pulmonar e do óxido nítrico exalado
Onur et al., 2011 ⁴⁴	Aeróbios	Não investigado	Redução do estresse oxidativo pulmonar
Dogra et al., 2010 ⁴⁷	Aeróbios	Avaliado pelo instrumento ACQ	Melhora da capacidade aeróbia, redução de sintomas e melhora do
Turner et al., 2010 ⁷⁰	Aeróbios e resistidos	Monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia e dos FSRQV
Boyd et al., 2012 ⁶³	Aeróbios	Avaliado pelo instrumento ACQ	Melhora da capacidade aeróbia, redução de sintomas e melhora do controle clínico
Scichilone et al., 2012 ³⁶	Aeróbios	Não investigado	Redução da responsividade das vias aéreas
Scott et al., 2012 ⁴²	Aeróbios e resistidos	Avaliado pelo instrumento ACQ	Melhora da capacidade aeróbia, dos FSRQV, redução do IMC, dos sintomas e da inflamação pulmonar
Andrade et al., 2014 ⁴⁰	Aeróbios	Avaliação e monitorização dos sintomas (AQLQ)	Melhora da capacidade aeróbia, da pressão máxima inspiratória, expiratória e dos FSRQV
Scott et al., 2015 ⁴⁶	Aeróbios	Avaliado pelo instrumento ACQ	Redução do óxido nítrico exalado e aumento da expressão dos mediadores IL-6 e IL-1ra
França-Pinto et al., 2015 ⁹	Respiratórios e aeróbios	Avaliado pelo instrumento ACQ e monitorização do escore de sintomas	Melhora da capacidade aeróbia, dos FSRQV, redução dos sintomas, exacerbações, da responsividade das vias aéreas, dos níveis de ansiedade e depressão e da expressão de MCP-1 e IL-6

Legenda: EF=Exercício físico; VEF1= Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo; ACQ=Asthma Control Questionnaire; AQLQ=Asthma Quality of Life Questionnaire; FSRQV=Fatores de Saúde Relacionados a Qualidade de Vida; PFE= Pico de Fluxo Expiratório; IMC=Índice de Massa Corporea; MCP-1=Monocyte chemoattractant protein-1; IL=Interleucina

Da mesma forma, avanços importantes foram mostrados quanto à melhora do controle clínico da asma utilizando instrumentos padronizados como os questionários como o ACQ e o ACT^{9,10,32,41,47}. Além disto, estudos mostraram que o exercício físico é eficiente na redução dos sintomas^{9,10,41,42,45} e do número de exacerbações^{9,10,32,41}, bem como na melhora dos valores de pico de fluxo expiratório^{9,10,41}. Apesar do grande avanço e da relevância desses estudos mostrando todos os benefícios decorrentes da melhora do condicionamento físico ainda se desconhecem até o momento, os mecanismos anti-inflamatórios indutores envolvidos na melhora do controle clínico nos pacientes asmáticos, o que parece a nova fronteira a ser rompida pelos futuros estudo^{43,48}.

Possíveis mecanismos anti-inflamatórios

O conhecimento que temos até o presente momento, são oriundos de estudos experimentais com modelos de asma em animais que têm sido realizados com o objetivo de mimetizar os mecanismos que ocorrem nos pacientes expostos ao exercício físico (⁴⁹⁻⁵²) e seus achados tem contribuído para elucidação de possíveis vias anti-inflamatórias⁵³. Os efeitos descritos nestes modelos experimentais reforçam a redução da inflamação pulmonar^{49-52,54-57} e adicionam informações de que o exercício físico pode reverter o remodelamento das vias áreas e reduzir a resposta imune alérgica^{52,54,55,58}. Até o presente momento, pode-se destacar 3 possíveis vias anti-inflamatórias desencadeadas

pelo aumento do condicionamento físico: i) aumento da expressão de mediadores anti-inflamatórios como IL-10 e IL-1ra^{51,52,55}, os quais tem papel na redução da resposta alérgica crônica^{59,60}; ii) potencialização do glicocorticoide endógeno como imunossupressor natural⁶¹, devido aumento do seu receptor específico nas células peribrônquicas e no músculo liso das vias aéreas^{50,51}; e, iii) aumento da expressão do fator de transcrição nuclear FOXP3 por células dendríticas e redução da resposta alérgica imune Th2⁵⁸. Apesar da relevância desses achados, é importante salientar que eles foram investigados em modelos animais de asma, não podendo, portanto, serem transpostos para a prática clínica. Nesse sentido, destaca-se a necessidade de futuras pesquisas com o objetivo de compreender os mecanismos indutores da redução da inflamação pulmonar induzida pelo exercício físico em pacientes asmáticos.

PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO PARA ASMÁTICOS

O programa de treinamento físico é recomendado para asmáticos com o objetivo de melhorar seu condicionamento físico⁶², coordenação neuromuscular e auto-confiança¹³, e, conseqüentemente, levar a uma melhora clínica e funcional do paciente^{9,63,64}. Porém, o tipo de treinamento, bem como sua intensidade, duração e frequência precisam ser considerados na organização do protocolo afim de promover as adaptações fisiológicas necessárias⁶⁵ (Tabela 2).

Tabela 2. Exemplo de um protocolo de exercícios para asmáticos

Etapas	Composição da sessão: opções de exercícios físicos	Duração (minutos)
Avaliação inicial	- Avaliar o PFE, a PA, a percepção subjetiva de esforço (Escala de Borg) e a FC. - Utilizar BD se o PFE for menor que 70% do melhor valor de PFE do paciente.	5 a 10
Aquecimento	- Exercícios opcionais: alongamentos (MMSS e MMII). - Tipos de exercício para aquecimento: caminhada, ciclismo ou jogos recreativos. - Intensidade: 50% do VO ₂ pico ou da FCmáx (leve). - Equipamentos e recursos: bicicleta, esteira ergométrica, aéreas externas. - Importância do aquecimento: evitar o desencadeamento do BIE.	
Condicionamento físico	- Tipos de exercícios aeróbios: caminhada, corrida, ciclismo ou natação. - Exercício opcional: associar treino resistido. - Intensidade: 60 a 80%do VO ₂ pico ou da FCmax. - Frequência: 2 a 3 vezes por semana. - Monitorização: FC, SpO ₂ , percepção subjetiva de esforço. - Equipamentos e recursos: bicicleta, esteira ergométrica, piscina, execução de exercícios em área livre, frequencímetro, oxímetro, percepção subjetiva de esforço (Escala de Borg).	20 a 30
Desaquecimento	- Exercício opcional: alongamentos (MMSS e MMII). - Tipos de exercícios para voltar a calma: caminhada, ciclismo. - Intensidade: 50% do VO ₂ máx ou da FCmax (Leve).	5 a 10
Avaliação final	- Avaliar o PFE, PA, Escala de Borg e FC. - Cuidado: deve-se tomar cuidado para saber que o PFE não apresenta uma queda ≥ 10% do valor obtido na avaliação inicial.	

Legenda: PFE= Pico de fluxo expiratório; PA= Pressão arterial; FC= Frequência cardíaca; BD= Broncodilatador de curta ação (40µg) (GINA, 2014); MMSS= Membros superiores; MMII= Membros inferiores; VO₂pico= Consumo pico de oxigênio; FCmáx= Frequência cardíaca máxima predita para a idade (ACSM, 2009); SpO₂= Saturação periférica de oxigênio; BIE= broncoespasmo induzido pelo exercício.

Tipos de treinamento físico: baseado nas evidências da literatura até o momento, a maioria dos protocolos de treinamento físico para asmáticos incluem exercícios aeróbios tais como caminhada, corrida, ciclismo e natação combinados ou não com exercícios resistidos e alongamentos⁶⁶. Portanto, é importante ressaltar que a melhor modalidade de exercício é aquela em que o paciente melhor se adapte, tenha prazer em realizá-la, o local seja isento de fatores desencadeantes alérgicos e que respeite as condições econômicas e culturais do paciente. Assim, os pacientes terão maior aderência e rendimento na prática de exercícios⁶⁷. Além disso, ressaltamos que estudos que mostraram melhora do controle clínico da asma utilizaram predominantemente treinos aeróbios^{9,63}.

Duração da sessão: Os protocolos de treinamento físico para asmáticos variam muito quanto à duração de cada sessão. Porém, os estudos inclusos na última revisão sistemática¹³ são realizados dentre os 30 e 90 minutos, duração que também é recomendado pelo consenso do Colégio Americano de Medicina do Esporte (ACSM)⁶⁵. Importante ressaltar que essa duração de 30 a 90 minutos de exercícios geralmente é dividida em 3 etapas: aquecimento (5-15 min), condicionamento (20-60 min) e desaquecimento (5-15 min), que são importantes para evitar o desencadeamento do BIE⁶⁸.

Intensidade: há uma grande variedade nos protocolos de treinamento para exercício para pacientes asmáticos e nem sempre a metodologia dos programas de treinamento físico em asmáticos são descritos adequadamente¹³ porém, a maioria dos estudos descreve uma intensidade que varia entre moderada a alta^{10,17,69} parametrizado, principalmente, pelo teste cardiopulmonar de esforço para determinar a potência aeróbia do paciente (VO_2 pico). Este teste é considerado padrão-ouro para prescrição da intensidade de exercício que é determinada através dos limiares ventilatórios e parametrizado durante o treinamento pela frequência cardíaca⁶⁵. Porém, a prescrição do exercício utilizando este teste é limitada na prática clínica devido seu elevado custo e pela dificuldade de realizá-lo no dia-a-dia. Por isso, tem sido cada vez mais utilizada outras ferramentas tais como o teste de caminhada de seis minutos⁷⁰, o *incremental Shuttle Walking Test*⁷¹, a frequência cardíaca máxima predita para a idade¹⁴, a frequência cardíaca de reserva⁷², e até mesmo o limiar de lactato³⁰.

Frequência: a grande parte dos estudos avaliando o efeito da reabilitação em pacientes asmáticos apontam que a frequência de 2 a 3 vezes por semana é suficiente para trazer benefícios aos asmáticos^{10,45,71}. Apesar disso, é importante ressaltar que a frequência do programa de treinamento físico irá depender muito da intensidade e duração do treinamento, e que uma maior frequência poderá promover uma melhora da capacidade física mais rápida e de maior amplitude.

Duração do programa: a maioria dos protocolos de treinamento físico para pacientes asmáticos variam de 5 a 18 semanas, porém, a duração ideal deve ser aquela que produz os efeitos máximos desejados tomando-se o cuidado para não se tornar onerosa para o paciente⁷³. Os estudos mais recentes têm mostrado que programas com 12 semanas de duração tem sido suficiente para melhorar o condicionamento físico com efeitos na melhora do controle clínico^{9,10}.

Programa de treinamento físico para asmáticos obesos

A associação da asma com a obesidade leva a um fenótipo da doença que tem difícil controle e no qual os pacientes possuem mais sintomas e, portanto, devem receber um tratamento complementar para perda de peso associado à intervenção medicamentosa convencional¹. Segundo recomendações da ACSM, os programas de perda de peso que combinem a redução do gasto calórico com aumento do nível de atividade física são os mais eficientes⁷⁴. Portanto, o treinamento físico é indicado para pacientes asmáticos obesos não somente para a melhora de parâmetros relacionados ao condicionamento físico como também para potencializar a perda de peso.

Dessa forma, a prescrição de exercícios para pacientes asmáticos obesos deve ser adaptada para os objetivos específicos dessa população, levando em consideração as limitações causadas pela obesidade e o treinamento físico deve seguir algumas recomendações especiais tais como um aumento da duração e da frequência de exercícios, com diminuição da intensidade inicial e da progressão dos exercícios. Além disso, recomenda-se associar exercícios de resistência ao treino aeróbio afim de oferecer um programa de treinamento físico mais equilibrado de maneira a aumentar a massa magra e o consumo metabólico basal e também preparando o paciente para sustentar uma maior demanda de atividade aeróbia, além de diminuir o risco de lesões musculoesqueléticas e o estresse fisiológico em atividades diárias⁷⁵. Importante ressaltar que tanto a avaliação inicial quanto a supervisão do treino devem ser mais criteriosos, já que a obesidade, geralmente, está acompanhada de algumas comorbidades importantes (como dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia, dentre outros) que podem aumentar a classificação do risco para essa população. Dessa forma, recomenda-se monitorar não somente as medicações para o tratamento da asma, como também das outras comorbidades, priorizar o cicloergômetro ao realizar teste cardiopulmonar de esforço máximo, adaptar os exercícios, equipamentos sempre que possível, principalmente na presença de patologias ortopédicas e/ou musculoesqueléticas⁶⁵ (Tabela 3).

Tabela 3. Exemplo de um protocolo de exercícios para asmáticos obesos

Etapas	Composição da sessão: opções de exercícios físicos	Duração (minutos)
Avaliação inicial	- Avaliar comorbidades e medicações em uso. - Avaliar o PFE, PA, Escala de Borg e FC. - Utilizar BD se o PFE for menor que 70% do melhor valor de PFE do paciente.	5 a 15
Aquecimento	- Recomenda-se realizar alongamentos (MMSS e MMII). - Tipos de exercício para aquecimento: caminhada, ciclismo ou jogos recreativos. - Equipamentos e recursos: bicicleta, esteira ergométrica, aéreas externas. - Intensidade: 50% do VO ₂ máx ou da FCmáx (leve). - Importância do aquecimento: evitar o desencadeamento do BIE.	
Condicionamento físico	- Tipos de exercícios aeróbios: caminhada, corrida, ciclismo ou natação. - Recomenda-se associar treino resistido ao aeróbio em forma de circuito. - Intensidade: 60 a 75% do VO ₂ máx ou da FCmáx. - Frequência: 2 a 3 vezes/semana inicialmente com progressão para 3 a 5 x/semana. - Monitorização: FC, SpO ₂ , percepção subjetiva de esforço. - Equipamentos e recursos: bicicleta, esteira ergométrica, piscina, execução de exercícios em área livre, frequencímetro, oxímetro, Escala de Borg.	40 a 50
Desaquecimento	- Exercício opcional: alongamentos (MMSS e MMII). - Tipos de exercícios para voltar a calma: caminhada, ciclismo. - Intensidade: 50% do VO ₂ máx ou da FCmáx (Leve).	5 a 10
Avaliação final	- Avaliar o PFE, PA, Escala de Borg e FC.	

Legenda: PFE= Pico de fluxo expiratório; PA= Pressão arterial; FC= Frequência cardíaca; BD= Broncodilatador de curta ação; MMSS= Membros superiores; MMII= Membros inferiores; VO₂pico= Consumo pico de oxigênio; FCmáx= Frequência cardíaca máxima predita para a idade; SpO₂= Saturação periférica de oxigênio; BIE= broncoespasmo induzido pelo exercício.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidências científicas recentes têm reforçado a importância do treinamento físico no programa de reabilitação para pacientes asmáticos, uma vez que a melhora do condicionamento físico exerce um importante papel

na melhora clínica e funcional desses pacientes, principalmente naqueles com diagnóstico moderado a grave da doença, sugerindo sua indicação na prática clínica para os pacientes que estão em tratamento clínico-medicamentoso.

REFERÊNCIAS

- GINA - Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institut of Health, Bethesda. Uptated 2015 [cited 2015 June]. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- GINA - Global Initiative for Ashtma. Global Burden of asthma. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institut of Health, Bethesda. Uptated 2014 [cited 2015 June]. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000002>.
- Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Junior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: validation from use of Brazil. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):159-66. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000200002>.
- Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005;99(5):553-8.
- Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, Committee G. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med.* 2006;100(4):616-21.
- Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):549-56.
- Meyer A, Gunther S, Volmer T, Taube K, Baumann HJ. A 12-month, moderate-intensity exercise training program improves fitness and quality of life in adults with asthma: a controlled trial. *BMC Pulmonary Med.* 2015;15:56.
- Franca-Pinto A, Mendes FA, de Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. 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.
10. Gonçalves RC, Nunes, M.P.T., Cukier, A., Stelmach, R., Martins, M.A., Carvalho. C.R.F. Effects of an aerobic physical training program on psychosocial characteristics, quality-of-life, symptoms and exhaled nitric oxide in individuals with moderate or severe persistent asthma. *Rev Bras Fisioter*. 2008;12(2):9.
 11. Disabella V, Sherman C. Exercise for asthma patients: little risk, big rewards. *Phys Sports Med*. 1998;26(6):75-84.
 12. Teixeira RN, Gonçalves RC, Costa LAR, Silva LBdBe, Martins Mda, Teixeira LR, et al. Efeito do tratamento clínico de um corredor de longa distância com broncoespasmo induzido pelo exercício: relato de caso. *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15:132-4.
 13. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD001116.
 14. Emtner M, Herala M, Stalenheim G. High-intensity physical training in adults with asthma. A 10-week rehabilitation program. *Chest*. 1996;109(2):323-30.
 15. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax*. 1999;54(3):202-6.
 16. Cambach W, Chadwick-Straver RV, Wagenaar RC, van Keimpema AR, Kemper HC. The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 1997;10(1):104-13.
 17. 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;99(3):579-86.
 18. Counil FP, Varray A, Matecki S, Beurey A, Marchal P, Voisin M, et al. Training of aerobic and anaerobic fitness in children with asthma. *J Pediatrics*. 2003;142(2):179-84.
 19. 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. *J Asthma*. 2003;40(5):453-64.
 20. van Veldhoven NH, Vermeer A, Bogaard JM, Hessels MG, Wijnroks L, Colland VT, et al. Children with asthma and physical exercise: effects of an exercise programme. *Clin Rehabil*. 2001;15(4):360-70.
 21. Sly RM, Harper RT, Rosselot I. The effect of physical conditioning upon asthmatic children. *Ann Allergy*. 1972;30(2):86-94.
 22. Fitch KD, Morton AR, Blanksby BA. Effects of swimming training on children with asthma. *Arch Dis Childhood*. 1976;51(3):190-4.
 23. Huang SW, Veiga R, Sila U, Reed E, Hines S. The effect of swimming in asthmatic children--participants in a swimming program in the city of Baltimore. *J Asthma*. 1989;26(2):117-21.
 24. Clark CJ, Cochrane LM. Physical activity and asthma. *Curr Opin Pulmonary Med*. 1999;5(1):68-75.
 25. Fitch KD, Morton AR. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *Br Med J*. 1971;4(5787):577-81.
 26. Bundgaard A, Ingemann-Hansen T, Halkjaer-Kristensen J, Schmidt A, Bloch I, Andersen PK. Short-term physical training in bronchial asthma. *Br J Dis Chest*. 1983;77(2):147-52.
 27. Freeman W, Nute MG, Williams C. The effect of endurance running training on asthmatic adults. *Br J Sports Med*. 1989;23(2):115-22.
 28. Cochrane LM, Clark CJ. Benefits and problems of a physical training programme for asthmatic patients. *Thorax*. 1990;45(5):345-51.
 29. King JM, Noakes TD, Weinberg EG. Physiological Effects of a Physical Training Program in Children With Exercise-Induced Asthma. *Pediatric Exerc Sci*. 1989;1:137-44.
 30. 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.
 31. Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD001116.
 32. 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.
 33. Sidiropoulou MP, Fotiadou EG, Tsimaras VK, Zakas AP, Angelopoulou NA. The effect of interval training in children with exercise-induced asthma competing in soccer. *J Strength Conditioning Res*. 2007;21(2):446-50.
 34. Vempati R, Bijlani RL, Deepak KK. The efficacy of a comprehensive lifestyle modification programme based on yoga in the management of bronchial asthma: a randomized controlled trial. *BMC Pulmonary Med*. 2009;9:37.
 35. El-Akkary IM, Abdel-Fatah Zel K, El-Seweify Mel S, El-Batouti GA, Aziz EA, Adam AI. Role of leukotrienes in exercise-induced bronchoconstriction before and after a pilot rehabilitation training program. *Int J General Med*. 2013;6:631-6.
 36. Seichilone N, Morici G, Zangla D, Arrigo R, Cardillo I, Bellia V, et al. Effects of exercise training on airway closure in asthmatics. *J Applied Physiol*. 2012;113(5):714-8.
 37. Wicher IB, Ribeiro MA, Marmo DB, Santos CI, Toro AA, Mendes RT, et al. Effects of swimming on spirometric parameters and bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with moderate persistent atopic asthma. *J Pediatría*. 2010;86(5):384-90.
 38. Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1570-5.
 39. Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoc G, Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med*. 2006;38(2):130-5.
 40. Andrade LB, Britto MC, Lucena-Silva N, Gomes RG,

- Figueroa JN. The efficacy of aerobic training in improving the inflammatory component of asthmatic children. *Randomized trial. Respir Med.* 2014;108(10):1438-45.
41. Mendes FA, Goncalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest.* 2010;138(2):331-7.
 42. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(1):36-49.
 43. Pakhale S, Luks V, Burkett A, Turner L. Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: a systematic review. *BMC Pulmonary Med.* 2013;13:38.
 44. Onur E, Kabaroglu C, Gunay O, Var A, Yilmaz O, Dundar P, et al. The beneficial effects of physical exercise on antioxidant status in asthmatic children. *Allergologia Immunopathol.* 2011;39(2):90-5.
 45. Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Scie Sports Exerc.* 2011;43(2):197-203.
 46. Scott HA, Latham JR, Callister R, Pretto JJ, Baines K, Saltos N, et al. Acute exercise is associated with reduced exhaled nitric oxide in physically inactive adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(6):470-9.
 47. Dogra S. Physical training is well tolerated, leads to improvements in cardiopulmonary fitness and is not associated with adverse outcomes in people with asthma. *Evidence Based Nursing.* 2013;16(1):20-1.
 48. 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.
 49. Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Atkinson TP, Schwiebert LM. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. *J Immunol.* 2004;172(7):4520-6.
 50. Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Schwiebert LM. RU486 blocks the anti-inflammatory effects of exercise in a murine model of allergen-induced pulmonary inflammation. *Brain Behav Immun.* 2005;19(5):413-22.
 51. Silva RA, Almeida FM, Olivo CR, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Carvalho CR. Exercise reverses OVA-induced inhibition of glucocorticoid receptor and increases anti-inflammatory cytokines in asthma. *Scand J Med Sci Sports.* 2015.
 52. Vieira RP, Claudino RC, Duarte AC, Santos AB, Perini A, Faria Neto HC, et al. Aerobic exercise decreases chronic allergic lung inflammation and airway remodeling in mice. *American J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):871-7.
 53. Luks V, Burkett A, Turner L, Pakhale S. Effect of physical training on airway inflammation in animal models of asthma: a systematic review. *BMC Pulmonary Med.* 2013;13:24.
 54. Silva RA, Almeida FM, Olivo CR, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Carvalho CR. Airway remodeling is reversed by aerobic training in a murine model of chronic asthma. *Scand J Med Scie Sports.* 2015;25(3):e258-66.
 55. Silva RA, Vieira RP, Duarte AC, Lopes FD, Perini A, Mauad T, et al. Aerobic training reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model. *Eur Respir J.* 2010;35(5):994-1002.
 56. Vieira RP, Silva RA, Oliveira-Junior MC, Greiffo FR, Ligeiro-Oliveira AP, Martins MA, et al. Exercise deactivates leukocytes in asthma. *Int J Sports Med.* 2014;35(7):629-35.
 57. Vieira RP, Toledo AC, Ferreira SC, Santos AB, Medeiros MC, Hage M, et al. Airway epithelium mediates the anti-inflammatory effects of exercise on asthma. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;175(3):383-9.
 58. Lowder T, Dugger K, Deshane J, Estell K, Schwiebert LM. Repeated bouts of aerobic exercise enhance regulatory T cell responses in a murine asthma model. *Brain Behav Immun.* 2010;24(1):153-9.
 59. Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(4-5):323-40.
 60. Hovsepian E, Penas F, Siffo S, Mirkin GA, Goren NB. IL-10 inhibits the NF-kappaB and ERK/MAPK-mediated production of pro-inflammatory mediators by up-regulation of SOCS-3 in *Trypanosoma cruzi*-infected cardiomyocytes. *PloS One.* 2013;8(11):e79445.
 61. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci.* 1998;94(6):557-72.
 62. Arandelovic M, Stankovic I, Nikolic M. Swimming and persons with mild persistent asthma. *Scient World J.* 2007;7:1182-8.
 63. Boyd A, Yang CT, Estell K, Ms CT, Gerald LB, Dransfield M, et al. Feasibility of exercising adults with asthma: a randomized pilot study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2012;8(1):13.
 64. Weisgerber M, Webber K, Meurer J, Danduran M, Berger S, Flores G. Moderate and vigorous exercise programs in children with asthma: safety, parental satisfaction, and asthma outcomes. *Pediatric Pulmonol.* 2008;43(12):1175-82.
 65. American College of Sports Medicine (ACSM). ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 66. Avallone K, McLeish A. Asthma and aerobic exercise: a review of empirical literature. *J Asthma.* 2013;50(2):109-16. doi: 10.3109/02770903.2012.759963.
 67. Felipe F, Stelmach R, Martins M, Carvalho C. Papel do exercício físico no tratamento do paciente asmático. *Pneumologia Paulista.* 2012;26(1).
 68. Cawley J. Exercise-Induced Asthma. *J Pharm Pract.* 2003;16(1):59-67.
 69. Varray AL, Mercier JG, Prefaut CG. Individualized training reduces excessive exercise hyperventilation in asthmatics. *Int Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Rev Int Recherches Readapt.* 1995;18(4):297-312.
 70. 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. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2011;81(4):302-10.

71. Ahmaidi SB, Varray AL, Savy-Pacaux AM, Prefaut CG. Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatic subjects during aerobic training. *Chest*. 1993;103(4):1135-41.
72. Vallet G, Ahmaidi S, Serres I, Fabre C, Bourgouin D, Desplan J, et al. Comparison of two training programmes in chronic airway limitation patients: standardized versus individualized protocols. *Eur Respir J*. 1997;10(1):114-22.
73. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131(5 Suppl):4S-42S.
74. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, American College of Sports M. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013;12(4):215-7.7
75. American College of Sports Medicine (ACSM). Exercise prescription for Other Clinical Populations. In: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.266-72.
76. Ram FS, Robinson SM, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2000;34(3):162-7.



The role of exercise in a weight loss program on clinical control in obese adults with asthma: a RCT

Journal:	<i>American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	OC - Original Contribution
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Freitas, Patricia; School of Medicine, University of Sao Paulo, Department of Physical Therapy Ferreira, Palmira; University of São Paulo, Physical Therapy Silva, Aline; University of São Paulo, Physical Therapy Stelmach, Rafael; University of São Paulo, Pulmonary Division, Heart Institute (Incor), Clinics Hospital Carvalho-Pinto, Regina; University of São Paulo, Pulmonary Division, Heart Institute (Incor), Clinics Hospital Fernandes, Frederico; University of São Paulo, Pulmonary Division, Heart Institute (Incor), Clinics Hospital Mancini, Marcio; University of São Paulo, Obesity and Metabolic Syndrome, Endocrinology and Metabolic Service of Clinics Hospital Sato, Maria; University of São Paulo, Laboratory of Medical Investigation in Dermatology and Immunodeficiency-LIM56, Department of Dermatology Martins, Milton; School of Medicine, University of Sao Paulo, Medicine Carvalho, Celso; University of São Paulo, Physical Therapy
Subject Category:	1.12 Clinical Asthma Management Programs < ASTHMA, 6.03 Diet, Obesity and Lung Disease < ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL HEALTH, 8.13 Exercise in Health & Disease < INTEGRATIVE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY, 9.37 Pulmonary Rehabilitation < LUNG DISEASES
Keywords:	asthma, exercise training, obesity, clinical trial, inflammation

TITLE PAGE

The role of exercise in a weight loss program on clinical control in obese adults with asthma: a RCT

Name of authors:

Patricia Duarte Freitas¹, Palmira Gabriele Ferreira¹, Aline Grandi Silva¹, Rafael Stelmach², Regina Maria Carvalho Pinto², Frederico Leon Arrabal Fernandes², Marcio Correa Mancini³, Maria Notomi Sato⁴, Milton Arruda Martins⁵, Celso Ricardo Fernandes de Carvalho¹

Affiliations:

¹Departments of Physical Therapy, Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

²Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), Clinics Hospital, Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

³Obesity and Metabolic Syndrome, Endocrinology and Metabolic Service of Clinics Hospital, Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

⁴Laboratory of Medical investigation in Dermatology and Immunodeficiency-LIM 56, Department of Dermatology, Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

⁵Department of medicine, laboratory of Experimental Therapeutics, Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Corresponding Author:

Celso R F Carvalho

Department of Medicine

School of Medicine, University of Sao Paulo

Av. Dr. Arnaldo 455, room 1210

Zipcode 01246-903 – Sao Paulo – SP, Brazil

Phone: 55 11 3066-7317

Fax: 55 11 3085-0992

E-mail: cscarval@usp.br

Author's contributions: Study concept and design: P.D.F., P.G.F., R.S., R.M.C.P., M.C.M., C.R.F.C.; data acquisition: P.D.F., P.G.F., A.G.S.; data analysis and/or interpretation: P.D.F., R.S., R.M.C.P., F.L.A.F., M.C.M., M.N.S., C.R.F.C.; Manuscript writing and/or critical revisions for important intellectual content: P.D.F., P.G.F., A.G.S., R.S., R.M.C.P., F.L.A.F., M.C.M., M.N.S., M.A.M., C.R.F.C. All the authors have read and approved the final version of the manuscript.

Financial support: The study was supported by the grants 2012/16700-9 and 2012/16134-3 from the Sao Paulo Research Foundation (FAPESP) and by the grant 485065/2012-6 from Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação - Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

Running title: Weight loss with exercise RCT in obese adults with asthma

Descriptor number: 1.12

Word counts: 2,999

“At a glance Commentary”:

Scientific Knowledge on the Subject:

Clinical control is difficult to achieve in obese patients with asthma and interventions for weight loss have been investigated to improve asthma control in these patients. However, the role of exercise among the nonsurgical interventions to improve clinical control remains poorly investigated.

What this Study Adds to the Field:

This randomized controlled trial with blind assessment provides the first evidence that exercise training improves body composition and physical fitness and has an additional effect modulating the inflammatory/anti-inflammatory balance, contributing to improve asthma control and health related quality of life in obese adults with asthma.

This article has an online data supplement, which is accessible from the issues' table of content online at www.atsjournals.org

For Review Only

ABSTRACT

Rationale: Clinical control is difficult to achieve in obese patients with asthma. Bariatric surgery has been recommended for weight-loss and to improve asthma control; however, the benefits of nonsurgical interventions have been poorly investigated.

Objective: To examine the effect of exercise training in a weight-loss program on asthma control, quality of life, inflammatory biomarkers and lung function.

Methods: Fifty-five obese patients with asthma were randomly assigned to either a weight-loss program + exercise (WL+E) group or a weight-loss program + sham (WL+S) group, where the weight loss program included nutrition and psychological therapies. The WL+E group incorporated aerobic and resistance muscle training, whereas the WL+S group incorporated breathing and stretching exercises. **Measurements:** The primary outcome was clinical improvement in asthma control over 3 months. Secondary outcomes included quality of life, lung function, body composition, aerobic capacity, muscle strength and inflammatory/anti-inflammatory biomarkers.

Main results: After 3 months, 51 patients were analyzed. Compared with the WL+S group, patients who exercised demonstrated improved clinical control (-0.7 [$-1.3,-0.3$] vs. -0.3 [$-0.9,0.4$] score; $P=0.01$) and achieved greater weight-loss ($6.8\% \pm 3.5$ vs. $3.1\% \pm 2.6$; $P<0.001$). These improvements in the WL+E group were also accompanied by improvements in lung function, anti-inflammatory biomarkers and vitamin D levels, as well as reductions in airway and systemic inflammation, which appear to be the mechanisms underlying improved clinical asthma control.

Conclusions: The addition of exercise to a short-term weight loss program in combination with pharmacological therapy should be considered a useful strategy to achieve clinical control in obese patients with asthma.

Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT02188940

Word counts: 249 (abstract)

Keywords: asthma, obesity, exercise training, clinical trial

INTRODUCTION

In recent decades, epidemiological studies have demonstrated an increased prevalence of asthma and obesity, suggesting an association between the two conditions (1-3). According to guidelines, clinical control is difficult to achieve in obese patients due to mechanical factors, distinct types of inflammation, co-morbidities and other undefined factors (4). This highlights the need for strategies to reduce weight to improve the management of asthma in obese patients.

Non-randomized controlled trials using bariatric surgery in obese patients with asthma have suggested positive effects on asthma outcomes, such as a reduction in symptoms and airway hyperresponsiveness (5-7). However, surgical interventions do not lead to a direct lifestyle change, which is the first-line therapy for weight loss (8). A Cochrane review (9) evaluating nonsurgical weight loss interventions for obese patients with asthma found that only one in four randomized controlled trials (RCTs) included exercise training (10). This RCT showed that caloric restriction induced modest weight reduction and improved asthma control. Nevertheless, exercise training either alone or in combination with diet did not add significant benefits to asthma control (10). Two other studies (11, 12) investigated the effects of behavioral weight loss interventions, which included a counseling program to increase physical activity levels instead of an exercise training program. Ma et al did not observe an effect of the weight loss program on any clinical asthma outcomes (11). In contrast, Pakhale et al, in a non-randomized study, observed a benefit of the program on asthma control, lung function and weight loss (12).

Based on these studies, little is known about the effect of an exercise training program in obese patients with asthma. Conversely, exercise training as an add-on therapy in non-obese patients

with asthma has been shown to improve quality of life and asthma symptoms (13), as well as reduce airway inflammation (14) and corticosteroid consumption (15). In addition, studies in asthma animal models have demonstrated that exercise training reduces airway responsiveness and inflammation by reducing Th2 interleukin (IL)-4, IL-5 and IL-13 (16-18), and chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) (18) and increasing IL-10, an anti-inflammatory cytokine (17). Recently, these results were partially confirmed by an RCT in non-obese patients with asthma, in which aerobic training reduced bronchial hyperresponsiveness and serum levels of the proinflammatory cytokine IL-6 and chemokine CCL2 (19).

Because exercise is an effective intervention for both patients with asthma (13-15) and obese individuals (20-22), we hypothesized that exercise performed at a proper intensity level would improve aerobic capacity and increase weight loss, leading to better asthma control and quality of life in obese patients with asthma. Airway and systemic chronic inflammation and lung function were also evaluated to better understand how exercise and weight loss influence asthma control.

METHODS

Subjects

We recruited outpatients with moderate or severe asthma, a BMI ≥ 35 and < 40 kg/m², who were under optimal medical treatment, clinically stable, physically inactive, and between 30-60 years old. All participants signed the written informed consent approved by the Hospital Ethics Committee. Exclusion criteria included cardiovascular, musculoskeletal or other chronic pulmonary diseases; uncontrolled hypertension or diabetes; weight changes $> 5\%$ and/or anti-obesity drugs in the last 6 months; bariatric surgery; smokers or ex-smokers; and pregnancy.

Details of the study methods are presented in the supplementary appendix and in a previously published protocol (23).

Experimental design

This was an RCT with 2 arms and blinded assessments. Outcomes were assessed before and after treatment, and asthma pharmacotherapy was maintained during follow-up. All eligible patients received a 6-h educational program and were randomly assigned (computer-generated) with concealed allocation into either a weight loss program with sham exercise (WL+S group) or the same program with aerobic and resistance exercise (WL+E group).

Treatment arms

WL+S group

The weight loss program was conducted by a nutritionist and a psychologist during 12 sessions of individual hypocaloric diet counseling (24) and was supported by behavioral techniques (25). Sham exercise included stretching and breathing exercises that had no effect on asthma control (13, 14) (2xweek, 3 months).

WL+E group

The WL+E group incorporated aerobic and resistance exercises (2xweek, 3 months) to weight loss program. Aerobic training intensity was based on 50-75% of peak oxygen consumption (VO_2) (26) and resistance training was performed for major muscle groups. Patients also used an accelerometer and completed a physical activity diary.

Outcome assessments

The primary outcome was clinical improvement of the ACQ score, a validated tool with seven questions related to asthma symptoms, rescue medication and lung function (27). Asthma exacerbation was defined as previously described (19). Asthma health-related quality of life was assessed using the AQLQ (29, 30). Aerobic capacity was evaluated using the cardiopulmonary exercise test (31), and peripheral muscle strength, via one-maximal resistance test (1-RM) (28). Spirometry and lung volume measurements were quantified by whole-body plethysmography (32, 33). Anthropometric measurements and body composition were evaluated using a standardized protocol (34-36) and octopolar bioelectrical impedance analysis (37).

Airway inflammation was quantified using the exhaled fraction of nitric oxide (FeNO) (38). Serum levels of IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12; IL-13, TNF- α , VEGF, TGF- β and the chemokines CXCL9, CXCL10, CXCL8, CCL2 and CCL5 were analyzed by cytometric bead array. Serum leptin and adiponectin were analyzed by ELISA, C-reactive protein (CRP) was assessed by Turbidimetry, and cortisol and 25-hydroxy-vitamin D were assessed by chemiluminescence assay.

Data analysis

A sample size of 55 subjects was estimated based on the ACQ, assuming up to a 20% loss to follow-up (39). Treatment-by-time interactions were analyzed via two-way repeated-measures of variance with Holm-Sidak post hoc test and categorical outcomes via a χ^2 test. Linear correlation and multiple regression were used to test the association between change in weight, aerobic

fitness and clinical asthma outcomes. All analyses were conducted with intention-to-treat (40), using Sigma Stat 3.5.

RESULTS

Baseline characteristics

A total of 645 subjects were assessed for eligibility, 590 were excluded, and 55 were randomized to two groups (Fig. 1). Four participants (two in each group) were lost during follow-up. As a result, 51 participants were included in the analysis with intention-to-treat (25 WL+S and 26 WL+E). One patient in each group did not complete all treatment sessions and was re-evaluated after 3 months in the group originally randomized. Both groups had similar baseline characteristics (Table 1). Participants were mostly female, with moderate obesity (mean [SD] BMI, 37.8 [2.5] kg/m²) and low aerobic fitness (peak VO₂, 15.5 [2.5] mL.O₂.Kg.min⁻¹). The ACQ score was 2.0 [0.8], and 37 patients were classified as having uncontrolled asthma [ACQ >1.5; 68% in WL+E and 76% in WL+S).

Weight loss, aerobic capacity and muscle strength

After 3 months of the intervention, WL+E group subjects had a greater reduction in body weight than WL+S group subjects (respectively, 6.8 [3.5] vs. 3.1 [2.6] % of body weight); P<0.001 (Fig. 2A). Subjects in the WL+E group had a greater reduction in BMI and waist circumference than subjects in the WL+S group (145% and 55%, respectively). Total fat mass and fat mass in the visceral area were decreased after both interventions, but the reduction was greater in the WL+E group than in the WL+S group (P<0.001) (Figs. 2B, 2D), whereas lean mass increased

only in the exercise group (Fig. 2C). Patients who exercised exhibited an increased peak VO_2 (Fig. 2E) and an increase in muscle strength compared with the WL+S group (Fig. 2F and Table 2; $P < 0.001$).

Effect on asthma clinical control

The ACQ score in the WL+E group improved from 2.0 (1.4, 2.7) at baseline to 1.1 (0.4, 1.5) score at 3 months ($P < 0.001$), whereas the ACQ score did not change in the WL+S group (Fig. 3A). Between-treatment asthma control also reached clinical significance (ACQ change > 0.5 point) in only the WL+E group compared with the WL+S group (-0.7 [$-1.3, -0.3$] vs. -0.3 [$-0.9, 0.4$] score, respectively; $P = 0.01$), representing 69% of subjects who exercised and 36% in the WL+S group ($P = 0.03$; Fig. 3B). The proportions of patients who experienced no exacerbations during follow-up were 53% of patients from the WL+E group vs. 20% of patients from the WL+S group ($P = 0.03$).

Regardless of the treatment assignment, ACQ changes were linearly correlated with improvement in aerobic capacity ($r = -0.59$) and weight loss ($r = -0.54$) ($P < 0.001$; Fig. 4). Linear multiple regression analysis demonstrated that weight loss and aerobic capacity were independent factors accounting for the 42% ACQ score change.

Equation 1: [$\Delta 0.5$ in ACQ score = $0.08 + (0.07 * \% \text{ weight loss}) - (0.15 * \Delta \text{ peak } \text{VO}_2)$]; $P = 0.01$ and $P < 0.003$ for weight loss and peak ΔVO_2 , respectively.

Based on this equation, an increase of $2.8 \text{ mL.Kg.min}^{-1}$ in peak VO_2 or a decrease in weight of 6.0 kg promotes clinical improvement in asthma control.

Asthma-specific quality of life

Between-group-time differences were observed in the activity limitation ($P=0.01$) domain and in the total score in favor of the WL+E group ($P=0.02$; Fig. 3 C, Table 2). In addition, a within-group improvement in the other three domains was observed in the WL+E group ($P<0.01$), with no change in the WL+S group and no differences between the groups ($P>0.05$; Table 2). The improvement in the AQLQ total score was considered clinically relevant (change >0.5 score) only in the WL+E group (Fig. 3B) and occurred in 65% of subjects who exercised and 40% of subjects in the WL+S group (Fig. 3D).

Lung function

FEV₁, FVC, TLC and ERV significantly improved during follow-up in the WL+E group, with no change in the WL+S group (Table 2). However, the interaction between group and time was significantly in favor of the WL+E group for the FVC and ERV variables (Table 2). No changes were observed in the FEV₁/FVC ratio or in the other pulmonary parameters in either group ($P>0.05$; Table E1).

Airway and systemic inflammatory changes

Before intervention, patients from both groups had an average FeNO of 26.1 [14.5] ppb, and 45% of patients (13WL+E/10WL+S) had levels of FeNO higher than 25 ppb. After the intervention, only the WL+E group exhibited a decrease in FeNO levels (Table 3; $P=0.001$). Among patients with levels of FeNO >25 ppb, there was an improvement in 75% of subjects who exercised and 10% of subjects in the WL+S group ($P=0.004$).

Regarding inflammatory and anti-inflammatory biomarkers, the WL+E group showed a significant reduction in blood levels of CCL2, CXCL9, IL-4, IL-6, TNF- α and leptin; increased levels of 25-hydroxy-vitamin D and the anti-inflammatory cytokine IL-10 ($P < 0.05$); and an improvement in the leptin/adiponectin ratio compared with the WL+S group (Table 3). Levels of CXCL10 and PCR improved in the WL+E group after 3 months, but the difference between the groups was not significant ($P > 0.05$; Table 3). IL-5, CXCL8, VEGF, TGF- β , cortisol and serum adiponectin did not change ($P > 0.05$; Table E1), and IL-1 β , IL-2, IL-12, IL-13 and RANTES were undetectable in these samples.

Possible mechanisms

The improvement in the clinical control of asthma (ACQ) in the WL+S group was only linearly associated with a reduction in fat mass. In the WL+E group, the improvement in the ACQ was associated with a reduction in fat mass and inflammatory biomarkers (IL-6 and FeNO) and with an increase in lung function (FVC), lean mass, aerobic fitness (VO_2), and anti-inflammatory biomarkers (IL-10 and adiponectin) (Table 4). Among subjects who exercised, there was also an association between a reduction in fat mass and improvements in lung function (FVC: $r = -0.64$) and inflammatory markers (IL-6: $r = 0.53$ and FeNO: $r = 0.54$). Furthermore, there was an association between increased lean mass/peak VO_2 and reduced inflammatory markers (respectively, IL-6: $r = -0.40/-0.56$ and FeNO: $r = -0.41/-0.71$) and increased anti-inflammatory biomarkers (respectively, IL-10: $r = 0.43/0.56$). An increase in VO_2 was also associated with adiponectin ($r = 0.62$) (Fig. 5).

DISCUSSION

This randomized controlled trial with blind assessment conducted in obese patients with asthma demonstrates that exercise training associated with a weight loss program leads to greater weight loss and improvements in aerobic and resistance capacities, resulting in better asthma clinical control and health-related quality of life compared with patients who underwent the same weight loss program without exercise training. These improvements in patients who exercised were also accompanied by amelioration of lung function, anti-inflammatory biomarkers and vitamin D levels, as well as a reduction in inflammatory mediators. These results support the notion that weight reduction is important for the management of asthma in obese adults (9, 41) and demonstrates that exercise has additional anti-inflammatory effects that contribute to improved asthma control in these patients.

In the present study, patients who incorporated exercise with diet/psychology support experienced a 7% reduction in body weight and clinically improved their asthma control after 3 months of using first line weight loss therapy. Previous studies (10, 41) have also demonstrated clinical improvement in asthma following a weight loss program. Patients in the study by Dias-Júnior et al (41), lost approximately 10% of their body weight after 6 months by using anti-obesity drugs, whereas Scott et al (10) reported that patients had an approximately 8.5% reduction in body weight using meal replacements, such as shakes or liquids. These findings are particularly relevant because losing weight is undoubtedly difficult. However, our results are important because combining exercise with a diet program allows patients to achieve better asthma control in a shorter period of time (3 months) and with lower percent reductions in body weight (7%) than previously described (10, 41) (see Equation 1, Results section).

The mechanisms leading to improvement in asthma control in some patients who underwent psychological and nutritional intervention were very different from those observed when aerobic exercise was included in the intervention. A reduction in fat mass was the likely mechanism of the weight loss observed without exercise. When the weight loss was associated with exercise, however, a greater reduction in fat mass may have contributed to clinical control by improving lung function and reducing inflammatory biomarkers. Exercise also improved aerobic fitness (VO_2) and muscle resistance, which also led to increased lean mass (muscles). Both mechanisms seem to contribute to clinical control by reducing the expression of inflammatory mediators (IL-6 and FeNO) and increasing the expression of the anti-inflammatory mediator IL-10 (Figure 5). Taken together, exercise intervention may have contributed to clinical control by increasing the reduction in fat mass, inducing other changes in body composition, and modulating airway and systemic inflammation.

Contrary to results obtained by Scott et al (10), we found that exercise associated with diet conferred a significant benefit on asthma control. The difference between these results can be attributed to several factors. In our study, we included patients with obesity grade II with moderate and severe asthma, whereas Scott et al (10) included overweight and obese patients in a wide range of asthma severity. Furthermore, half of their study population had intermittent or mild asthma. The inclusion of patients with mild asthma may explain why patients were considered physically active at baseline (10,000 steps/day) in the study by Scott et al (42), whereas our patients with moderate and severe asthma were sedentary (approximately 7,000 steps/day) and had a reduced aerobic capacity (approximately 15 ml $\text{O}_2/\text{kg}/\text{min}$). Thus, patients

with greater disease severity may benefit more from exercise training, which is consistent with findings reported in non-obese individuals with asthma (19, 41, 43). An additional relevant issue is the intensity of exercise during the intervention, which is important for achieving enhanced benefits (26). In our study, exercise intensity was based on cardiopulmonary exercise testing similar to previous studies (14, 15, 19), whereas exercise intensity was not informed in the study of Scott et al (10).

Our data also demonstrate that increased physical fitness augmented weight loss and reduced the levels of FeNO; serum proinflammatory mediators IL-4, IL-6, TNF- α , CCL2, CXCL9, and leptin; and increased the levels of IL-10. This anti-inflammatory effect is supported by previous studies in experimental asthma animal models, demonstrating that exercise training increases IL-10 levels (18) and reduces Th2 cytokines (IL-4, IL-5 and IL-13) (16-18, 44) and chemokines (CCL2 and CXCL8) (17, 18). The reduction in the levels of IL-6, CCL2 and FeNO induced by aerobic training in our study is also consistent with previous studies in non-obese individuals with asthma (14, 19). However, we show, for the first time, a reduction in the levels of IL-4, TNF and CXCL9 and an increase in IL-10, supporting the anti-inflammatory effects of exercise training on asthma pathophysiology, as previously observed in animal models (16-18, 44). Interestingly, our study is also the first to demonstrate that exercise combined with caloric restriction increased the levels of 25(OH)D, likely due to a reduction in visceral fat area and the increased availability of this fat soluble vitamin (45, 46). This finding is particularly relevant because vitamin D levels have been associated with asthma control and exacerbations (47) and appear to play a role in the interplay between obesity and asthma (48).

This study has limitations. The majority of our population was female. However, there is a female predominance observed in the asthma (41, 49). Second, whereas the strict inclusion criteria (including obesity grade II and moderate and severe asthma) may have limited the external validity of our findings, it was necessary to use these criteria to select the asthma-obese phenotype. Furthermore, patients with more disease severity appears to obtain the greatest benefit from the intervention (19, 41, 43). Finally, the duration of the intervention may have been rather short for inducing a behavioral change. Nonetheless, the timeframe was long enough for patients who exercised to achieve moderate weight loss accompanied by an important and significant improvement in the clinical control of their asthma.

In conclusion, we demonstrate that exercise training plays an important role in the integration of weight loss lifestyle interventions aiming to improve clinical control of asthma by changing body composition (reduced fat mass and increased free fat mass) and increasing aerobic fitness. The mechanisms by which weight loss improves asthma control are not fully understood. Our results clearly suggest that weight loss contributes to improving asthma, at least in part, by ameliorating lung function and inflammatory biomarkers. Furthermore, the increase in physical capacity influences inflammatory and anti-inflammatory pathophysiological pathways that contribute to asthma. These findings suggest that, when combined with pharmacotherapy, adding exercise to nutritional and psychological therapies is a useful strategy for effectively achieving clinical control of asthma in obese patients.

For Review Only

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to acknowledge Suelen R Mazer, MD, and Claudia M Brito, MD (Endocrinology and Metabolic Service of Clinics Hospital, University of Sao Paulo, BR) for the medical visits. We are also grateful to Analuci Silva for the psychological support, Sonia M L Trecco, for the nutritional support and Itamar Santos for assistance with the statistical analysis. We thank Luanda M S Oliveira, PhD student (Laboratory of Medical investigation (LIM-56) in Dermatology and Immunodeficiency, University of Sao Paulo, BR) and Central Laboratory section, Clinics Hospital, University of Sao Paulo, BR (Laboratory of Hormones: LIM-42 and clinical biochemistry) for conducting the blood sample analysis. We also like to acknowledge Clarice Tanaka, MD (Department of Physical Therapy, University of Sao Paulo, BR) for her technical support. We also like to extend special thanks to the patients and their families who made this study possible.

REFERENCES

1. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-666.
2. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909.
3. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006;27:495-503.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda, MD: National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute of Health; 2015. Available from: www.ginasthma.org.
5. Dixon AE, Pratley RE, Forgiione PM, Kaminsky DA, Whittaker-Leclair LA, Griffes LA, Garudathri J, Raymond D, Poynter ME, Bunn JY, Irvin CG. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:508-515.
6. Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, Carlin AM, Birkmeyer NJ. The effects of bariatric surgery on asthma severity. *Obes Surg* 2011;21:200-206.
7. van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, Biter LU, van de Geijn GJ, Taube C, Hiemstra PS, Braunstahl GJ. Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax* 2015;70:659-667.
8. NHLBI. Practical Guide to the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, MD: Public Health Service.
9. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009339.

10. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, Wood LG. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36-49.
11. Ma J, Strub P, Xiao L, Lavori PW, Camargo CA, Jr, Wilson SR, Gardner CD, Buist AS, Haskell WL, Lv N. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1-11.
12. Pakhale S, Baron J, Dent R, Vandemheen K, Aaron SD. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma? *Chest* 2015;147:1582-1590.
13. 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;138:331-337.
14. 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;43:197-203.
15. 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;39:1474-1480.
16. Olivo CR, Vieira RP, Arantes-Costa FM, Perini A, Martins MA, Carvalho CR. Effects of aerobic exercise on chronic allergic airway inflammation and remodeling in guinea pigs. *Respir Physiol Neurobiol* 2012;182:81-87.

17. Silva RA, Vieira RP, Duarte AC, Lopes FD, Perini A, Mauad T, Martins MA, Carvalho CR. Aerobic training reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model. *Eur Respir J* 2010;35:994-1002.
18. Vieira RP, Claudino RC, Duarte AC, Santos AB, Perini A, Faria Neto HC, Mauad T, Martins MA, Dolhnikoff M, Carvalho CR. Aerobic exercise decreases chronic allergic lung inflammation and airway remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:871-877.
19. 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;70:732-739.
20. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125:2046-2052.
21. Nickel T, Hanssen H, Emslander I, Drexel V, Hertel G, Schmidt-Trucksäss A, Summo C, Siscic Z, Lambert M, Hoster E, Halle M, Weis M. Immunomodulatory effects of aerobic training in obesity. *Mediators Inflamm* 2011;2011:308965.
22. Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, King JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. *Diabetes Obes Metab* 2013;15 (Suppl 3):51-60.
23. Freitas PD, Ferreira PG, da Silva A, Trecco S, Stelmach R, Cukier A, Carvalho-Pinto R, Salge JM, Fernandes FL, Mancini MC, Martins MA, Carvalho CR. The effects of exercise training in a weight loss lifestyle intervention on asthma control, quality of life and psychosocial symptoms in adult obese asthmatics: protocol of a randomized controlled trial. *BMC Pulm Med* 2015;15:124.

24. Laquatra I. Nutrition for weight management. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. Krause's food, nutrition and diet therapy, 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000.
25. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983;51:390-395.
26. Donnelly JE. Exercise prescription for populations with other chronic diseases and health conditions. In: American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 226-272.
27. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100:616-621.
28. Hoeger WWK, Hopkins DR, Barette SL, Hale DF. Relationship between repetitions and selected percentages of one repetition maximum: a comparison between untrained and trained males and females. *J Appl Sport Sci Res* 1990;4:47-54.
29. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47:76-83.
30. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81-87.
31. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-277.
32. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas

- D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.
33. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of the measurement of lung Volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-522.
34. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, recumbent length and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988: p. 3-8.
35. Keenan NL, Strogatz DS, James SA, Ammerman AS, Rice BL. Distribution and correlates of waist-to-hip ratio in black adults: the Pitt County Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:678-684.
36. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989;73:161-184.
37. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. *Am J Clin Nutr* 2008;87:332-338.
38. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR, American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-615.
39. Dogra S, Kuk JL, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *Eur Respir J* 2011;37:318-323.

40. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ* 2001;165:1339-1341.
41. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:1368-1377.
42. Tudor-Locke C, Bassett DR, Jr. How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med* 2004;34:1-8.
43. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax* 1999;54:202-206.
44. Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Atkinson TP, Schwiebert LM. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. *J Immunol* 2004;172:4520-4526.
45. Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, Krassas GE. Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4251-4257.
46. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-693.
47. Jiao J, Castro M. Vitamin D and asthma: current perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:375-382.
48. Diaz J, Farzan S. Clinical implications of the obese-asthma phenotypes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:739-751.

49. de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, Rabe KF, Stelmach R. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med* 2012;106:47-56.

For Review Only

FIGURE LEGENDS

Figure 1. CONSORT diagram of the study participants

Figure 2. Changes over time in the percentage of weight-loss (A), fat mass (B), lean mass (C), visceral fat area (D), aerobic capacity (E), and muscle strength (F). The data are presented as mean (SD), unpaired t-test (graph A) or medians (25th-75th), Friedman test (graphs B-F).

Figure 3. Changes over time in asthma clinical control (A) and quality of life (C). The data are presented as the medians (25th-75th), Friedman test (graphs A-C) or %, χ^2 test (graphs B-D).

Figure 4. Correlations between change in Asthma Control Questionnaire scores (ACQ) and aerobic capacity change (A) and percentage of weight loss (B) during follow-up. Pearson correlation.

Figure 5. Possible mechanisms underlying the improvements in clinical asthma control (ACQ). Solid lines indicate effects of the intervention in each group. Dotted lines indicate significant linear correlations between variables.

For Review Only

FOOTNOTES

The study was supported by the grants 2012/16700-9 and 2012/16134-3 from the Sao Paulo Research Foundation (FAPESP) and by the grant 485065/2012-6 from Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação - Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq).

The authors declare that they have no competing interests.

For Review Only

|

For Review Only

TABLES

Table 1. Baseline characteristics of the study participants

Characteristic	WL+S Group	WL+E Group
Anthropometric data		
Female sex	25 (100)	25 (96)
Age, years old	48.5 ± 9.6	45.9 ± 7.7
Weight, kg	89.5 ± 9.5	91.7 ± 9.9
BMI, kg/m ²	37.2 ± 2.1	38.1 ± 2.8
Medication		
ICS dose (µcg.day-1)	1184 ± 492.2	1051 ± 337.1
LABA dose (µcg.day-1)	36.7 ± 34.9	40.3 ± 36.1
Pulmonary function		
FEV ₁ , %	75.7 ± 17.4	80.9 ± 15.3
FEV ₁ /FVC, %	70.2 ± 10.1	69.6 ± 9.9
ERV, %	32.2 ± 15.7	34.7 ± 22.9
RV, %	168.2 ± 54.6	162.7 ± 40.6
% change FEV ₁ post-BD	22.4 ± 12.6	21.6 ± 8.4
Asthma-related variables		
Onset asthma in childhood	15 (60)	15 (57.7)
ACQ score	2.1 ± 0.7	2.0 ± 0.9
Aerobic fitness		
Peak, VO ₂ , mL.Kg.min-1	15.0 ± 2.6	16.0 ± 2.4

Legend: The data are presented as the means ± SD or n (%). No differences between treatment arms were observed at baseline (P>0.05). BMI, body mass index; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-action B₂ agonists; ACQ, asthma control questionnaire; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; BD, bronchodilator; Peak VO₂, peak oxygen consumption; FEV₁, forced

expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; ERV, expiratory reserve volume; RV, residual volume

|

For Review Only

Table 2. Group comparison of anthropometric data, strength of muscle groups, lung function and quality of life domain during follow-up

	WL+S Group (n=25)		WL+E Group (n=26)		Group x time (P-value)
	Baseline	Change	Baseline	Change	
Anthropometric					
BMI, Kg/m ²	37.4 (35.2, 38.7)	-1.1 (-1.8, -0.4)***	37.7 (35.4, 40.1)	-2.7 (-3.3, -1.8)***	<0.001
Waist circumference, cm	112 (106.1, 117.2)	-4.0 (-6.0, -0.9)**	111 (106.0, 118.0)	-6.2 (-11.0, -3.0)***	0.002
Strength of muscle groups					
Calf muscles, Kg	70.0 (53.7, 82.5)	10.0 (0.0, 25.0)**	70.0 (60.0, 90.0)	40.0 (30.0, 70.0)***	<0.001
Pectoral muscles, Kg	4.0 (4.0, 5.0)	1.0 (0.0, 1.0)	5.0 (4.0, 6.0)	2.0 (1.0, 4.0)***	<0.001
Deltoid muscle, Kg	5.0 (4.0, 6.0)	0.0 (0.0, 2.0)	5.0 (5.0, 6.0)	3.0 (2.0, 4.0)***	<0.001
Lung function					
FEV ₁ , L	1.8 (1.6, 2.1)	0.06 (-0.1, 0.1)	2.1 (1.8, 2.6)	0.05 (-0.1, 0.3)*	0.390
FVC, L	2.7 (2.4, 3.1)	0.0 (-0.2, 0.3)	2.8 (2.6, 3.3)	0.2 (-0.1, 0.4)**	0.049
TLC, L	5.1 (4.4, 5.4)	0.1 (-0.2, 0.3)	5.0 (4.5, 5.4)	0.2 (-0.3, 0.5)*	0.105
ERV, L	0.3 (0.2, 0.5)	0.0 (0.06, 0.08)	0.3 (0.2, 0.5)	0.2 (-0.03, 0.3)**	0.042
Quality of life domain (AQLQ)					
Activity limitation	3.2 (3.0, 3.8)	3.6 (3.2, 4.2)	3.6 (2.7, 3.9)	4.3 (3.8, 5.7)**	0.011
Symptoms	4.1 (3.5, 4.4)	4.1 (3.7, 4.9)	3.9 (3.4, 4.9)	5.2 (4.3, 6.4)**	0.051
Emotional function	3.4 (2.1, 4.6)	4.0 (2.7, 5.1)	3.7 (1.8, 4.6)	5.4 (3.8, 6.4)**	0.094
Environmental stimuli	2.0 (1.4, 3.5)	3.7 (1.7, 4.4)	3.5 (2.5, 4.2)	4.4 (3.7, 6.2)**	0.607

Legend: The data are presented as the medians (25th-75th). BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; TLC, total lung capacity; ERV, expiratory reserve volume. Significant effect group x time interaction highlighted in bold, Friedman test. * P<0.05 vs. pre-intervention; ** P≤0.01 vs. pre-intervention; *** P≤0.001 vs. pre-intervention.

Table 3. Group comparison for airway and systemic inflammatory markers

Variables	WL+S Group (n=25)		WL+E Group (n=26)		Group x time (P-value)
	Baseline	Change	Baseline	Change	
Airway inflammation					
FeNO, ppb	22.3 (16.2, 32.6)	-0.2 (3.9, 1.6)	24.7 (15.3, 33.7)	-6.8 (-14.6, 0.7)***	0.001
Chemokines					
CCL2, pg.mL-1	31.2 (18.3, 50.9)	-2.2 (-4.1, 2.1)	37.3 (19.8, 43.7)	-4.4 (-11.8, 1.8)**	0.030
CXCL9, pg.mL-1	33.0 (22.6, 49.8)	-8.6 (-17.8, 3.7)	32.0 (15.9, 100.1)	-14.7 (-45.0, 7.3)**	0.035
CXCL10, pg.mL-1	13.8 (6.2, 23.0)	-2.1 (-13.3, 4.1)	12.9 (5.5, 24.)	-5.2 (-17.4, 1.4)*	0.137
Interleukins					
IL-4, fg.mL-1	0.3 (0.0, 7.1)	0.0 (-1.3, 11.7)*	4.9 (0.0, 10.3)	0.1 (-4.8, 0.7)	0.006
IL-6, fg.mL-1	1842 (1494, 2829)	49.9 (-368.5, 927.5)	2095 (1583, 3081)	-490.1 (-848.8, 82.9)**	0.017
IL-10, fg.mL-1	27.9 (13.4, 57.8)	-2.4 (-20.7, 7.9)	28.3 (5.4, 51.6)	16.1 (1.3, 47.8)**	0.007
Hormones					
Leptin, mg.L-1	15.2 (11.9, 20.8)	1.2 (-1.0, 2.9)	18.9 (14.0, 22.0)	-1.8 (-5.5, 1.6)**	0.003
Leptin/ Adiponectin	1.4 (0.8, 2.8)	0.06 (-0.2, 0.4)	1.7 (1.1, 2.9)	-0.6 (-1.4, 0.1)***	0.029
Cytokines/Proteins					
TNF- α , fg.mL-1	9.1 (0.0, 28.2)	0.0 (-16.2, 12.8)	38.5 (0.0, 77.0)	-22.1 (-47.9, 0.0)**	0.006
PCR, mg.L ⁻¹	6.7 (4.2, 11.5)	-0.7 (-4.4, 1.9)	7.0 (3.1, 10.1)	-1.5 (-3.9, 0.3)*	0.163
Vitamin D, ng.mL-1	22.0 (18.0, 24.2)	-1.0 (-3.2, 2.0)	19.5 (17.0, 22.0)	2.5 (-3.0, 11.0)**	0.011

Legend: The data are presented as the medians (25th-75th). FeNO, fractional exhaled nitric oxide; CCL2, chemokine (C-C motif) ligand 2; CXCL9, chemokine (C-X-C motif) ligand 9; CXCL10, chemokine (C-X-C motif) ligand 10; IL, interleukin; TNF- α , tumor necrosis factor-alpha; PCR, C-reactive protein. Significant effect group x time interaction effect highlighted in bold, Friedman test. * P<0.05 vs. pre-intervention; ** P \leq 0.01 vs. pre-intervention; *** P \leq 0.001 vs. pre-intervention.

For Review Only

Table 4. Linear correlation between change in clinical asthma control and change in body composition, aerobic fitness, lung function and systemic inflammatory markers

	ACQ (WL+S Group)	ACQ (WL+E Group)
Body composition		
Fat mass, kg	0.60*	0.50*
Lean mass, kg	0.10	0.45*
Aerobic fitness		
Peak VO ₂ , mL.Kg.min ⁻¹	-0.33	0.66*
Lung function		
FVC, L	-0.28	0.51*
Pro- and anti-inflammatory biomarkers		
IL-6, fg.mL ⁻¹	-0.19	0.37*
FeNO, ppb	0.02	0.48*
IL-10, fg.mL ⁻¹	0.27	0.44*
Adiponectin, mg.L ⁻¹	0.26	-0.62*

Legend: Change in ACQ was used as the dependent variable, and the other variables, as independent variables. Peak VO₂, peak oxygen consumption; FVC, forced vital capacity; IL-6 and IL-10, interleukin 6 and 10, respectively; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; Pearson correlation test was used; * P<0.05).

For Review Only

FIGURE 1

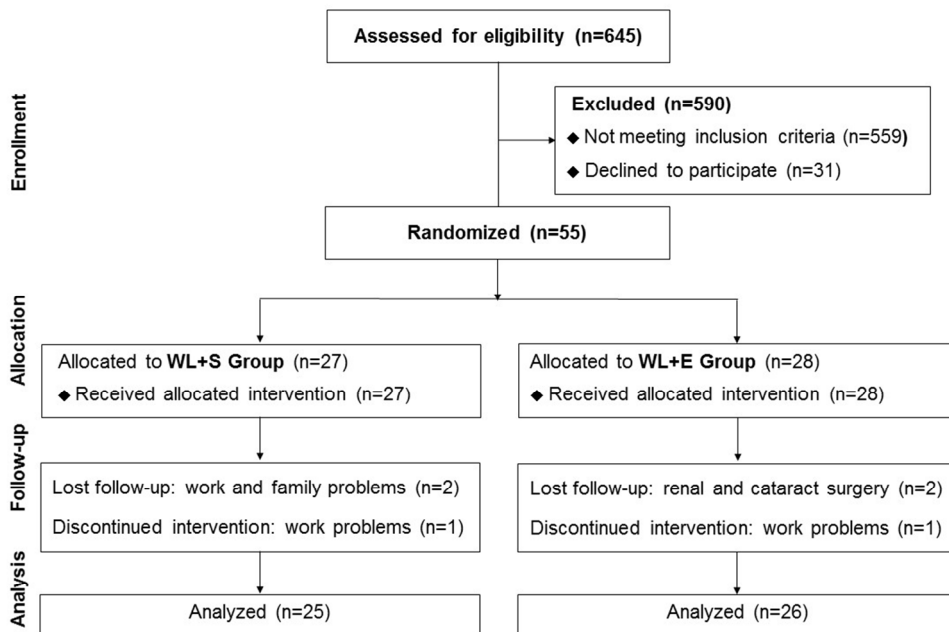


Figure 1. CONSORT diagram of the study participants
300x229mm (96 x 96 DPI)

Only

FIGURE 2

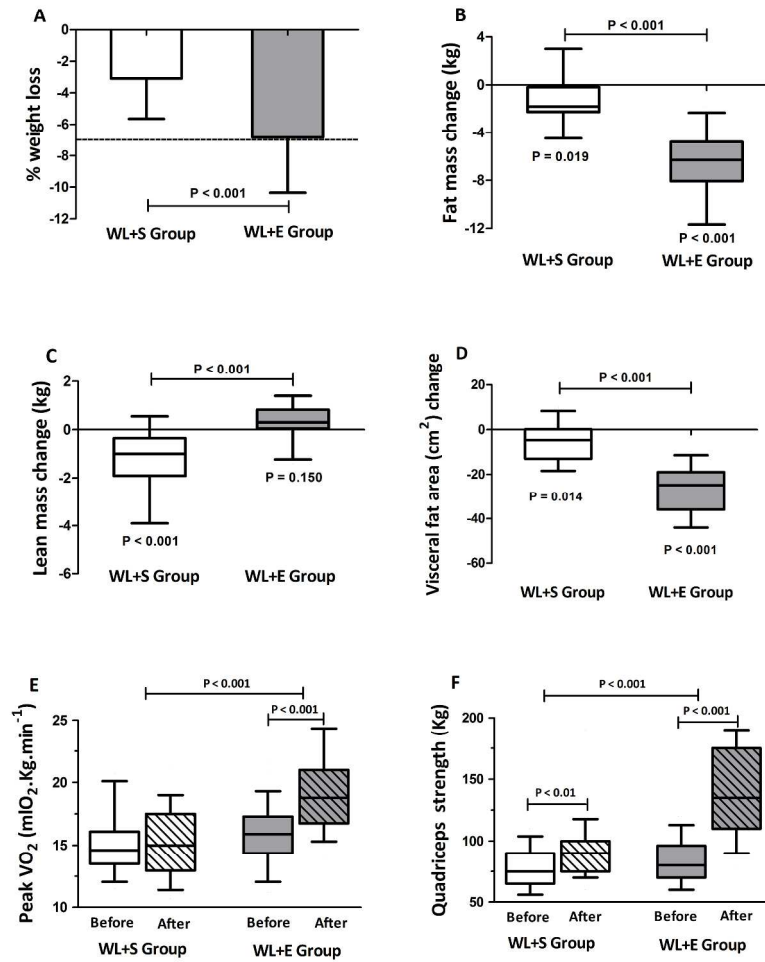
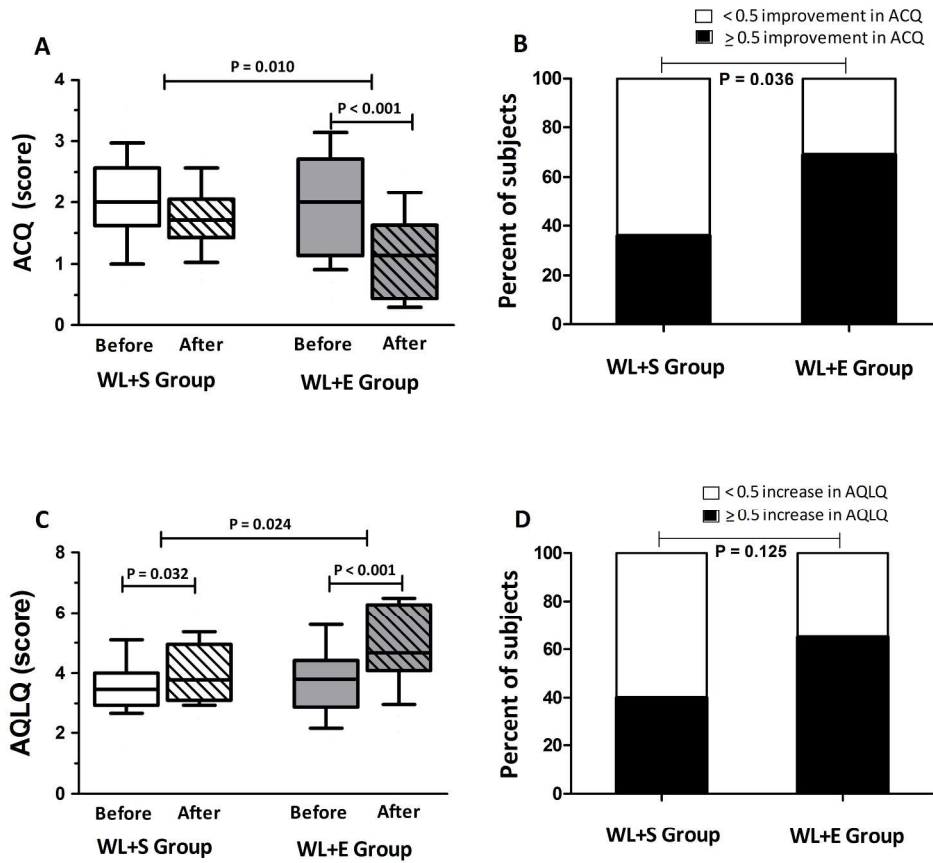


Figure 2. Changes over time in the percentage of weight-loss (A), fat mass (B), lean mass (C), visceral fat area (D), aerobic capacity (E), and muscle strength (F). The data are presented as mean (SD), unpaired t-test (graph A) or medians (25th-75th), Friedman test (graphs B-F).
287x418mm (300 x 300 DPI)

FIGURE 3



Changes over time in asthma clinical control (A) and quality of life (C). The data are presented as the medians (25th-75th), Friedman test (graphs A-C) or %, X2 test (graphs B-D)
 241x281mm (300 x 300 DPI)

FIGURE 4

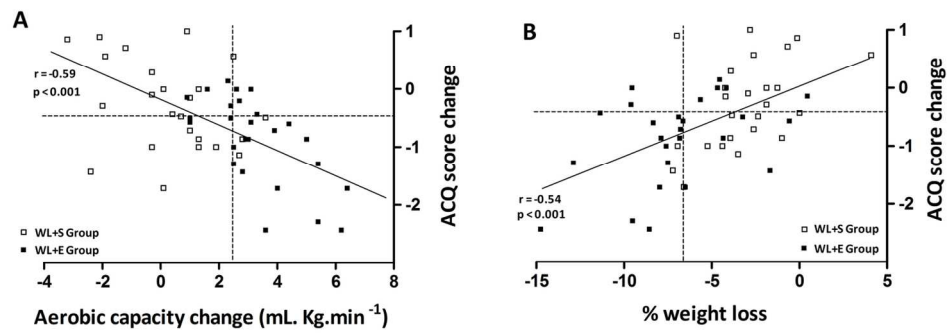
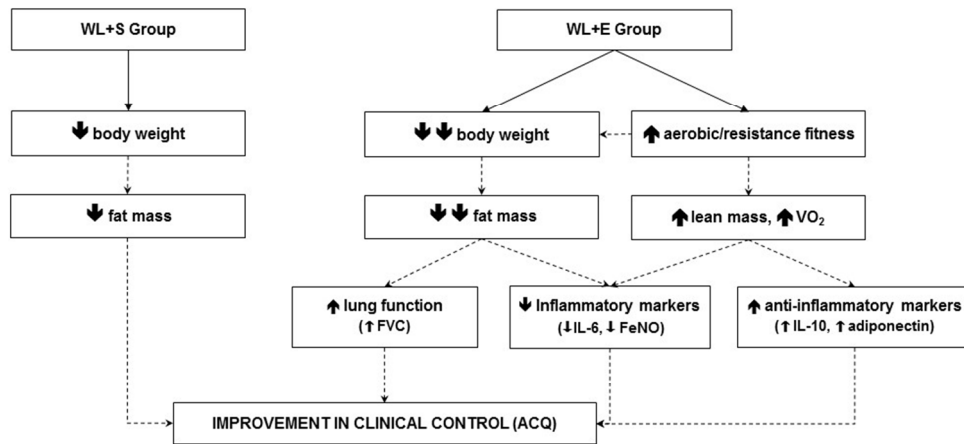


Figure 4. Correlations between change in Asthma Control Questionnaire scores (ACQ) and aerobic capacity change (A) and percentage of weight loss (B) during follow-up. Pearson correlation.
133x65mm (300 x 300 DPI)

FIGURE 5



Possible mechanisms underlying the improvements in clinical asthma control (ACQ). Solid lines indicate effects of the intervention in each group. Dotted lines indicate significant linear correlations between variables
270x150mm (96 x 96 DPI)

View Only

Online Data Supplement

This appendix has been included by the authors to provide readers with additional information about the manuscript

Supplement to: Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Mancini MC, Fernandes FLA, Sato MN, Martins MA, Carvalho CRF. **The role of exercise in a weight loss program on clinical control in obese adults with asthma: a RCT**

For Review Only

Online Data Supplement

This supplementary material section has been included by the authors to provide readers with additional information about the methods and results.

The components of this Supplementary Material document are as follows:

1. Methods
 - 1.1. Eligibility Criteria
 - 1.2. Experimental Design
 - 1.3. Randomization, Allocation and Blinding
 - 1.4. Interventions
 - 1.5. Assessments
2. Results
 - 2.1. Table E1
3. References for Supplement

Online publication Supplementary Material for **The role of exercise in a weight loss program on clinical control in obese adults with asthma: a RCT**

1. METHODS

This study is registered on ClinicalTrials.gov as NCT02188940 and was approved by the Hospital Research Ethics Committee of the School of Medicine (protocol 07137512.9.0000.0068).

1.1. Eligibility Criteria

Outpatients with moderate or severe persistent asthma, aged between 30 and 60 years with class II obesity (BMI ≥ 35 and < 40 kg/m²), were recruited from a University Hospital. Asthma was diagnosed according to the GINA criteria, including the objective airway reversibility test (E1). Patients received medical treatment for at least 6 months, were considered clinically stable (without hospitalizations, emergency care or medication changes for at least 30 days) and were physically inactive (less than 60 min of structured or planned physical activity per week) (E2) within the last 6 months. Patients who met the following criteria were excluded: the presence of cardiovascular, musculoskeletal or other chronic pulmonary diseases that may interfere with the evaluations or impair exercise training; weight change greater than 5% and/or anti-obesity drug use within the past 6 months; history of bariatric surgery, regular use of oral corticosteroids, uncontrolled hypertension or diabetes; active cancer; participation in another research protocol or inability to understand the questionnaires; smokers or ex-smokers (≥ 10 pack-years); and pregnancy.

1.2. Experimental Design

This is a randomized controlled trial with two arms with blinded assessments. The study was conducted between two medical visits to maintain asthma pharmacotherapy during the intervention. Before and after the interventions, anthropometric indices, body composition, aerobic capacity, quadriceps muscle strength, asthma clinical control (asthma control questionnaire, ACQ), health-related quality of life (asthma quality of life questionnaire, AQLQ), lung function and airway and systemic inflammation were assessed. After the baseline evaluations, all eligible patients received an educational program and were randomly assigned into the following two groups: a weight loss program with exercise (WL+E group) or the same weight loss program with a sham exercise treatment (WL+S group).

1.3. Randomization, Allocation and Blinding

The randomization schedule was computer-generated and implemented by an investigator blinded to the recruitment, evaluation and treatment of the participants. Each patient's allocation was concealed using sequential numbering and then sealed and placed in opaque envelopes as previously described (E3). The trial design precluded blinding participants or the physiotherapist providing the exercise training and the sham exercise treatment due to the nature of the interventions. However, the nutritionist and psychologist, as well as the outcome assessors, were blinded throughout the duration of the study.

1.4. Interventions

Education program

Both groups completed a similar educational program consisting of 4 classes held twice a week before the interventions, each lasting 90 minutes. The classes were based on an education videotape as well as presentations and group discussions, including information about asthma

pathophysiology, medication and peak flow meter skills, self-monitoring techniques, environmental control, avoidance strategies (E4-6), and current international physical activity recommendations and the benefits thereof (E2).

Weight-loss program

The weight loss program was the same for both groups and was conducted by a nutritionist and psychologist who interspersed the program every week during 3 months, for a total of 12 therapy sessions of 60 minutes each. During the nutritional intervention, patients were advised to follow an individual hypocaloric diet (E7), to maintain a balanced diet, to promote appropriate daily food intake (E8) and to be aware of the responsibility of controlling one's body weight. Patients were also asked to complete a food diary during the 1st, 6th and 12th weeks. Psychological support, based on the transtheoretical model, was provided to improve patient adherence to the weight loss program using behavioral techniques (such as self-management, motivational strategies, positive reinforcement and relapse prevention) (E9).

Exercise training program

The exercise training program interspersed aerobic and resistance exercises, performed only by the WL+E group, twice a week for 3 months for a total of 24 sessions of 60 minutes each. Aerobic training was performed on a treadmill and either a bike or an elliptical machine to avoid overload and pain in the knees. The intensity was based on peak oxygen consumption (peak VO_2) and monitored using each patient's target heart rate (THR): 50-60% of peak VO_2 initially and increased by 5% of THR every 2 weeks based on symptoms and perceived exertion, using the modified Borg scales (E10), reaching a maximum of 75% of peak VO_2 (E11). Each patient received an accelerometer during the 1st, 6th and 12th weeks to encourage the increase in the level

of physical activity and was advised to walk at least twice a week for 30 minutes per day. Resistance training was performed for the upper and lower limbs, targeting the following major muscle groups: chest, deltoid, quadriceps and hamstrings; two sets of 10 repetitions were performed with an intensity of 50% to 70% of the one-maximal resistance test (1-RM) (E12). The progression in the intensity occurred initially in the number of repetitions (up to two sets of 15 repetitions), followed by an increase in the weight load, as supported. The use of salbutamol (200 µg) before an exercise session was recommended only if the peak expiratory flow (PEF) was <70% of the patient's best value. PEF, blood pressure and asthma symptoms were monitored before and after every exercise session.

Sham exercise program

The sham exercise program was composed of breathing and stretching exercises, performed only by the WL+S group, twice a week for 3 months for a total of 24 sessions of 60 minutes each. The breathing program was based on Yoga's pranayama breathing exercises, including Kapalabhati, Uddhiyana and Agnisara exercises, without intensity progression that has been previously shown to have a sham effect (E13, E14). Each exercise was executed in sets of 3, lasting 2 minutes each, followed by 1 minute of rest, without intensity progression. The stretching program was the same duration as the training of the WL+E group and consisted of exercises for the following major muscle groups (trapezius, pectoralis, gluteus, hamstrings, quadriceps femur, paraspinal, latissimus dorsi and pubic adductors). Participants completed two sets lasting 10 seconds each, without any progression.

1.5. Assessments

Asthma control

The primary outcome was clinical improvement in the ACQ score. The ACQ, a reliable and validated survey (E15-17), consists of five questions related to asthma symptoms (daytime and nighttime symptoms, activity limitation, dyspnea, wheezing), one question related to rescue medication (the use of short-acting β_2 agonists) and one question related to lung function (FEV₁ before bronchodilator as the percent of predicted values). Higher scores indicate more severely uncontrolled asthma (E15), and a change of at least 0.5 points in the ACQ score is regarded as clinically significant (E18).

Exacerbation

Asthma exacerbation was defined as an increase in symptoms associated with at least one of the following criteria: the use of ≥ 4 puffs of rescue medication per 24 hours during a 48-hour period, a need for systemic corticosteroids, an unscheduled medical appointment, and either a visit to an emergency room or a hospitalization (E19).

Asthma quality of life

Asthma quality of life was assessed using the AQLQ (E20, E21), which includes four domains: activity limitations, symptoms, emotional function and environmental stimuli. Higher AQLQ scores indicate greater quality of life and clinically effective treatment results in a 0.5 point increase in the score following the intervention (E22).

Anthropometric indices and body composition

The patients' height, weight (Filizola®, Brazil), waist circumference, hip circumference and waist to hip ratios (WHRs) were measured using a standardized protocol (E23, E24). BMI was obtained by dividing the weight in kilograms by the height in meters squared (kg/m²) (E25).

Body composition (percentages of body fat mass, lean mass, fat free mass, skeletal muscle mass and visceral fat area) was analyzed via octopolar tactile bioelectrical impedance (InBody720 - Biospace, Seoul, South Korea) (E26).

Cardiopulmonary exercise test (CPET) and lung function

The CPET was performed on an electrical cycle ergometer with a ramp-symptom-limited, composed of 2 min of rest, 2 min of warm-up (unloaded pedaling) and an incremental work period (increase from 10 to 20 W/min, taking into account the patient's level of daily activity) (E27), as recommended by the American Thoracic Society/American College of Chest Physicians (ATS/ACCP) guidelines (E28). The predicted CPET values were obtained from the Brazilian population (E29).

Spirometry and lung volume measurements were performed using a calibrated whole-body plethysmograph according to both ATS and European Respiratory Society (ERS) recommendations (E30, E31), and the predicted values were provided by Pereira et al (E32).

Peripheral muscle strength

The maximal strength test was evaluated via a one-repetition maximum test (1-RM) test (E12) as a standardized protocol (E12) involving the following movements: extension of the arms, inclined bench press and seated leg press and extension of the feet.

Airway/systemic inflammation

Airway inflammation was quantified using the exhaled fraction of nitric oxide (FeNO) by a portable analyzer in accordance with ATS/ERS guidelines (E33). Lower FeNO levels (<25 ppb) indicated that patients were less likely to have eosinophilic airway inflammation (E32).

Inflammatory systemic profiles were assessed using blood-based markers. The patients were instructed to fast and to not drink alcohol or caffeine for 12 hours preceding blood collection. Venous blood samples were centrifuged, and the supernatants were frozen in aliquots stored at -80°C and analyzed at the end of the study. The cytometric bead array method (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) was used to analyze the levels of IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- α , vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor (TGF- β) and the chemokines CXCL9, CXCL10, CXCL8, CCL2 and CCL5 through an enhanced sensitivity kit. Serum leptin and adiponectin (Millipore Corporations, St. Charles, Missouri, USA) were analyzed by ELISA, C-reactive protein (CRP) (Roche/Hitachi cobas c systems) was analyzed by Turbidimetry and cortisol (Siemens, Immulite 200) and 25-hydroxy-vitamin D levels (Beckman Coulter) were analyzed by chemiluminescence Access Immunoassay System, Unicell DxI 800.

Data analysis

A sample size of 55 patients was estimated to provide 80% power to detect a clinical improvement of 0.5 in the ACQ score between the 2 arms alpha 2-sided test, assuming up to a 20% loss to follow-up (E18, E34). An intention-to-treat analysis was used in all analyses (E35), as recommended by the CONSORT statement (E36). The normality of continuous outcomes was assessed via the Kolmogorov-Smirnov test. Treatment-by-time interactions were analyzed via a two-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) followed by the Holm-Sidak post hoc test (Friedman test to non-parametric variables), and categorical outcomes were analyzed via the χ^2 test. Linear correlation and multiple regression were used to test the association between

change in weight loss, aerobic fitness and clinical control. P values <0.05 were considered statistically significant using specific software (Sigmastat 3.5; Systat Software Inc.; Chicago, IL).

2. RESULTS

A total of 645 subjects were assessed for eligibility, 559 did not meet the inclusion criteria, and 31 declined to participate. Fifty-five participants were randomized, and four participants (two in each group) were lost during follow-up (due to renal and cataract surgeries or difficulties related to work or family problems). As a result, 51 participants were included in the analysis (25 WL+S/26 WL+E), with 92.7% retention. Of these, two patients did not complete all treatment sessions (due to difficulties related to work) and were re-assessed in an intention-to-treat analysis after 3 months in the group originally allocated. All patients used moderate to high doses of corticosteroids, as well as β_2 agonists as rescue medication. Any serious adverse events potentially related to the study were detected during the follow-up.

ONLINE DATA SUPPLEMENT REFERENCES

- E1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda, MD: National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute of Health; 2013. Available from: www.ginasthma.org.
- E2. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, American College of Sports Medicine. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep* 2013;12:215-217.
- E3. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995;273:408-412.
- E4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda, MD: National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute of Health; 2015. Available from: www.ginasthma.org.
- E5. Evaristo KB, Saccomani MG, Martins MA, Cukier A, Stelmach R, Rodrigues MR, Santaella DF, Carvalho CR. Comparison between breathing and aerobic exercise on clinical control in patients with moderate-to-severe asthma: protocol of a randomized trial. *BMC Pulm Med* 2014;14:160.
- E6. 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;138:331-337.
- E7. Laquatra I. Nutrition for weight management. In: Mahan, LK, Escott-Stump, S, editors. Krause's food, nutrition and diet therapy, 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000.

- E8. Software for nutritional Support-NutWin [software]. Departamento de informática em saúde. Universidade Federal de São Paulo. Available from: <http://www2.unifesp.br/dis/produtos/nutwin>. Accessed in September, 2015.
- E9. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983;51:390-395.
- E10. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-381.
- E11. Donnelly JE. Exercise prescription for populations with other chronic diseases and health conditions. In: American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009. p. 226-272.
- E12. Hoeger WWK, Hopkins DR, Barette SL, Hale DF. Relationship between repetitions and selected percentages of one repetition maximum: a comparison between untrained and trained males and females. *J Appl Sport Sci Res* 1990;4:47-54.
- E13. 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;43:197-203.
- E14. Svatmarama S. The hatha yoga pradiipika. Translation by Akers BD. New York. Available at (YogaVidya.com).
- E15. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100:616-621.
- E16. 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;14:902-907.

- E17. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol* 2008;34:756-763.
- E18. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99:553-558.
- E19. 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;70:732-739.
- E20. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115:1265-1270.
- E21. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47:76-83.
- E22. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81-87.
- E23. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, Recumbent length and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988. p. 3-8.
- E24. Keenan NL, Strogatz DS, James SA, Ammerman AS, Rice BL. Distribution and correlates of waist-to-hip ratio in black adults: the Pitt County Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:678-684.
- E25. Bray GA. Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin North Am* 1989;73:161-184.

- E26. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L. Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. *Am J Clin Nutr* 2008;87:332-338.
- E27. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Pathophysiology of disorders limiting exercise. In Principles of exercise testing and interpretation. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1142-1195.
- E28. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-277.
- E29. Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, Silva AC, Whipp BJ. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J* 1999;14:1304-1313.
- E30. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.
- E31. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-522.
- E32. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J, de V. Referência para espirometria em uma amostra da população Brasileira adulta. *J Bras Pneumol* 1992;18.
- E33. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR, American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled

Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602–615.

E34. Dogra S, Kuk JL, Baker J, Jamnik V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. *Eur Respir J* 2011;37:318-323.

E35. Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ* 2001;165:1339-1341.

E36. Moher D, Jones A, Lepage L, CONSORT Group (Consolidated Standards for Reporting of Trials). Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001;285:1992-1995.

2.1. Table E1

Table E1. Group comparison for lung function and serum systemic inflammation during follow-up

	WL+S Group (n=25)		WL+E Group (n=26)		Group x time (P-value)
	Baseline	Change	Baseline	Change	
Lung function					
FEV ₁ /FVC	72.0 (62.7, 78.2)	0.0 (-1.0; 4.0)	69.5 (61.0, 78.0)	0.0 (-2.0, 4.0)	0.690
IC, L	2.3 (2.0, 2.7)	-0.04 (-0.2, 0.2)	2.4 (2.3, 2.9)	0.04 (-0.3, 0.3)	0.628
RV, L	2.1 (1.6, 2.6)	0.0 (-0.1, 0.1)	2.0 (1.8, 2.3)	-0.03 (-0.3, 0.4)	0.946
FEF 25-75%, L.s ⁻¹	1.1 (0.8, 1.8)	0.0 (-0.1, 0.2)	1.4 (0.9, 2.1)	0.0 (-0.2, 0.4)	0.534
Raw, cmH ₂ O.L ⁻¹ .s ⁻¹	2.6 (2.1, 3.1)	0.0 (-0.7, 0.4)	2.2 (1.7, 3.0)	-0.2 (-0.7, 0.4)	0.521
Biomarkers					
IL-5, fg.mL ⁻¹	34.7 (12.3, 65.4)	-6.1 (-16.5, 10.8)	42.2 (19.3, 100.0)	-3.8 (-67.5, 16.1)	0.224
CXCL8, fg.mL ⁻¹	5.4 (2.4, 6.0)	0.1 (-0.7, 1.3)	3.9 (2.4, 7.7)	-0.3 (-1.5, 1.4)	0.753
Adiponectin, mg.L ⁻¹	10.0 (5.9, 18.4)	-0.4 (-2.0, 1.0)	9.0 (7.5, 14.7)	1.1 (-1.7, 7.6)	0.125
Cortisol, µg.dL ⁻¹	7.3 (4.9, 10.6)	1.0 (-1.8, 3.6)	9.6 (5.6, 13.0)	0.4 (-5.6, 2.8)	0.182
VEGF, fg.mL ⁻¹	38.6 (23.7, 56.6)	5.9 (-6.0, 13.3)	38.4 (16.2, 64.6)	5.2 (-9.8, 10.8)	0.472
TGF-β ₂ , fg.mL ⁻¹	1746 (1412, 3013)	68.3 (-389.8,	1873 (1356, 2475)	48.7 (-1195.0, 285.1)	0.237

Legend: The data are presented as the medians (25th-75th). FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FVC, forced vital capacity; IC, inspiratory capacity; RV, residual volume; FEF, forced expiratory flow; Raw, airway resistance; IL-5, interleukin-5; CXCL8, chemokine (C-X-C motif) ligand 8, VEGF, vascular endothelial growth factor; TGF-β₂, transforming growth factor; PCR, C-reactive protein. Friedman test.