

**PALMIRA GABRIELE FERREIRA**

**Análise dos fatores limitantes do exercício físico em asmáticos  
obesos**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre 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

Ferreira, Palmira Gabriele

Análise dos fatores limitantes do exercício físico em asmáticos obesos / Palmira  
Gabriele Ferreira. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--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.Teste de esforço 5.Testes de  
função respiratória 6.Força muscular

USP/FM/DBD-160/16

*Aos meus queridos pais, Dolores e José Carlos, que sempre me apoiaram e me ensinaram a nunca desistir dos meus sonhos.*

*Ao meu amado esposo, Eliseu, por ser meu porto seguro e estar sempre ao meu lado.*

## **Agradecimentos**

*A Deus, por me mostrar o caminho nos momentos de dificuldade, por me dar forças para superar os obstáculos, mesmo quando esses pareciam bem maior do que a minha fé, por me conceder saúde e me permitir viver tantos momentos felizes.*

*Ao meu orientador, Celso Carvalho, por ser o melhor orientador que alguém poderia ter. Muito obrigada por todos os ensinamentos, paciência, confiança e respeito. Agradeço por estar sempre disponível a ajudar, mesmo nos feriados, finais de semana e férias e por me ajudar a encontrar as soluções para os mais difíceis problemas. Você foi fundamental para o meu crescimento acadêmico. Enfim... nem as mais belas palavras seriam capazes de expressar o meu agradecimento a você!*

*Aos meus pais, Dolores e José Carlos, por cuidarem de mim com tanto carinho e amor. Agradeço a Deus pela oportunidade de ter vocês como meus pais. Obrigada por todos os ensinamentos, por estarem ao meu lado nos bons e maus momentos e por muitas vezes abdicarem seus sonhos para que eu pudesse viver os meus.*

*Ao meu esposo, Eliseu, por sempre incentivar o meu crescimento profissional e por me dar força para nunca desistir. Agradeço por entender a minha ausência em alguns momentos, por ouvir minhas reclamações e por controlar meu estresse e ansiedade. Tenho certeza que posso contar sempre com você e espero ser para você o que você é para mim.*

*Ao meu melhor amigo e irmão, Victor, por todo o apoio e pela colaboração com o inglês. Obrigada a toda a minha família: tios e tias, primos e primas, cunhados, sogra e sogro, avó e avô, por torcerem para que tudo desse certo e por me apoiarem em todos os momentos. Agradeço especialmente aos meus afilhados, Giovanna e Bernardo, por recarregarem a minha energia com tanta alegria e por trazerem mais luz a minha vida.*

*Às minhas queridas amigas de trabalho, Patrícia e Aline, que estiveram todos esses anos ao meu lado e que possibilitaram que tudo ocorresse da melhor forma possível. Agradeço imensamente por toda a paciência, dedicação e por todos os ensinamentos. Obrigada por todas as conversas, pelas árduas horas de triagem e avaliação e acima de tudo obrigada por serem amigas tão especiais! Amo vocês!*

*A todos do grupo LIFFE (Laboratório de Investigação em Fisioterapia e Fisiologia do Exercício) por terem me recebido de forma tão acolhedora. Muito obrigada por todas as críticas e sugestões no projeto, resumos dos congressos, qualificação e defesa. Eu aprendi muito com cada um de vocês! Agradeço especialmente à Adriana e à Rafaela por todas as dicas de estatística e ao Desidério pela ajuda com o Matlab.*

*Aos Drs. Frederico Fernandes e João Marcos por todo o suporte médico nas avaliações de ergoespirometria e função pulmonar. Obrigada por transmitirem tantos conhecimentos com muita paciência e humildade. Agradeço também a Edilene, Fabiana e Leila pelo auxílio nos exames, por conseguirem “fazer mágica” com a agenda possibilitando a avaliação de todas as pacientes, pela paciência e pelas risadas.*

*Aos profs. Drs. (a) Rafael Stelmach, Alberto Cukier e Regina Maria de Carvalho Pinto, pela contribuição tanto na elaboração quanto na execução do projeto.*

*Obrigada por esclarecerem todas as dúvidas que surgiram durante a triagem e avaliação e por todas as sugestões no decorrer do estudo.*

*Agradeço especialmente às minhas pacientes pela disponibilidade, confiança e carinho. Vocês foram essenciais não só para o meu crescimento profissional, mas também pessoal. 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 dissertação.

## Epígrafe

*“As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu. Assim devemos ser todos os dias, mutantes, porém leais com o que pensamos e sonhamos”.*

*Paulo Beleki*

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por 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**

<b>1. Introdução</b> .....	1
1.1 Asma.....	2
1.2 Obesidade .....	4
1.3 Asma e obesidade .....	5
1.4 Hiperinsuflação dinâmica.....	6
1.5 Limitação do exercício físico na asma e na obesidade.....	7
1.6 Hipótese .....	9
<b>2. Objetivos</b> .....	10
2.1 Primário .....	11
2.2 Secundários.....	11
<b>3. Métodos</b> .....	12
3.1 Casuística.....	13
3.2 Delineamento do estudo .....	14
3.3 Método de Avaliação.....	16

3.3.1 Potência aeróbia e resposta ao TECP máximo .....	16
3.3.2 Hiperinsuflação dinâmica e limitação ao fluxo expiratório.....	17
3.3.3 Força muscular de quadríceps .....	18
3.3.4 <i>Endurance</i> muscular de quadríceps .....	19
3.3.5 Função pulmonar completa.....	19
3.3.6 Dados antropométricos e composição corporal.....	20
3.3.7 Controle clínico da asma .....	20
3.3.8 Percepção subjetiva do esforço .....	21
3.4 Análise Estatística .....	21
<b>4. Resultados</b> .....	<b>22</b>
<b>5. Discussão</b> .....	<b>33</b>
<b>6. Conclusão</b> .....	<b>39</b>
<b>7. Anexos</b> .....	<b>41</b>
<b>8. Referências</b> .....	<b>44</b>

## Apêndice

## Lista de Abreviaturas

ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
BD	Broncodilatador
CI	Capacidade inspiratória
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade vital forçada
CVM	Contração volume máxima
EELV	Do inglês, Volume pulmonar expiratório final
extFVL	Do inglês, Curva fluxo-volume durante o exercício
F	Frequência respiratória
FC	Frequência cardíaca
G-Ob	Grupo de asmáticos obesos
G-NOB	Grupo de asmáticos não obesos
HD	Hiperinsuflação dinâmica
IMC	Índice de massa corporal
LF <sub>Et</sub>	Limitação ao fluxo expiratório durante o exercício
MFVL	Do inglês, Curva fluxo-volume máxima
P <sub>I</sub> máx	Pressão inspiratória máxima
RER	Coeficiente respiratório

SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigênio
V <sub>t</sub>	Volume corrente
VCO <sub>2</sub>	Produção de dióxido de carbono
VE	Ventilação minuto
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VE/VCO <sub>2</sub>	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VE/VVM	Reserva ventilatória
VFL	Porcentagem do volume corrente que sobrepõe à curva máxima
VO <sub>2</sub> máx	Consumo máximo de oxigênio
VO <sub>2</sub> /FC	Pulso de oxigênio
VR	Volume residual
VRE	Volume de reserva expiratório
VVM	Ventilação voluntária máxima
TCPE	Teste cardiopulmonar de esforço
W	Carga em watts

## Lista de Símbolos

bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetro
cmH <sub>2</sub> O	Centímetro de água
=	Igual
≥	Igual ou maior
≤	Igual ou menor
ipm	Inscursões por minuto
kg	Kilograma
L	Litros
>	Maior
±	Mais ou menos
<	Menor
m	Metro
m <sup>2</sup>	Metro ao quadrado
μcg	Micrograma
ml	Mililitro
min	Minuto
O <sub>2</sub>	Oxigênio
%	Porcentagem

## Lista de Siglas

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CAPPesq	Comitê de ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Curva pressão-volume no paciente com limitação ao fluxo expiratório nas condições A. Com baixa demanda ventilatória ao esforço; B. Em alta demanda ventilatória com desenvolvimento de HD .....	7
<b>Figura 2.</b> Desenho experimental do estudo .....	15
<b>Figura 3.</b> Definição de limitação ao fluxo expiratório .....	18
<b>Figura 4.</b> Fluxograma dos participantes do estudo .....	24
<b>Figura 5.</b> Resposta do (A) consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2$ máx), (B) ventilação minuto ( $V_E$ ), (C) saturação periférica de oxigênio ( $\text{SpO}_2$ ) e (D) equivalente ventilatório do dióxido de carbono ( $V_E/V\text{CO}_2$ ) durante o teste cardiopulmonar de esforço máximo entre os asmáticos obesos e não obesos.....	28
<b>Figura 6.</b> (A) Hiperinsuflação dinâmica, (B) limitação ao fluxo expiratório, (C) frequência respiratória e (D) volume corrente com a progressão do teste de exercício com carga constante entre asmáticos obesos e não obesos .....	30
<b>Figura 7.</b> Curva fluxo-volume durante o exercício plotada na curva fluxo-volume máxima em asmáticos obesos e não obesos. ....	31
<b>Figura 8.</b> Correlações de tolerância ao exercício com variáveis (A) Periférica ( <i>endurance</i> de quadríceps – número de repetições), (B) Cardíaca (Pulso de Oxigênio – $\text{VO}_2/\text{FC}$ ) e (C) Ventilatória (Hiperinsuflação dinâmica – Mudança na CI %) no G-Ob..	32

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Dados antropométricos, clínicos e de função pulmonar de asmáticos obesos e não obesos .....	25
<b>Tabela 2.</b> Dados do teste cardiopulmonar de esforço máximo e função muscular de quadríceps dos asmáticos obesos e não obesos .....	27
<b>Tabela 3.</b> Dados do teste de exercício de carga constante de asmáticos obesos e não obesos. ....	29



## Resumo

Ferreira PG. *Análise dos fatores limitantes do exercício físico em asmáticos obesos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

**Introdução:** Indivíduos obesos e pacientes asmáticos eutróficos apresentam, frequentemente, hiperinsuflação dinâmica (HD) e redução da capacidade de exercício. No entanto, não há estudos que tenham investigado a causa da redução da tolerância ao exercício em asmáticos obesos. **Objetivo:** Verificar os fatores limitantes do exercício físico em asmáticos obesos. **Métodos:** Esse estudo transversal incluiu mulheres asmáticas com obesidade grau II (G-Ob; IMC 35,0 - 39,9 kg/m<sup>2</sup>) e não obesas (G-NOB; IMC 18,5 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>). Os pacientes realizaram um teste cardiopulmonar máximo para verificar a potência aeróbia (VO<sub>2</sub> pico) e um teste submáximo para avaliar a HD. Medidas antropométricas, força e *endurance* muscular do quadríceps e função pulmonar também foram avaliadas. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar os dados categóricos e os teste-t e *Mann-Whitney* para comparar os dados numéricos. Uma regressão *forward stepwise* foi utilizada para avaliar a associação entre a tolerância ao exercício físico e os fatores limitantes do exercício. **Resultados:** Cinquenta e quatro pacientes completaram o estudo (G-Ob, n=36; G-NOB, n=18). A tolerância ao exercício apresentou correlação linear com *endurance* de quadríceps (r=0,65; p<0,001), pulso de oxigênio (r=0,52; p<0,05) e HD (r=-0,46; p<0,05). Embora o G-Ob (72,2%) tenha apresentado maior frequência de HD quando comparado ao G-NOB (38,9%; p<0,05) e maior redução na capacidade inspiratória (respectivamente, -18,0% vs. -4,6%; p<0,05),

a regressão *forward stepwise* mostrou que o *endurance* muscular de quadríceps foi o único preditor da tolerância ao exercício nos pacientes do G-Ob ( $r=0,82$ ;  $r^2=0,67$ ;  $p<0,001$ ). **Conclusão:** Apesar da hiperinsuflação dinâmica ser frequente nos asmáticos obesos, a limitação periférica foi o principal fator associado com a redução da tolerância ao exercício físico em asmáticos obesos. Uma possível implicação clínica destes achados é a necessidade de treinamento muscular de membros inferiores nos programas de reabilitação pulmonar em asmáticos obesos.

**Descritores:** asma, obesidade, exercício, teste de esforço, testes de função respiratória, força muscular.

## Summary

Ferreira PG. *Limiting factors during exercise in obese asthmatics* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

**Background:** Obese individuals and patients with asthma can present dynamic hyperinflation (DH) and reduction of capacity exercise. However, no previous study has investigated the cause of intolerance exercise in obese asthmatics. **Aim:** To verify the limiting factors during exercise in obese asthmatics. **Methods:** This cross sectional study included asthmatic women with either obesity grade II (Ob-G; BMI 35.0 - 39.9kg/m<sup>2</sup>; n=36) and non-obese (NOB-G; BMI 18.5 - 29.9kg/m<sup>2</sup>). Patients performed a cardiopulmonary test to quantify peak VO<sub>2</sub> and a submaximal exercise test to assess DH. Anthropometric measurement, quadriceps muscle endurance and lung function were also evaluated. Chi-square test was used to compare categorical and t-test and Mann-Whitney test for numerical outcomes. A forward stepwise regression was used to evaluate the association between exercise tolerance and limiting exercise factors. **Results:** Fifty four patients completed the protocol (Ob-G; n=36; NOB-G; n=18). The exercise tolerance was associated with quadriceps endurance (r=0.65; p<0.001), oxygen pulse (r=0.52; p<0.05) and DH (r=-0.46; p<0.05). Although Ob-G (72.2%) had showed a higher frequency of DH than NOB-G (38.9%; p<0.05) and a greater reduction in the inspiratory capacity (-18.0% vs. -4.6%, respectively; p<0.05), the forward stepwise regression showed that the exercise tolerance could be predicted from a linear association only for muscular endurance (r=0.82; r<sup>2</sup>=0.67; p<0.001). **Conclusion:** In

spite of DH to be a common condition in obese asthmatics, the peripheral limitation was the main factor associated with exercise intolerance in these patients. A possible clinical implication of these findings is the need for lower limb training in obese asthmatics.

**Descriptors:** Asthma, obesity, exercise, exercise test, respiratory function tests, muscle strength.

# *1. Introdução*

## 1.1 Asma

A asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, acompanhada de sintomas respiratórios como falta de ar, tosse, aperto no peito e sibilância, que ocorrem principalmente à noite e no início da manhã, com variável limitação ao fluxo aéreo. Tanto os sintomas quanto a limitação ao fluxo aéreo são frequentemente desencadeados por fatores como exercício, exposição a alérgeno ou irritantes, mudança no tempo ou infecções respiratórias virais e podem ser resolvidos espontaneamente ou com medicação, podendo muitas vezes ficar ausentes por semanas ou meses. Por outro lado, os pacientes podem experimentar episódios graves de exacerbações de asma que podem causar risco de morte <sup>1</sup>.

A asma é uma doença respiratória crônica comum que afeta entre 1 e 18% da população em diferentes países. Estima-se que aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo tenham a doença e a elevação da prevalência de asma em crianças e adultos tem sido associada ao aumento da sensibilização atópica, acompanhada por incremento semelhante de outras desordens alérgicas tais como eczema e rinite, e pela adoção de um estilo de vida ocidental e urbanizado. Devido à alta prevalência e elevados custos anuais, a asma é considerada um grave problema de saúde pública e estima-se que seja responsável por, aproximadamente, 1 em cada 250 mortes no mundo <sup>2</sup>. No Brasil, a prevalência da doença é de 10% e, anualmente, ocorrem cerca de 300.000 internações por asma, constituindo-se a terceira causa de internação hospitalar pelo Sistema Único de Saúde <sup>3</sup>.

A asma é uma doença heterogênea com diferentes processos patológicos subjacentes <sup>1</sup>. Reconhecidos conjuntos de características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas são muitas vezes chamados de “fenótipos de asma”. Muitos fenótipos têm sido identificados <sup>4-6</sup> e os mais comuns são:

- Asma alérgica: esse é o fenótipo mais facilmente reconhecido. Tem início, geralmente, na infância e é associado ao histórico familiar de doenças alérgicas como eczema, rinite alérgica ou alergia de medicamentos e alimentos. O escarro induzido desses pacientes antes do tratamento, na maioria dos casos, revela inflamação eosinofílica das vias aéreas. Pacientes com esse fenótipo de asma frequentemente têm uma boa resposta ao tratamento com corticoesteróides inalatórios.

- Asma não alérgica: O perfil celular do escarro desses pacientes pode ser neutrofílico, eosinofílico ou com poucas células inflamatórias. Pacientes com asma não alérgica, geralmente, não tem boa resposta ao corticoesteróide inalatório.

- Asma de início tardio: alguns adultos, principalmente mulheres, apresentam asma na primeira parte da sua vida adulta. Esses pacientes tendem a ser não alérgicos, e, geralmente, requerem altas doses de corticoesteróides inalatórios ou são relativamente refratários ao tratamento com essa medicação.

- Asma com limitação fixa das vias aéreas: alguns pacientes com asma por período prolongado desenvolvem limitação fixa das vias aéreas que podem ser consequente ao remodelamento da parede da via aérea.

- Asma com obesidade: pacientes obesos com asma têm sintomas respiratórios mais proeminentes e pouca inflamação eosinofílica das vias aéreas.

Como tanto a obesidade quanto a asma são caracterizadas pela presença de inflamação sistêmica crônica e a prevalência dessas duas desordens tem aumentado nos últimos anos, surgiu-se a hipótese de que uma poderia ser fator de risco para o

desenvolvimento da outra e que a sua associação originaria um fenótipo de “asma-obesidade”, que se caracteriza por maior expressão de sintomas e necessidade de doses mais elevadas de corticoesteróides <sup>5,7</sup>.

## 1.2 Obesidade

A obesidade é uma condição de inflamação sistêmica crônica de baixo grau consequente à produção de mediadores inflamatórios a partir do tecido adiposo <sup>8</sup>, definida por um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup> <sup>9</sup>. Essa desordem é caracterizada por um balanço energético positivo associado a um aumento de tecido adiposo, podendo ser resultante de fatores genéticos, ambientais e/ou comportamentais <sup>10</sup>. A obesidade constitui um grave e crescente problema de saúde pública <sup>11</sup>, sendo que a prevalência mundial da doença tem aumentado nos últimos anos e mais que dobrou entre os períodos de 1980 e 2014 <sup>12</sup>. Em 2014, 1,9 bilhões de adultos (39% da população mundial) estavam em sobrepeso e desses mais de 600 milhões eram obesos, o que corresponde a 13% da população adulta (11% dos homens e 15% das mulheres) <sup>12</sup>.

Assim como a asma, a obesidade também promove efeitos no sistema respiratório. O efeito mais consistente do excesso de peso é a redução da capacidade residual funcional (CRF) <sup>13</sup>. A CRF representa o ponto de equilíbrio das retrações elásticas entre o pulmão e a parede torácica <sup>14</sup> e a sua diminuição ocorre como consequência do excesso de gordura torácica e abdominal, redução do movimento do diafragma e mudanças nas propriedades elásticas da parede torácica <sup>15,16</sup>. Dessa forma, a respiração em baixos volumes pulmonares, comum nos indivíduos obesos, pode sobrecarregar o músculo liso das vias aéreas <sup>17</sup>, promovendo alterações no seu calibre ao



longo do ciclo respiratório, como, por exemplo, adaptação plástica do comprimento do músculo <sup>18</sup>, com aumento da resistência ao fluxo aéreo <sup>19</sup>.

### 1.3 Asma e obesidade

Tanto a obesidade quanto a asma são caracterizadas pela inflamação crônica sistêmica, que pode aumentar a susceptibilidade à obstrução das vias aéreas e hiper-responsividade brônquica <sup>20</sup>. O risco relativo do desenvolvimento de asma em indivíduos obesos, independentemente de alergia pré-existente, varia de 1,0 a 3,0, sendo que o risco aumenta conforme há piora da severidade da obesidade <sup>21,22</sup>. Apesar da associação entre a obesidade e a asma ser conhecida, os mecanismos que explicam essa relação não são totalmente compreendidos. Etiologias comuns (disposição genética), fatores predisponentes (atividade física e dieta), inflamação crônica sistêmica, comorbidades e mudanças mecânicas no sistema respiratório parecem contribuir para a associação entre a asma e a obesidade <sup>23,24,25</sup>.

Evidências recentes sugerem que a associação entre a asma e a obesidade ocorre por dois fenótipos asma-obesidade: um caracterizado por asma de início precoce, alérgica e agravada pela obesidade e outro representado por asma não alérgica de início tardio, mais frequente em mulheres, associada com inflamação neutrofílica <sup>26</sup>. Existem três explicações para justificar a associação dessas duas comorbidades <sup>26</sup>:

1) mudanças no estilo de vida e no ambiente que levam ao aumento da obesidade, sobretudo pela adoção do sedentarismo, em indivíduos asmáticos <sup>26</sup>;

2) inflamação impulsionada por citocinas relacionadas à obesidade que induzem a inflamação das vias aéreas <sup>26</sup>;

3) efeitos mecânicos da obesidade com redução do volume pulmonar e aumento da rigidez do músculo liso <sup>27</sup> causados excesso de gordura abdominal e torácica, que

promovem aumento da limitação do fluxo expiratório durante a respiração corrente (LFEt), podendo resultar na hiperinflação dinâmico (HD) <sup>28</sup>.

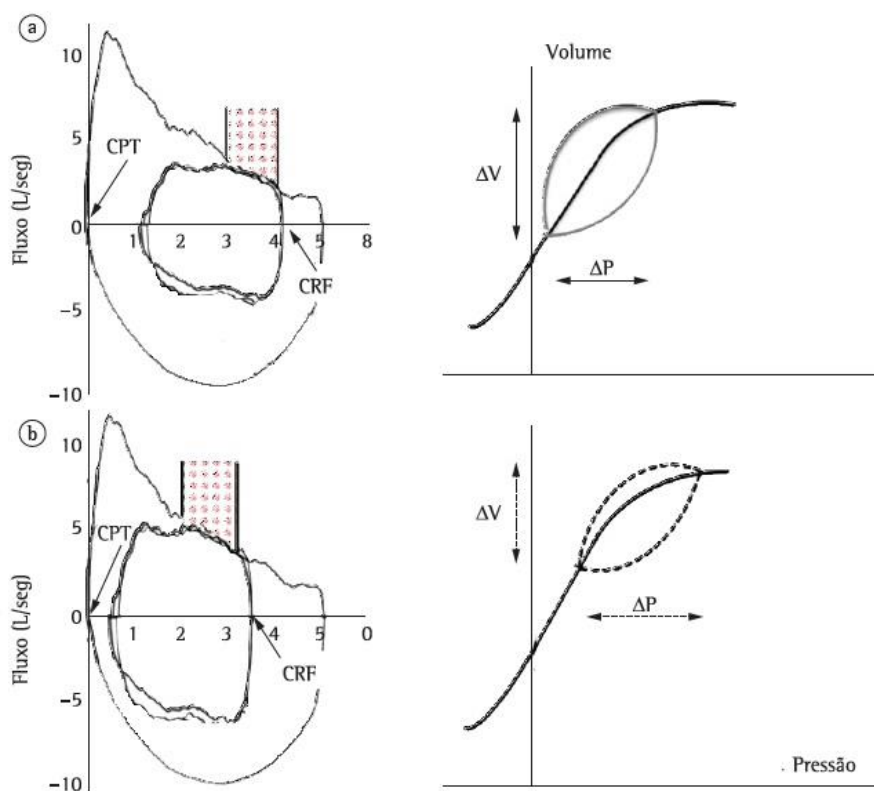
#### **1.4 Hiperinsuflação pulmonar**

Hiperinflação dinâmica refere-se ao aumento variável e temporário do volume pulmonar expiratório final (do inglês, EELV) acima do seu valor basal <sup>29</sup>. Em indivíduos asmáticos, a hiperinsuflação é decorrente da limitação ao fluxo expiratório frente ao aumento da demanda ventilatória, com consequente aumento do volume pulmonar expiratório final <sup>30</sup>.

Em condições com menor demanda ventilatória (repouso e esforços leves a moderados), os indivíduos que apresentam LFEt desenvolvem HD, representada pelo deslocamento do ELLV em direção à capacidade pulmonar total (CPT), permitindo um aumento do fluxo expiratório e do volume corrente ( $V_T$ ) mesmo sem amplas variações da pressão pleural (porção linear da curva pressão volume) (Figura 1A). Entretanto, em situações de esforços moderados a intensos, a demanda ventilatória aumenta e, mesmo que ocorra maior variação da pressão pleural, a elevação do  $V_T$  fica limitada, pois os volumes pulmonares operantes ficam, progressivamente, mais próximos da CPT, na região superior da curva pressão volume, onde a complacência do sistema respiratório é menor, o que determina o aumento do trabalho ventilatório (Figura 1B) <sup>31</sup>.

Essa situação é agravada, durante o exercício físico, pelo aumento da produção de lactato dos músculos descondicionados, com aumento da produção do dióxido de carbono a partir do tampão bicarbonato, que, por sua vez, eleva a frequência respiratória na tentativa de aumentar o volume minuto, o que reduz ainda mais o tempo disponível para eliminação do volume de ar previamente inalado, causando progressiva HD <sup>32</sup>. A HD está associada com sintomas como dispneia, declínio no desempenho do exercício e

redução na qualidade de vida <sup>33,34</sup> e também tem sido descrita em obesos sem doença pulmonar <sup>35</sup>, com provável surgimento pela combinação da lenta constante de tempo para o esvaziamento pulmonar e aumento da frequência respiratória conforme ocorre a progressão do exercício.



**Figura 1-** Curvas pressão volume no paciente com limitação ao fluxo expiratório nas condições A. Com baixa demanda ventilatória ao esforço; B. Em alta demanda ventilatória com desenvolvimento de HD (adaptado de Albuquerque e Baldi <sup>31</sup>).

### 1.5 Limitação do exercício físico na asma e na obesidade

Indivíduos asmáticos, mesmo quando assintomáticos e com asma leve, podem apresentar capacidade de exercício reduzida <sup>36-41</sup>. No entanto, não está claro se esta redução deve ser atribuída à limitação cardiorrespiratória ou ao descondicionamento muscular periférico <sup>30</sup>. Nesse sentido, o teste de esforço cardiopulmonar tem sido cada vez mais utilizado em ambientes clínicos para a avaliação diagnóstica da dispnéia aos

esforços e da intolerância ao exercício, sendo um valioso instrumento para identificação dos mecanismos de limitação ao exercício <sup>42</sup>.

Embora muitos fatores possam desencadear a dispneia em asmáticos, o exercício é uma das causas mais prevalentes e induz o aumento na resistência das vias aéreas em 50-90% dos pacientes <sup>43</sup>. O medo de “sentir falta de ar”, muitas vezes, faz com que os pacientes com asma evitem o exercício físico, levando a um estilo de vida sedentário, problemas psicológicos e posturais, bem como uma piora na qualidade de vida <sup>44,45,46</sup>. A diminuição da atividade física promove redução no transporte mucociliar, a partir da diminuição da estimulação epitelial, causando excesso de muco e edema das vias respiratórias <sup>47</sup>. Além disso, a diminuição da respiração profunda e da frequência dos suspiros durante a inatividade física pode promover o aumento da contração da musculatura lisa e conseqüentemente o agravamento dos sintomas de asma <sup>48</sup>.

A hiperinsuflação dinâmica e a limitação ao fluxo expiratório estão presentes na maioria dos pacientes asmáticos, promovendo redução na capacidade de exercício e presença de dispneia <sup>30</sup>. Outros fatores como alteração da função muscular periférica também podem estar presentes nesta população. Villa et al. <sup>49</sup> relataram que crianças com asma persistente grave apresentaram redução da potência aeróbia máxima e de *endurance* muscular de quadríceps. Entre adolescentes asmáticos também foi observado redução no desempenho físico e maior fadiga de membros inferiores em comparação aos controles saudáveis <sup>50</sup>. Além das limitações ventilatória e periférica, Clark e Cochrane <sup>51</sup> sugerem ainda que a limitação cardíaca pode ser responsável pela redução da tolerância ao exercício físico em pacientes asmáticos, já que a redução do pulso de oxigênio associado a um reduzido consumo máximo de oxigênio foi significativamente menor nessa população.

A obesidade também é um importante fator limitante do esforço físico e resulta na diminuição da capacidade cardiorrespiratória <sup>52</sup>. Indivíduos obesos têm maior risco de sintomas respiratórios, especialmente durante o exercício <sup>53,54</sup>, sendo que o excesso de peso tem sido associado à redução na respiração profunda <sup>55</sup>, dispneia, aumento da sibilância <sup>56</sup> e a elevação da liberação de mediadores inflamatórios <sup>57</sup>. Além disso, a baixa capacidade oxidativa do músculo esquelético também pode ser um dos responsáveis pela intolerância ao exercício físico. Os músculos esqueléticos dos obesos são caracterizados por possuírem elevada proporção de fibras musculares glicolíticas rápidas do tipo II e baixa parcela de fibras musculares oxidativas do tipo I <sup>58</sup>, assim, fraqueza muscular periférica pode promover prejuízo na capacidade funcional dos indivíduos com excesso de peso <sup>59</sup>.

### **1.6 Hipótese**

Apesar da hiperinsuflação dinâmica, conseqüente à limitação ao fluxo expiratório, ser um achado frequente em pacientes asmáticos e em indivíduos obesos, se desconhece, até o presente momento, a ocorrência da HD e da LFEt induzidos pelo exercício em asmáticos obesos. Também não é conhecido se a hiperinsuflação dinâmica está associada com a diminuição da tolerância ao exercício nessa população. Visto que, pacientes asmáticos apresentam redução da capacidade de exercício decorrente da hiperinsuflação dinâmica e que pessoas obesas possuem maior limitação ao fluxo expiratório pela ventilação em baixos volumes pulmonares, a hipótese do nosso estudo é que os asmáticos obesos apresentam elevada ocorrência de HD e que esse é o principal fator associado à intolerância ao exercício físico em asmáticos obesos.

## 2. *Objetivos*

## **2.1 Objetivo primário**

- Verificar os fatores associados à limitação do exercício físico em pacientes obesos com asma persistente moderada e grave.

## **2.2 Objetivos secundários**

- Comparar a frequência e a intensidade de hiperinsuflação dinâmica em asmáticos obesos e não obesos.
- Comparar a resposta cardiopulmonar e a função muscular periférica em asmáticos obesos e não obesos.

### 3. *Métodos*



### 3.1 Casuística

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-CAPPesq (protocolo 07137512.9.0000.0068) e, após serem informados sobre o estudo, os pacientes deram seu consentimento por escrito.

Pacientes ambulatoriais com asma persistente moderada a grave <sup>60</sup>, do gênero feminino, com idade entre 30 e 60 anos, IMC entre 35 kg/m<sup>2</sup> - 39,9 kg/m<sup>2</sup> (obesidade grau II) e entre 18,5 kg/m<sup>2</sup> - 29,9 kg/m<sup>2</sup> (não obesos) <sup>61</sup> e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) pré broncodilatador  $\geq$  60% do predito foram recrutados no serviço de Pneumologia da FMUSP. Os pacientes estavam sob tratamento médico-ambulatorial há, pelo menos, seis meses, com quadro clínico estável por, pelo menos, 30 dias (sem hospitalização, visitas a serviços de emergência ou mudanças de medicação), em uso de terapia medicamentosa otimizada para asma <sup>60</sup>, e eram fisicamente inativos (menos de 60 minutos de atividade física estruturada por semana) <sup>62</sup> há, pelo menos, seis meses.

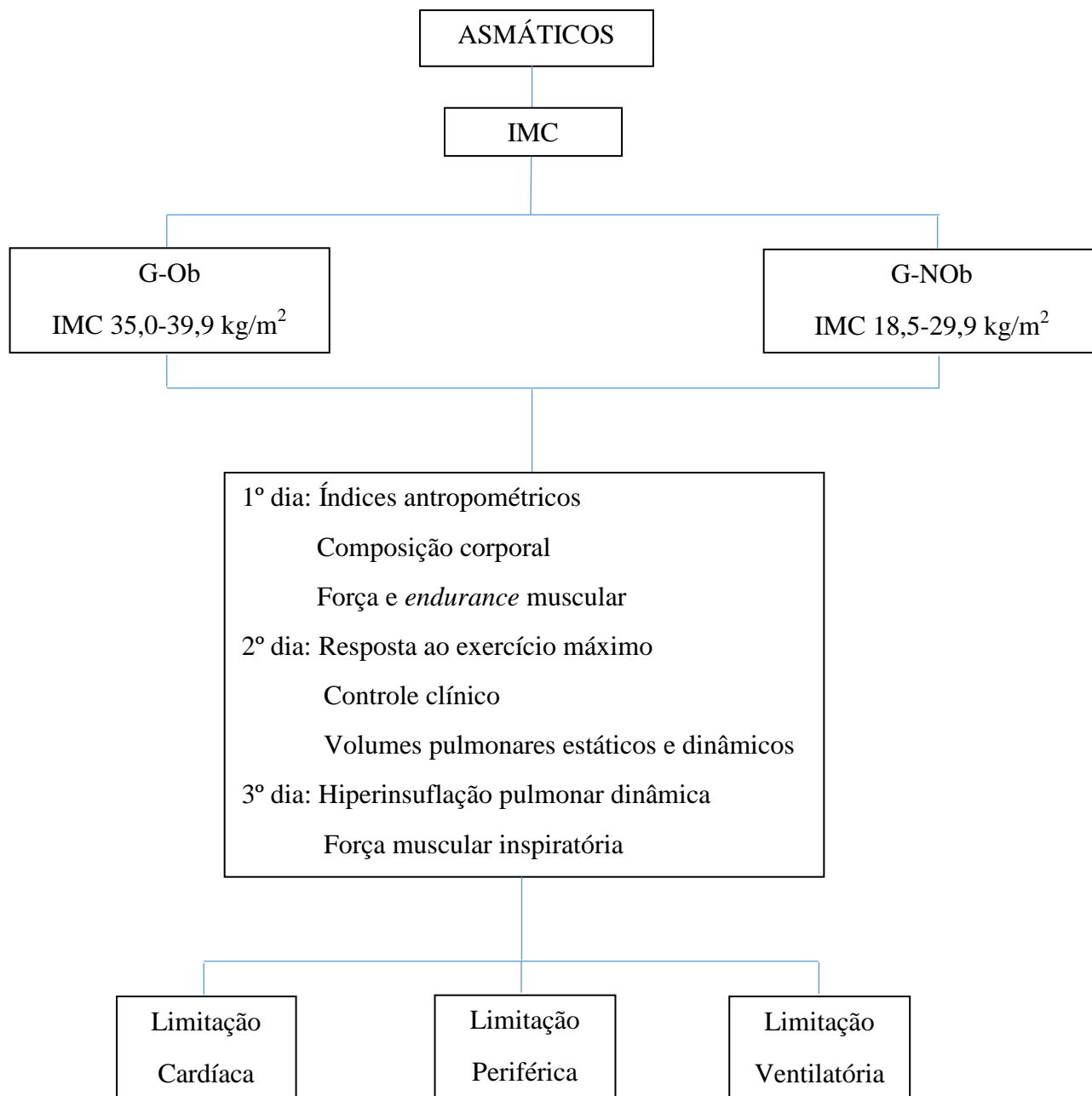
Concomitantemente, foram adotados como critérios de exclusão: tabagista ou ex-tabagista ( $\geq$  10 maços/ano), presença de outra doença pulmonar crônica e cardiopatia, doença osteomuscular que pudesse interferir na realização das avaliações, diagnóstico de câncer nos últimos cinco anos, participação em protocolo de reabilitação pulmonar, hipertensão arterial descontrolada, diabetes não tratada, uso de pressão positiva contínua das vias aéreas noturno, gravidez nos últimos seis meses, problemas psiquiátricos e dificuldade de compreensão dos questionários utilizados.

### 3.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, no qual foi realizada, inicialmente, a triagem dos pacientes baseada nos critérios de inclusão e exclusão do estudo, além da avaliação do IMC e preenchimento de questionário referente aos dados pessoais, doenças prévias, início de sintomas e de tratamento médico, tipo e dosagem de fármacos utilizados e exacerbações nos 12 meses anteriores (Anexo A). Aqueles que preencheram os critérios de inclusão e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, foram divididos em dois grupos, de acordo com a classificação do IMC. Os pacientes foram divididos em asmáticos obesos (G-Ob; IMC entre 35 kg/m<sup>2</sup> e 39,9 kg/m<sup>2</sup>; obesidade grau II) e asmáticos não obesos (G-NOB; IMC entre 18,5 kg/m<sup>2</sup> e 29,9 kg/m<sup>2</sup>).

Os pacientes foram avaliados em três dias não consecutivos, conforme demonstrado na Figura 2. Na primeira visita, os pacientes foram avaliados quanto aos índices antropométricos (peso, altura, IMC, circunferência da cintura, quadril e relação cintura-quadril), composição corporal (% de massa gorda e magra), força e *endurance* muscular de quadríceps. Na segunda visita, foi realizada a avaliação da potência aeróbia e das respostas cardíaca, pulmonar e periférica ao teste cardiopulmonar de esforço máximo (TCPE). Nesse mesmo dia, foi avaliado o controle da asma (“*Asthma Control Questionnaire*”- Anexo B) e os volumes pulmonares estáticos e dinâmicos por meio da prova de função pulmonar. Na terceira visita, os pacientes foram submetidos ao teste de exercício de carga constante (75% da carga máxima obtida com o teste de cardiopulmonar de esforço máximo) para avaliação da hiperinsuflação pulmonar dinâmica e limitação ao fluxo expiratório durante o exercício físico. Neste último dia, também foi avaliada a força muscular inspiratória antes e após o teste de exercício de carga constante. Para amenizar o absenteísmo, os pacientes foram subsidiados com

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



**Figura 2-** Desenho experimental do estudo.

**Legenda.** IMC= Índice de massa corporal; G-Ob= grupo de asmáticos obesos; G-NOB= grupo de asmáticos não obesos.

### **3.3 Métodos de avaliação**

#### **3.3.1 Potência aeróbia e resposta ao teste cardiopulmonar de esforço máximo**

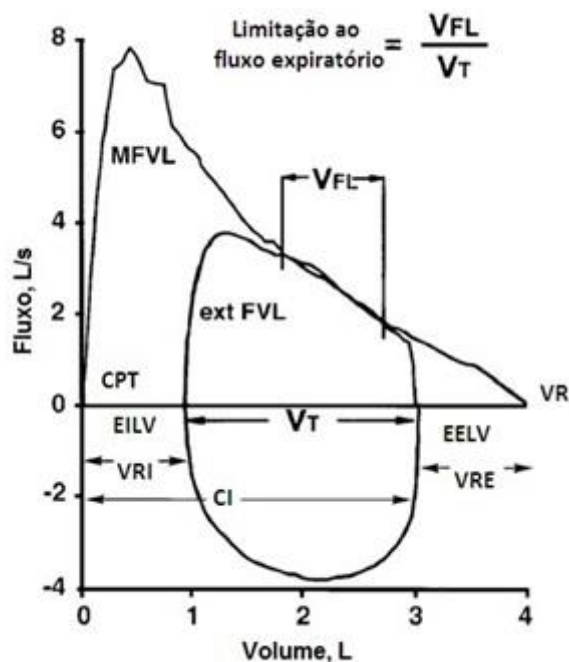
Todos os pacientes do estudo foram submetidos a um teste cardiopulmonar de esforço máximo, realizado num cicloergômetro elétrico (Corival, Lode BV; Medical Technology, GN, NL) ligado a um computador digital conectado a um sistema (CardioO2 System; CPX MedGraphics Corporation-MGC, MN, USA), que é composto por um módulo de fluxo (Flow Module CE), e por um microcomputador, que capta os sinais provenientes do cicloergômetro. A calibração do módulo de análise dos gases foi realizada antes de cada teste. Acoplado ao sistema, havia um eletrocardiograma de 12 derivações (Cradio Perfect PC-Based 12 Lead ECG, Welch Allyn, NY, 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 frequência cardíaca (FC) > 90% da FC<sub>máx</sub> e/ou coeficiente respiratório (RER)  $\geq 1,10$ <sup>63</sup>, seguindo os critérios de interrupção<sup>64</sup>, conforme as diretrizes recomendadas pela American Thoracic Society e American College of Chest Physicians (ATS/ACCP)<sup>65</sup>.

A percepção subjetiva de esforço referente à dispneia e o desconforto dos membros inferiores (Borg modificada)<sup>66</sup> e a pressão arterial sanguínea foram avaliadas no repouso, a cada 2 minutos durante o teste e na recuperação, enquanto a saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), avaliada por oximetria de pulso (Onyx, modelo 9500; Nonin, Plymouth, MN, USA) e a eletrocardiografia foram monitorados continuamente durante o teste.

As seguintes variáveis foram registradas respiração-a-respiração e expressos como a média dos últimos 15 segundos de descanso em cada minuto durante o exercício e ao final do teste: consumo máximo de oxigênio ( $\text{VO}_2$  máx), ventilação minuto (VE), produção de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ), RER,  $V_t$ , FC máx e pulso de oxigênio ( $\text{VO}_2/\text{FC}$ ). Os valores previstos para TCPE foram obtidos a partir da população brasileira <sup>67</sup>.

### **3.3.2 Hiperinsuflação dinâmica e limitação ao fluxo expiratório**

Para anular o efeito de aquecimento das vias aéreas, obtido com o teste de esforço máximo incremental, que funciona como “efeito preventivo” de broncoespasmo induzido pelo exercício, um teste de carga constante foi realizado para identificar a HD em uma intensidade de 75% da carga obtida no TCPE <sup>68</sup>. Essa carga foi aumentada subitamente (2 minutos) e os pacientes foram encorajados a realizar o teste até a exaustão. Eles também foram orientados a realizar medidas de capacidade inspiratória (CI) a cada 2 minutos (do repouso ao pico do exercício) para quantificar a HD. Assumindo que CPT permanece constante durante o exercício, variações na CI de, pelo menos, 10% foram utilizadas para definir a HD <sup>69</sup>. O grau de LFEt foi determinado e expresso como porcentagem do volume corrente ( $\%V_T$ ) (obtido a partir das curvas fluxo-volume durante o exercício) igual ou superior ao limite expiratório da curva fluxo-volume, pelo método de plotagem <sup>70</sup>, conforme demonstrado na Figura 3. Antes e após o teste de carga constante, a força muscular inspiratória ( $P_{I\text{máx}}$ ) foi avaliada usando o manovacuômetro (MVD300, GlobalMed, RS, BR). Todas as manobras foram iniciadas a partir do volume residual e foram conduzidas na posição sentada. Um mínimo de cinco manobras com intervalo de 30 segundos foram realizadas, com variabilidade ente as três melhores medidas de menos de 5% ou menor que 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  <sup>71</sup>.



**Figura 3-** Definição de limitação ao fluxo expiratório. A curva fluxo-volume obtida durante o exercício (extFVL) é alinhada a curva fluxo-volume máxima (MFVL). A porcentagem do volume corrente (VFL) que encontra ou excede a MFVL é utilizada para estimar o grau de limitação ao fluxo expiratório.

Legenda: extFVL= curva fluxo-volume durante o exercício, MFVL= curva fluxo-volume máxima; VFL= porcentagem do volume corrente que ultrapassa ou sobrepõe a curva máxima; CPT= capacidade pulmonar total;  $V_t$ = volume corrente; VR= volume residual; EILV= do inglês, volume pulmonar inspiratório final; EELV= do inglês, volume pulmonar expiratório final; VRI= volume de reserva inspiratória; VRE= volume de reserva expiratória; CI= capacidade inspiratória.

### 3.3.3 Força muscular de quadríceps

A força muscular de quadríceps foi avaliada no membro inferior dominante utilizando uma célula de carga (EMG 230C, EMGSystem, SP, BR). A força foi avaliada pelo pico de força da contração isométrica quantificada por meio da contração voluntária máxima (CVM) obtida com o paciente sentado, sendo solicitada a extensão do joelho com posição inicial de 90° de flexão. O valor máximo foi obtido a partir de 3 CVM com variação <10% entre eles, sendo permitido um período de repouso de 60 segundos entre cada teste, como previamente descrito<sup>72</sup>. Os valores previstos para força

muscular foram calculados a partir de modelos preditivos de regressão baseados na idade, peso e altura, como previamente proposto <sup>73</sup>.

### **3.3.4 *Endurance* muscular de quadríceps**

Foi realizado de maneira semelhante a executada pelo nosso grupo em crianças asmáticas <sup>49</sup> por meio de repetidas contrações musculares de quadríceps com o membro inferior dominante, partindo de 90° de flexão para extensão de joelho, com os indivíduos em posição sentada, utilizando-se uma carga de 50% da força máxima obtida com o teste anterior. A tarefa foi interrompida quando o indivíduo não foi capaz de atingir uma contração promovendo movimento completo do membro avaliado ou optaram por parar voluntariamente.

### **3.3.5 Função pulmonar Completa**

A espirometria e a plestismografia foram realizadas utilizando um pletismógrafo calibrado de corpo todo (Medical Graphics Corporation, MN, USA), incluindo as avaliações dos volumes e capacidades pulmonares estáticos (CRF, volume de reserva expiratório [VRE], volume residual [VR], CI e CPT) e dinâmicos (VEF<sub>1</sub>, capacidade vital forçada [CVF], VEF<sub>1</sub>/CVF) assim como da resposta ao broncodilatador e da ventilação voluntária máxima (VVM), de acordo com as recomendações da American Thoracic Society e European Respiratory Society (ATS/ERS) <sup>74,75</sup>. Os valores previstos foram obtidos a partir dos valores brasileiros estáticos de Neder et al. <sup>76</sup> e da espirometria de Pereira et al. <sup>77</sup>.

### 3.3.6 Dados antropométricos e composição corporal

O IMC foi obtido dividindo-se a massa corporal em quilogramas pela estatura em metros ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). A estatura e a massa corporal foram avaliados seguindo a padronização proposta por Gordon et al. <sup>78</sup>. Para avaliação das circunferências da cintura e do quadril foi utilizada uma fita métrica inextensível, conforme protocolo padronizado <sup>79</sup>. A composição corporal foi estimada por meio da bioimpedância como proposto por Lukaski et al. <sup>80</sup> e os pacientes foram orientados a urinar pelo menos 30 minutos antes do exame, não consumir alimentos e bebidas nas últimas 4 horas antes da avaliação, não ingerir álcool nas 48 horas que antecedem o exame, assim como evitar o consumo excessivo de chás e café na véspera e não estar no período menstrual.

### 3.3.7 Controle clínico da asma

Para avaliação do controle clínico da asma, foi utilizado o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ). O ACQ, validado para a língua portuguesa <sup>81</sup> e com propriedade de mensuração para uso clínico e prático <sup>82</sup> possui cinco questões relacionadas aos sintomas da asma (despertar noturno, 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 ( $\text{VEF}_1$  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 <sup>83</sup>.



### 3.3.8 Percepção subjetiva do esforço

Foi avaliada ao repouso, a cada 2 minutos durante o TCPE e o teste de exercício com carga constante e ao final dos testes. Os indivíduos classificaram a intensidade da dispnéia e do cansaço das pernas usando a escala de Borg modificada<sup>66</sup>, que varia de 0 (menor esforço) a 10 (maior esforço).

### 3.4 Análise estatística

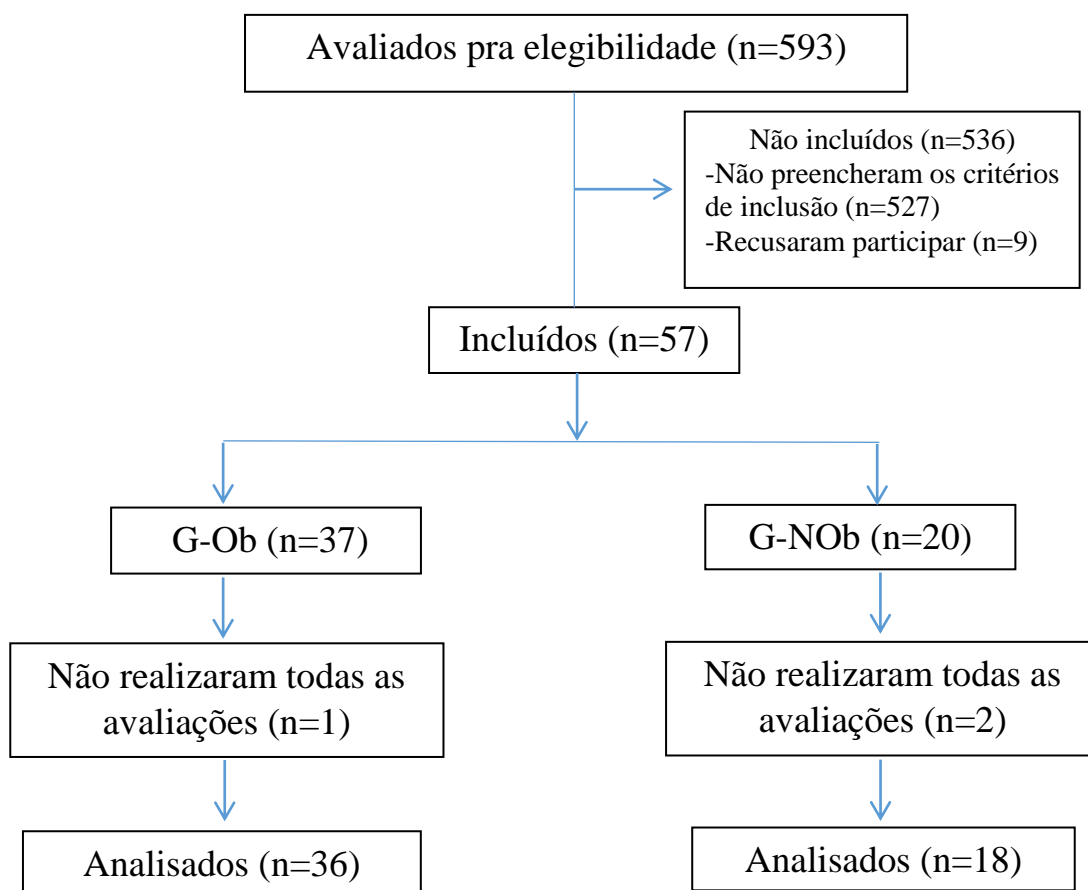
Como na literatura não há descrição prévia de HD em asmáticos obesos, o tamanho amostral de 34 sujeitos, pra detectar erro  $\alpha$  de 0,05 e um poder de 80%, foi calculado baseado em estudos que avaliaram a HD (redução na CI) em obesos não asmáticos<sup>35</sup> ( $0,52 \pm 0,41L$ ; 22 sujeitos) e em asmáticos não obesos<sup>30</sup> ( $0,46 \pm 0,45L$ ; 34 sujeitos). A normalidade dos testes foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram apresentados como média (dados paramétricos), mediana (dados não paramétricos) (intervalo de confiança 25-75%) ou porcentagem. A comparação entre os dados categóricos foi realizada pelo teste qui-quadrado e entre os dados numéricos pelo Teste-t de Student e pelo teste de Mann-Whitney, dependendo da normalidade dos dados. Os testes de Pearson e Sperman foram utilizados para avaliar a correlação entre as variáveis de limitação ao exercício físico. A regressão *forward stepwise* foi usada para verificar a associação entre a tolerância ao exercício físico e as variáveis de limitação cardíaca, periférica e ventilatória. O nível de significância foi ajustado para 5% ( $p \leq 0,05$ ) para todos os testes e o programa Sigmastat 3.5 (Systat Software Inc.; IL, USA) foi utilizado para as análises estatísticas.

## *4. Resultados*

Foram triados 599 asmáticos, sendo que 57 (9,5%) preencheram os critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo. Dentre os pacientes triados, 542 (90,5%) não foram incluídos: 533 por apresentarem critério de exclusão e 9 por não aceitarem participar do estudo. Os pacientes foram excluídos pelos seguintes motivos: 199 por apresentarem IMC diferente do adotado como critério de inclusão, 153 por terem idade > 60 anos, 100 por serem do gênero masculino, 23 por apresentarem  $VEF_1 < 60\%$ , 21 por indisponibilidade de tempo/locomoção, 8 por doenças reumatológicas, 7 por apresentarem cardiopatia, 7 por fazerem uso crônico de corticoide, 7 por serem gestantes, 5 por possuírem outras doenças pulmonares, 2 por ter realizado cirurgia bariátrica e 1 por possuir déficit visual. Após a triagem, os pacientes foram submetidos às avaliações e três pacientes não realizaram todos os exames devido à desistência na participação do estudo e foram então excluídos. Assim, o grupo de asmáticos obesos (G-Ob) foi composto por 36 pacientes e o grupo de asmáticos não obesos (G-NOB) por 18, totalizando 54 pacientes avaliados (Figura 4).

Os dados antropométricos, clínicos e de função pulmonar de ambos os grupos estão apresentados na Tabela 1. Os asmáticos do G-Ob e G-NOB foram semelhantes quanto à idade e altura ( $p > 0,05$ ). No entanto, como esperado, o IMC, as massas magra e gorda e o índice cintura quadril foram significativamente maiores nos obesos quando comparado aos não obesos. Todos os asmáticos obesos tiveram distribuição central da gordura corporal, com circunferência de cintura > 88 cm e relação cintura-quadril > 0,8. Os asmáticos obesos também apresentaram prescrição de maior dosagem de corticoesteróides inalatórios e de beta agonista de longa duração ( $p < 0,05$ ). A média do ACQ em asmáticos obesos foi considerada como “asma não controlada” enquanto que

nos não asmáticos foi considerada como “asma parcialmente controlada”, mas sem diferença estatística entre os grupos ( $p>0,05$ ). Em relação à função pulmonar, os asmáticos obesos apresentaram menor CVF em litros e VRE tanto em litros quanto em porcentagem do predito. Além disso, esse grupo apresentou menor obstrução das vias aéreas (com maior  $VEF_1/CVF$ ) comparada aos asmáticos não obesos ( $p<0,05$ ). Não houve diferença significativa nas demais variáveis de espirometria e pletismografia e ambos os grupos apresentaram respostas positiva ao broncodilatador ( $p>0,05$ ) (Tabela 1).



**Figura 4-** Fluxograma dos participantes do estudo.

**Tabela 1-** Dados antropométricos, clínicos e de função pulmonar de asmáticos obesos e não obesos

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>G-Ob (n=36)</b>	<b>G-NOB (n=18)</b>
<b>Antropométricas</b>		
Idade, anos	47,5 (41,5-53,0)	47,1 (44,0-55,0)
Altura, m	1,54 (1,50-1,58)	1,56 (1,51-1,60)
Peso, kg	90,4 (85,7-97,3)*	59,2 (55,3-64,4)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	37,9 (35,8-40,0)*	24,5 (22,3-26,6)
Massa magra, kg	51,4 (47,7-55,2)*	39,8 (36,6-43,6)
, %	57,6 (56-59,6)*	66,9 (64-71,8)
Massa gorda, kg	38,9 (34,7-43,2)*	19,6 (16,1-22,3)
, %	42,4 (40,5-44,0) *	33,1 (28,2-36,0)
Circunferência de cintura, cm	111,1 (107,0-118,0)	78,6 (75,0-83,0)
Relação cintura-quadril	0,92 (0,87-0,96)*	0,81 (0,76-0,87)
<b>Medicação</b>		
Corticoesteróide inalatório, µcg.dia	1200 (800-1200)*	800 (800-800)
β agonista de ação prolongada, µcg.dia	36 (24-36)*	24 (24-24)
<b>ACQ-7, escore</b>	1,88 (1,25-2,42)	1,42 (0,71-2,00)
<b>Função Pulmonar</b>		
VEF <sub>1</sub> , L	2,04 (1,76-2,22)	2,11 (1,98-2,27)
, %	80,2 (69,7-88,7)	83,4 (70,0-88,3)
CVF, L	2,77 (2,48-3,10)*	3,15 (2,68-3,70)
, %	90,8 (81,5-97,7)	100,7 (86,4-100,9)
VEF <sub>1</sub> /CVF	73,2 (64,5-79,5)*	68,3 (61,0-74,0)
VRE, L	0,32 (0,18-0,43)*	0,74 (0,34-1,17)
, %	27,0 (17,5-40,5)*	62,2 (29,0-103,0)
CPT, L	4,68 (4,50-5,23)	5,19 (4,73-5,71)
, %	110,3 (103,3-120,9)	116,3 (108,5-119,2))
VR/CPT	41,4 (33,2-46,0)	39,5 (34,0-45,0)
Resposta ao BD, %	18,7 (14,3-27,0)	16,9 (9,7-22,3)

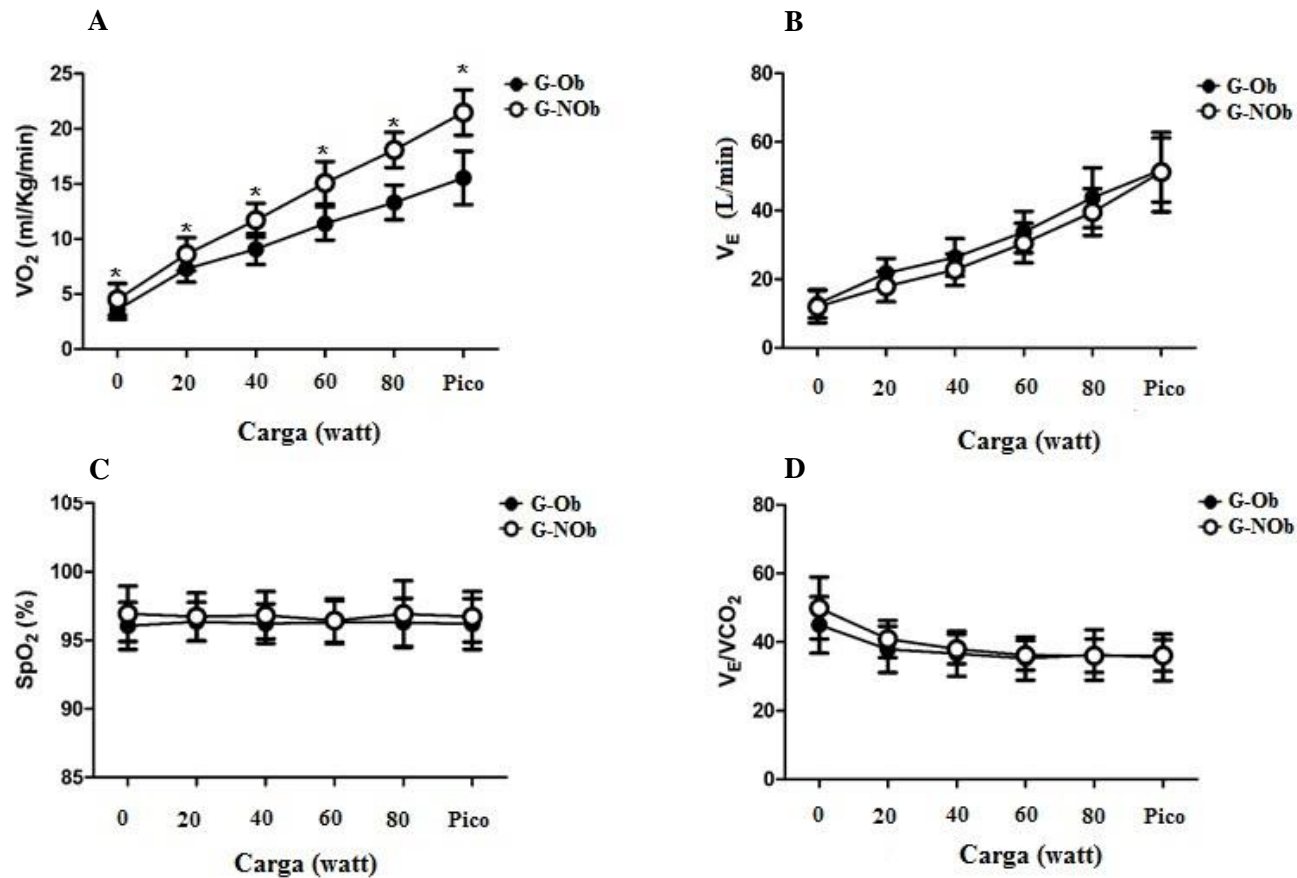
Legenda: Os dados estão apresentados em média e mediana (percentil 25-75%). IMC = índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub>=volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada; VRE= volume de reserva expiratória; CPT = capacidade pulmonar total; VR = volume residual; BD= broncodilatador; \* p<0,05 em comparação ao G-NOB (teste T / Mann Whitney).

Os dados do teste cardiopulmonar de esforço máximo e função muscular de quadríceps estão demonstrados na Tabela 2. Comparado com os asmáticos não obesos, os pacientes do G-Ob apresentaram menor  $VO_2$  pico tanto corrigido pelo peso corporal quanto em porcentagem do predito e menor pulso de oxigênio em porcentagem do predito ( $p < 0,05$ ). Esse grupo também mostrou menor  $VO_{2\text{máx}}$  corrigido pelo peso corporal durante a progressão de todo o teste (Figura 5A;  $p < 0,05$ ). Interessantemente, os asmáticos obesos demonstraram menor força muscular de quadríceps em porcentagem do predito (Tabela 2;  $p < 0,05$ ). Por outro lado, não houve diferença nos demais parâmetros durante o TCPE (Figuras 5B-5D; Tabela 2) e ambos os grupos apresentaram valores similares de Borg para dispneia e desconforto de membros inferiores no pico do exercício ( $p > 0,05$ ). No final do TCPE, 12 pacientes pararam o teste por dispneia, 23 por desconforto de membros inferiores e 1 pela combinação dos dois sintomas no G-Ob. Similarmente, no G-NOB 6 pacientes interromperam o exame por dispneia e 12 por desconforto de membros inferiores.

**Tabela 2-** Dados do teste cardiopulmonar de esforço máximo e função muscular de quadríceps dos asmáticos obesos e não obesos

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>G-Ob (n=36)</b>	<b>G-NOB (n=18)</b>
<b>TCPE</b>		
VO <sub>2</sub> pico, L/min	1,39 (1,24-1,52)*	1,20 (1,04-1,37)
, ml/ kg/min	15,5 (14,3-16,4)*	20,3 (16-23,3)
, %	79,9 (73,3-87,3) *	88,8 (79,2-101,9)
Carga, watts	90,8 (77,0-102,5)	90,5 (71,0-96,0)
, %	75,8 (65,0-82,0)	73,8 (60,0-79,0)
RER	1,10 (1,04-1,14)	1,12 (1,06-1,20)
VE, L/min	51,8 (43,8-59,5)	51,2 (47,3-59,1)
VE/VVM, %	37,9 (30,5-47,3)	38,0 (30,8-47,3)
VE/VCO <sub>2</sub>	35,4 (29,3-41,7)	35,0 (32,4-38,0)
Frequência cardíaca, bpm	145,9 (137,0-154,0)	147,4 (136,0-154,7)
, %	89,3 (85,2-97,3)	85,7 (80,1-90,5)
VO <sub>2</sub> /FC, %	93,2 (80,5-101,8)*	102,6 (87,8-113,0)
Borg dispnea, escore	5,0 (4,0-7,0)	4,5 (4,0-9,0)
Borg desconforto MMII, escore	7,0 (5,0-9,0)	7,0 (7,0-7,0)
<b>Função muscular quadríceps</b>		
Força muscular, kg	33,5 (28,6-37,0)*	28,7 (24,0-32,0)
, %	44,5 (38,9-58,5)*	54,1 (44,3-59,3)
<i>Endurance</i> muscular, repetições	27,0 (22,0-34,0)	29,3 (26,0-32,0)

Legenda: Os dados estão apresentados em média e mediana (percentil 25-75). VO<sub>2</sub> pico= consumo máximo de oxigênio no pico do exercício; RER= coeficiente ventilatório; VE/VVM= reserva ventilatória; VO<sub>2</sub>/FC= pulso de oxigênio; VE/VCO<sub>2</sub>= equivalente ventilatório de dióxido de carbono; VO<sub>2</sub>/FC= pulso de oxigênio; \* p<0,05 em comparação ao G-NOB (teste T / Mann Whitney).



**Figura 5-** Resposta do (A) consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2\text{máx}}$ ), (B) ventilação minuto ( $V_E$ ), (C) saturação periférica de oxigênio ( $SpO_2$ ) e (D) equivalente ventilatório do dióxido de carbono ( $V_E/VCO_2$ ) durante o teste cardiopulmonar de esforço máximo entre os asmáticos obesos (círculo fechado) e não obesos (círculo aberto).

**Legenda:**  $VO_2$  = consumo máximo de oxigênio;  $VE$  = ventilação minuto;  $VE/VCO_2$  = equivalente ventilatório de dióxido de carbono;  $SpO_2$  = saturação periférica de oxigênio; \*  $p < 0,05$  em comparação ao G-NOb (teste T / Mann Whitney).

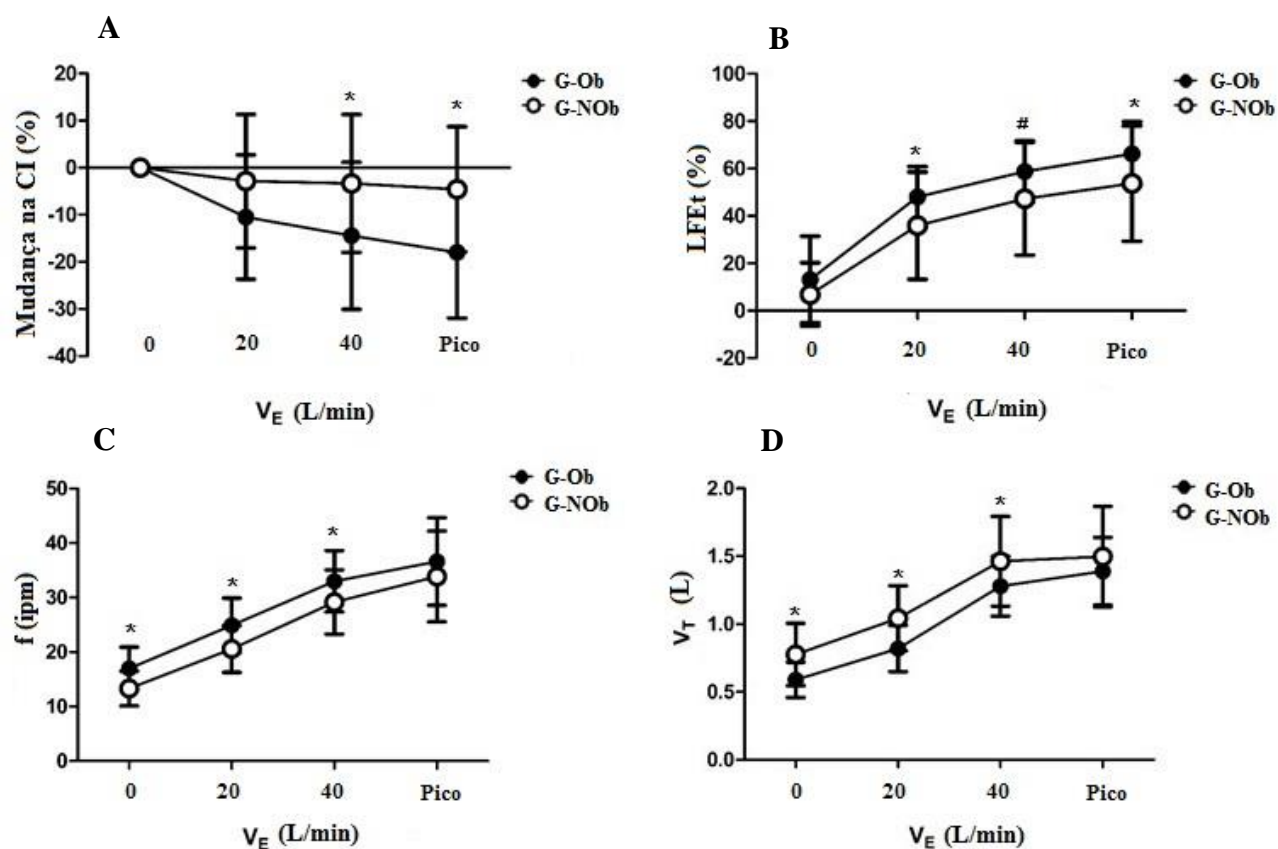


Os pacientes dos grupos G-Ob e G-NOB realizaram duração similar do teste de exercício de carga constante, aproximadamente 8 minutos ( $p>0,05$ ). No entanto, os asmáticos obesos apresentaram maior frequência de hiperinsuflação dinâmica comparado com os não obesos assim como maior redução da CI e maior limitação ao fluxo expiratório ( $p<0,05$ ; Tabela 3). O comportamento da hiperinsuflação dinâmica, da limitação ao fluxo expiratório, da frequência respiratória e do volume corrente relativos ao volume minuto estão apresentados, respectivamente, nas Figuras 6A a 6D. Uma figura demonstrativa com a representação da curva fluxo-volume durante o exercício em asmáticos obesos e não obesos está demonstrada na Figura 7. Além disso, foi observado que ambos os grupos apresentaram valores similares de dispneia e desconforto de membros inferiores, assim como redução semelhante de  $P_{\text{máx}}$  após o teste de carga constante ( $p>0,05$ ; Tabela 3).

**Tabela 3-** Dados do teste de exercício de carga constante de asmáticos obesos e não obesos

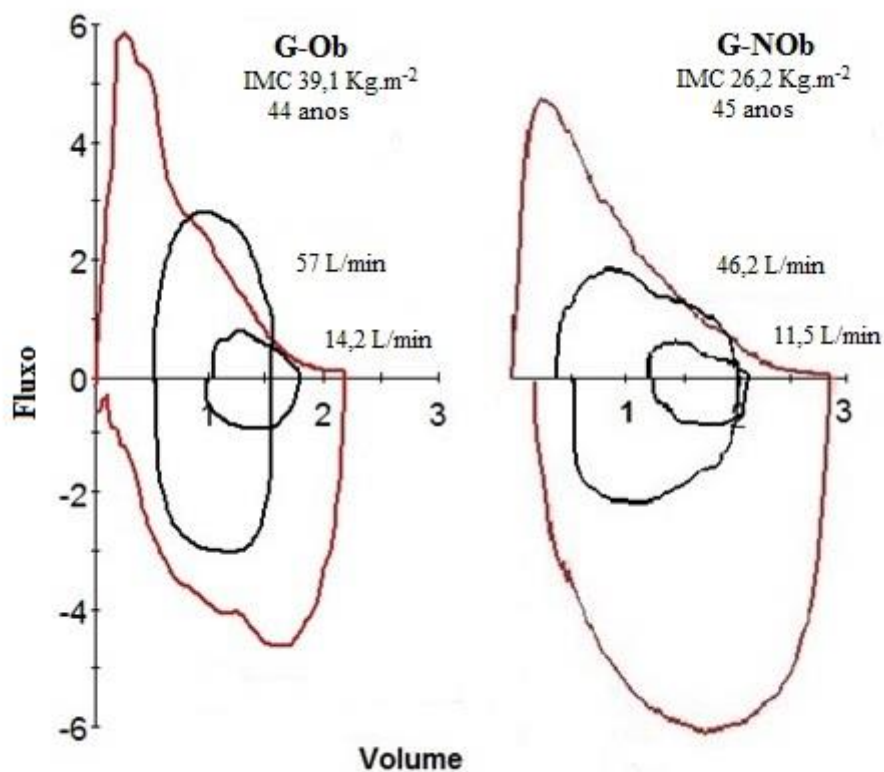
VARIÁVEIS	G-Ob (n=36)	G-NOB (n=18)
Hiperinsuflação Dinâmica, (n %)	26 (72,2)*	7 (38,9)
Varição de CI, L	-0,37 (-0,50- -0,16)*	-0,09 (-0,29-+0,02)
, %	-18,0 (-25,5- -7,5)*	-4,6 (-15,0-+1,0)
Limitação ao fluxo expiratório, %	70,0 (57,5-75,0) *	62,0 (57,0-67,0)
Varição de $P_{\text{máx}}$ , cmH <sub>2</sub> O	-9,0 (-15,5- -1,0)	-10,0 (-18,2- -2,7)
Borg dispneia, escore	7,0 (4,5-9,0)	6,6 (4,0-9,0)
Borg desconforto de MMII, escore	8,5 (5,0-10,0)	9,0 (7,0-9,0)

Legenda: Os dados estão apresentados em média e mediana (percentil 25-75), valor absoluto e porcentagem. CI= capacidade inspiratória;  $V_T$ = volume corrente;  $P_{\text{máx}}$ = força muscular inspiratória máxima; MMII= membros inferiores \*  $p<0,05$  em comparação ao G-NOB (teste T / Mann Whitney/ Qui-quadrado).



**Figura 6-** (A) Hiperinsuflação dinâmica, (B) limitação ao fluxo expiratório, (C) frequência respiratória e (D) volume corrente com a progressão do teste de exercício com carga constante entre asmáticos obesos (círculo fechado) e não obesos (círculo aberto).

**Legenda:** CI= capacidade inspiratória;  $V_E$ = ventilação minuto; LFEt= limitação ao fluxo expiratório; f= frequência respiratória;  $V_t$ = volume corrente; \* $p < 0,05$  em comparação ao G-NOb; # $p = 0,1$  em comparação ao G-NOb (teste T / Mann Whitney).



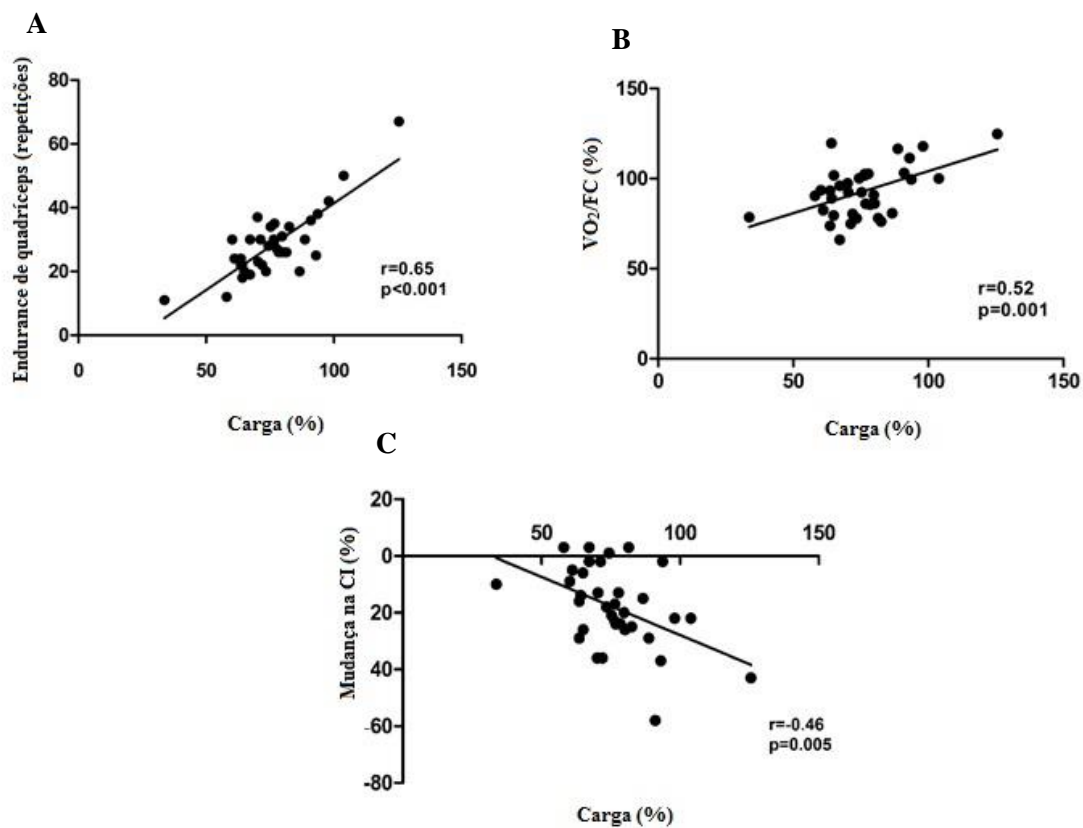
**Figura 7-** Curva fluxo-volume durante o exercício plotada na curva fluxo-volume máxima em asmáticos obesos e não obesos.

A potência ao exercício (W % predito) apresentou associação com *endurance* de quadríceps ( $r=0,65$ ;  $p<0,001$ ; Figura 8A), pulso de oxigênio ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ; Figura 8B) e redução da CI ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$ ; Figura 8C). Uma regressão *forward stepwise* foi realizada utilizando *endurance* de quadríceps, pulso de oxigênio e redução de CI como variáveis independentes e tolerância ao exercício como variável dependente. A partir disso, a tolerância ao exercício pode ser predita a partir da associação linear somente com o *endurance* ( $r=0,82$ ;  $r^2=0,67$ ;  $p<0,001$ ).

$$\text{Equação: Carga (\%)}^{\#} = 40,77 + (1,24 \times \text{endurance de quadríceps}^*)$$

<sup>#</sup> Carga em porcentagem do predito <sup>33</sup>

<sup>\*</sup> *Endurance* de quadríceps em número de repetições



**Figura 8.** Associação entre a tolerância ao exercício com as variáveis (A) Periférica (*endurance* de quadríceps – número de repetições), (B) Cardíaca (Pulso de Oxigênio –  $VO_2/FC$ ) e (C) Ventilatória (Hiperinsuflação dinâmica – Mudança na CI %) no G-Ob.

**Legenda:**  $VO_2/FC$ = pulso de oxigênio; CI= capacidade inspiratória.

## *5. Discussão*

Os resultados deste estudo demonstram que mulheres obesas com asma persistente moderada a grave apresentam maior ocorrência e intensidade de hiperinsuflação dinâmica em comparação às não obesas, porém a limitação periférica foi o principal fator associado à intolerância ao exercício físico nessa população.

No presente estudo, a ocorrência de hiperinsuflação dinâmica (HD) foi de 72,2% nos pacientes obesos e 38,9% nos não obesos, mesmo com os asmáticos obesos apresentando maior VEF<sub>1</sub>/CVF. A menor obstrução de vias aéreas ao repouso observada nos obesos pode ser justificada pelo fato da obesidade e da asma operarem em direções opostas nos volumes pulmonares, promovendo uma "pseudo-normalização" da função pulmonar que pode ser atribuída ao efeito da obesidade no recolhimento da parede torácica com redução semelhante tanto do VEF<sub>1</sub> quanto da CVF<sup>84</sup>. Estudos prévios ainda salientam que, embora haja redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo e da capacidade vital forçada conforme ocorre aumento do IMC<sup>19, 56, 85</sup>, esse efeito é pequeno e tanto o VEF<sub>1</sub> quanto a CVF são geralmente estão dentro da normalidade<sup>56, 85</sup>.

De acordo com estudos prévios<sup>86, 87</sup>, a asma é comumente associada à HD, refletida pelo progressivo aumento de volume pulmonar ao final da expiração, que pode ser atribuída pelo aumento de resistência expiratória e da redução do tempo expiratório. Baseado nisso, Kosmas et al.<sup>30</sup> encontraram que a maioria dos pacientes não obesos (70%) com asma estável leve a moderada e função pulmonar normal apresentaram HD durante o exercício, conseqüente à limitação ao fluxo expiratório. Em nosso estudo, observamos uma menor porcentagem de HD em asmáticos não obesos (38,9%) e essa diferença pode ser explicada pela distinta definição de HD utilizada nos dois estudos.

Kosmas e colaboradores <sup>30</sup> descreveram a HD como uma redução na capacidade inspiratória enquanto o presente estudo utilizou a redução de, no mínimo, 10% da CI, definição amplamente utilizada na literatura <sup>69, 88</sup>. Além disso, como a CI é uma medida que apresenta grande variabilidade, ao utilizar a redução de 10% (maior variabilidade aceita entre as manobras) <sup>72</sup> tende-se a não superestimar a HD entre os sujeitos avaliados.

Em nosso estudo, os asmáticos obesos apresentaram maior limitação ao fluxo expiratório em comparação aos asmáticos não obesos. Esse resultado corrobora com o estudo de Madahev et al. <sup>28</sup>, que revelaram que a limitação ao fluxo expiratório é maior nos indivíduos com excesso de peso, sugerindo que o desenvolvimento da LFEt está associado a uma respiração a baixos volumes pulmonares. A LFEt pode ser identificada por meio da plotagem das curvas fluxo volume, método utilizado no presente estudo, em que a curva fluxo-volume obtida durante o exercício se aproxima ou ultrapassa a curva máxima, podendo resultar na inabilidade de reduzir a EELV e, conseqüentemente, no desenvolvimento da HD <sup>28,35,89,90</sup>. Outro fator que pode ter contribuído para o desenvolvimento da HD nos asmáticos obesos, foi o aumento da frequência respiratória, maior nesses pacientes em comparação aos asmáticos não obesos. Essa hipótese é apoiada por estudo prévio que demonstrou que mulheres obesas sem doença pulmonar apresentam redução do tempo expiratório pelo aumento significativo da frequência respiratória com a progressão do exercício, em comparação com as mulheres com peso normal, o que pode ter contribuído para o desenvolvimento da HD <sup>35</sup>.

De acordo com a literatura, a HD pode gerar redução da força muscular inspiratória durante o exercício físico em asmáticos, pela redução do comprimento inicial de funcionamento do músculo diafragma <sup>91</sup>, o que pode intensificar a sensação de dispneia e reduzir a tolerância ao exercício em asmáticos <sup>92</sup>. Contrariando esse achado,

no presente estudo, não foi observada diferença na força muscular inspiratória entre os asmáticos obesos, que apresentaram maior hiperinsuflação dinâmica, e os asmáticos não obesos. Uma possível explicação para este fato é que episódios recorrentes de hiperinsuflação podem resultar em adaptações fisiológicas para preservar a força muscular inspiratória e evitar o desenvolvimento da fadiga do diafragma <sup>91</sup>. Algumas destas possíveis adaptações incluem: aumento na fração relativa de resistência à fadiga das fibras musculares de contração lenta (tipo I) <sup>93</sup>, aumento na densidade mitocondrial <sup>94</sup> e/ou melhora na capacidade da cadeia respiratória mitocondrial <sup>95</sup>.

Além da maior ocorrência de HD observada em asmáticos obesos, também foi observado que esses pacientes apresentaram menor potência aeróbia. De acordo com Cortés-Telles et al. <sup>96</sup>, há muitos desafios interpretativos para avaliação da capacidade cardiorrespiratória em indivíduos obesos pela influência de confusão do aumento da massa corporal. Usualmente, o  $VO_2$  máx é expresso tanto em valores absolutos (L/min) quanto relativos ao valor total (ml/kg/min) e à massa magra corporal (ml/massa magra corporal/min). O aumento da massa corporal em indivíduos obesos os coloca em desvantagem quando o  $VO_2$  máx é expresso usando unidades convencionais (por exemplo, ml/kg/min), sendo assim, a forma mais apropriada de expressar o  $VO_2$  máx é em porcentagem do predito. No presente estudo, os asmáticos obesos apresentaram menor  $VO_2$  máx % predito e esse achado é consistente com o único estudo que avaliou a combinação da asma e obesidade em indivíduos adultos ( $VO_2$  máx 82 vs. 92%, respectivamente em asmáticos obesos e não obesos) <sup>96</sup>.

No presente estudo, observamos que o *endurance* de quadríceps, o pulso de oxigênio e a redução da CI estavam linearmente associados com a tolerância ao exercício. No entanto, quando os três fatores foram associados utilizando a regressão *forward stepwise*, a única variável que permaneceu significativa foi o *endurance* de



quadríceps ( $r=0,82$  e  $r^2=0,67$ ). A intolerância ao exercício causada, principalmente pela redução da resistência de quadríceps, pode ser suportada pelos estudos prévios que mostram que indivíduos obesos apresentam redução na densidade capilar e no fluxo sanguíneo<sup>97</sup> e redução na proporção das fibras do tipo I no quadríceps<sup>58, 98</sup> levando a uma diminuição na capacidade de gerar esforços prolongados<sup>99</sup>. Visto isso, sugerimos que a associação entre *endurance* de quadríceps e tolerância ao exercício é uma consequência do estilo de vida sedentário e das mudanças no músculo periférico e não da limitação ao fluxo expiratório e da hiperinsuflação dinâmica.

Contrário aos resultados obtidos por Kosmas et al.<sup>30</sup> em pacientes asmáticos, encontramos que a redução da CI teve uma associação linear negativa com a tolerância ao exercício em asmáticos obesos. A diferença entre esses achados podem ser atribuída ao fato que, em nosso estudo, os pacientes apresentaram obesidade grau II, enquanto que Kosmas et al.<sup>30</sup> incluíram pacientes com peso normal. Nesse sentido, um estudo com mulheres obesas<sup>35</sup> mostrou que o aumento dinâmico no EELV com o exercício serviu para otimizar os volumes pulmonares e acomodar o aumento da demanda ventilatória sem aumento da falta de ar, o que pode explicar a correlação encontrada no presente estudo. Adicionalmente, observamos uma similar percepção de fadiga de pernas e dispneia apresentada pelos asmáticos obesos e não obesos, que pode ser explicada por duas possibilidades: a primeira é que a percepção subjetiva ao esforço está associada à experiência de “maior cansaço já vivenciada”. Assim, uma vez que os asmáticos obesos estão acostumados a sustentar um elevado peso corporal, eles podem ter uma menor sensação de cansaço durante o exercício; a segunda opção pode ser decorrente do fato que eles apresentam “asma não controlada” e, é possível, que eles tenham uma menor percepção da dispneia.

Nossos resultados também revelaram que, assim como no estudo com asmáticos com obesidade leve a moderada <sup>96</sup>, os indivíduos com obesidade grau II não tiveram associação com alterações na resposta ventilatório ao exercício e os pacientes asmáticos obesos e não obesos tiveram valores similares de  $V_E/VVM$ ,  $V_E/VCO_2$  e  $SpO_2$ .

O pulso de oxigênio também apresentou uma alta associação com a tolerância ao exercício e, assim como a HD, não se apresentou como uma variável independente para prever a tolerância ao exercício. A redução do pulso de oxigênio pode ser explicada pela diminuição do desempenho do ventrículo esquerdo <sup>100</sup> decorrente do aprisionamento aéreo, que ocorre como consequência da redução do esvaziamento de ar, agravada pelo aumento da frequência respiratória e limitação ao fluxo expiratório.

Algumas limitações podem ser observadas no presente estudo. Primeiramente, devido ao rigor dos critérios de inclusão, houve uma grande exclusão de pacientes durante o processo de triagem, sendo que foram incluídos somente 9,5% (57 de 599) dos pacientes triados, o que possibilitou uma maior homogeneidade da amostra. Por outro lado, isto pode comprometer a validade externa do estudo. Outra limitação é a falta de padronização para a redução na capacidade inspiratória que reflete a HD. Nós preferimos por utilizar a redução de 10% do valor basal porque este valor, geralmente, representa a maior variabilidade aceita entre as manobras <sup>74</sup>. Além disso, por não haver estudos prévios avaliando HD em asmáticos obesos, o cálculo amostral foi baseado em asmáticos não obesos <sup>30</sup> e obesos sem doença pulmonar <sup>35</sup>. Finalmente, a limitação ao fluxo expiratório foi avaliada pelo método de plotagem das curvas fluxo-volume que pode levar a superestimação dos resultados <sup>101,102</sup>, no entanto esse método tem sido amplamente utilizado na literatura <sup>35, 69, 103</sup> para avaliar e quantificar a limitação ao fluxo expiratório durante o exercício.

## *6. Conclusão*

A partir dos resultados obtidos, concluímos que os asmáticos obesos apresentaram redução do *endurance* muscular de quadríceps como principal fator associado à intolerância ao exercício físico. Os asmáticos obesos também apresentaram maior ocorrência e intensidade de HD decorrente da ventilação em baixos volumes pulmonares, com aumento da limitação ao fluxo expiratório e da frequência respiratória. Entretanto, é importante salientar que a HD, possivelmente, ocorreu para promover otimização dos volumes pulmonares e atenuação da limitação ao fluxo expiratório nos asmáticos obesos. Como a limitação periférica parece ser o principal fator associado à redução do desempenho físico, os resultados do presente estudo sugerem a necessidade do treinamento muscular de membros inferiores por meio de programas de reabilitação pulmonar visando à melhora da tolerância ao exercício em asmáticos obesos.

## *7. Anexos*

## Anexo A – Ficha do paciente



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 <1 ano ( ) IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup> ( ) Obeso grau I ou III ( ) participação em protocolo de reabilitação pulmonar ( ) sem interesse ( ) problemas psiquiátricos ( ) VEF<60% ( ) em uso de CPAP

**Temporário:** ( ) uso de corticóide < 30dia ( ) 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.....  
 Numero 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

## Anexo B. Questionário Asthma Control Questionnaire

### ACQ

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

0 Nunca	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 ruins 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	

## *8. Referências*



1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Disponível em <http://www.ginasthma.org/>. Acessado em Fevereiro de 2016.
2. Global Initiative for ashtma (GINA) 2014: Global Burden of asthma. Disponível em <http://www.ginasthma.org/>. Acessado em Fevereiro de 2016.
3. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Asma. Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_asma.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_asma.pdf). Acessado em janeiro de 2016.
4. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*.2014;10:44-50
5. Moore WC, Meyers DAM, Wenzel SE, Teaque WG, Li H, D'Agostino R Jr, et al.. Identification of asthma phenotypes using clustes analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*.2010;181:315-23.
6. Wenzel SE. Astha phenotypes : the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*.2012;18:716-25.
7. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:218-224.
8. Lee H, Lee IS, Choue R. Obesity, inflammation and diet. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*.2013;16:143-152.
9. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*.2000;894:1-253.
10. 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;15:195-210.

11. Juel CT-B, Ulrik CS. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy. *Respir Care*.2013;58:867-873.
- 12.WHO. Obesity and overweight. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> . Acessado em fevereiro de 2016.
13. Jones RL, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest*. 2006;130:827-833.
14. Barreto SS. Volumes pulmonares. *J Pneumol*.2008;28:83-94.
15. Behazin N, Jones SB, Cohen RI, Loring SH. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. *J. Appl. Physiol*. 2010;108:212-218.
16. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol*.1960;15:377-82.
17. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther*.2006;110:83-102.
18. Seow CY. Myosin filament assembly in an ever-changing myofilament lattice of smooth muscle. *Am J Physiol*.2005;289:1363-1368.
19. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest*.1993;103:1470-1476.
20. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirol Carlton Vic*.2012; 17:412–421.
21. Beuther DA. Obesity and asthma. *Clin Chest Med*.2009;30:479-488;
22. Brumpton B, Langhammer A, Romundstad P, Chen Y, Mai XM. General and abdominal obesity and incident asthma in adults: the HUNT study. *Eur Respir J*.2013;41:323-329.
23. Kim S-H, Sutherland ER, Gelfand EW. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol Res*.2014;6:189-195.

24. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI. *Chest*.2013;143:406-414.
25. Gruchała-Niedoszytko M, Małgorzewicz S, Niedoszytko M, Gnacinska M, Jassem E. The influence of obesity on inflammation and clinical symptoms in asthma. *Adv Med Sci*.2013; 58:15-21.
26. Rasmussen F, Hancox RJ, Mechanisms of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*.2014;14:35-43.
27. Shore AS. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1087-93.
28. Mahadev S, Farah CS, King GG, Salome CM. Obesity, expiratory flow limitation and asthma symptoms. *Pulm Pharmacol Ther*.2012;26:438-43.
29. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD?. *Eur Respir J*.2012;40:322-329.
30. Kosmas EN, Milic-Emili J, Polychronaki A, Dimitroulis I, Retsou S, Gaga M, Koutsoukou A, Roussos C, Koulouris NG. Exercise-induced flow limitation, dynamic hyperinflation and exercise capacity in patients with bronchial asthma. *Eur Respir J*.2004;24:378-84.
31. Albuquerque ALP, Baldi BG. Dynamic hyperinflation on exertion : much remains unknown. *J Bras Pneumol*.2012;38:1-3
32. Cooper CB. Airflow obstruction and exercise. *Respiratory Medicine*.2009;103; 325-334.

33. Lougheed MD, Webb KA, O'Donnell DE. Breathlessness during induced lung hyperinflation in asthma: the role of the inspiratory threshold load. *Am J Respir Crit Care Med.*1995;152:911-920.
34. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med.* 2006;119:21-31.
35. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, O'Donnell DE. Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women. *J Appl Physiol.*2007;102:2217-26.
36. Murariu C, Ghezzi H, Milic-Emili J, Gautier H. Exercise limitation in obstructive lung disease. *Chest.*1998;114:965-968.
37. Boulet LP, Turcotte H, Hudon C, Carrier G, Maltais F. Clinical, physiological and radiological features of asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction compared with those of COPD. *Can Respir J.*1998;5:270-277.
38. Foglio K, Carone M, Pagani M, Bianchi L, Jones PW, Ambrosino N. Physiological and symptom determinants of exercise performance in patients with chronic airway obstruction. *Respir Med.*2000;94:256-263.
39. Hallstrand TS, Bates PW, Schoene RB. Aerobic conditioning in mild asthma decreases the hyperpnea of exercise and improves exercise and ventilatory capacity. *Chest.*2000;118:1460-1469.
40. Satta A. Exercise training in asthma. *J Sports Med Phys Fitness.*2000;40:277-283.
41. Cooper CB. Exercise in chronic pulmonary disease: limitations and rehabilitation. *Med Sci Sports Exerc.*2001;33:643-646.
42. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med.*1994;15:421-445.

43. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.*2007;119:1349-58.
44. Gomes ELFD, Costa C. Evaluation of functional, autonomic and inflammatory outcomes in children with asthma. *World J Clin Cases.*2015;3:301-309.
45. Lopes EA, Fanelli-Galvani A, Prisco CC, Gonçalves RC, Jacob CM, Cabral AL, et al. Assessment of muscle shortening and static posture in children with persistent asthma. *Eur J Pediatr.*2007;166:715-721.
46. Lang DM, Butz AM, Duggan AK, Serwint JR. Physical activity in urban school-aged children with asthma. *Pediatrics.*2004;113:341-6 .
47. Eijkemans M, Mommers M, Draaisma JM, Thijs C, Prins MH. Physical activity and asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.*2012;7:e50775.
48. Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *J Allergy Clin Immunol.*2005;115:928-934.
49. Villa F, Castro AP, Pastorino AC, Santarém JM, Martins MA, Jacob CM, et al. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. *Arch Dis Child.*2011;96:554-559.
50. Basso RP, Jamami M, Pessoa BV, Labadessa IG, Regueiro EM, Di Lorenzo VA. Assessment of exercise capacity among asthmatic and healthy adolescents. *Rev Bras Fisioter.*2010;14:252-8.
51. Clark CJ, Cochrane LM. Assessment of work performance in asthma for determination of cardiorespiratory fitness and training capacity. *Thorax.* 1988;43:745-9.

52. Vanhecke TE, Franklin BA, Miller WM, deJong AT, Coleman CJ, McCullough PA. Cardiorespiratory fitness and sedentary lifestyle in the morbidly obese. *Clin Cardiol.*2009;32:121-4.
53. Bai J, Peat JK, Berry G, Marks GB, Woolcock AJ. Questionnaire items that predict asthma and other respiratory conditions in adults. *Chest.*1998;114:1342-1348.
54. Sahebji H. Dyspnea in obese healthy men. *Chest.*1998;114:1373-1377.
55. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax.* 2001;56:64-74.
56. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk factor for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax.*2001;56:4-8.
57. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wenner MH, Harris TB. Lowgrade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.*2001;107:e13.
58. Tanner CJ, Barakat HA, Dohm GL, Pories WJ, MacDonald KG, Cunningham PR, Swanson MS, Houmard JA. Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*2002;282:1191-1196.
59. Stegen S, Derave W, Calders P, Van Laethem C, Pattyn P. Physical fitness in morbidly obese patients: effect of gastric bypass surgery and exercise training. *Obes Surg.* 2011;21:61-70.
60. 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 . Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Acessado em março 2013.
61. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.*2000,894:1-253.

62. 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;12:215-7.
63. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ: Pathophysiology of disorders limiting exercise. In: *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. , 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p.1142-95.
64. 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;8:725-738.
65. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*.2003;167:211-277.
66. Borg GA: Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14:377-381.
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. *The European respiratory journal*. 1999;14:1304-1313.
68. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:832-840.
69. Stubbings DG, Pengelly LG, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction, *J Appl Physiol*.1980:511-515.

70. Johnson BD, Scanlon PD, Beck KC. Regulation of ventilator capacity during exercise in asthmatics. *J Appl Physiol.*1995;79:892-901.
71. AS Wen, MS Woo, TG Keens, How many maneuvers are required to measure maximal inspiratory pressure accurately. *Chest.*1997;111:802-7.
72. Hogrel JY, Payan CA, Ollivier G, Tanant V, Attarian S, Couillandre A, et al. Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing. *Arch Phys Med Rehabil.*2007;88:1289-97.
73. Muscular weakness assessment: use of normal isometric strength data. The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium. *Arch Phys Med Rehabil.*1996;77:1251-5.
74. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal.*2005; 26:319-338.
75. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *The European respiratory journal.*2005;26:511-522.
76. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Braz J Med Biol Res.*1999;32:703-717.
77. 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.
78. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, Recumbent Length and Weight. In: Lohman, TG et al. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, Human Kinetics.1988;3-8.



79. 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;135:678-84.
80. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol.*1986;60:1327-32.
81. 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;34:756-63.
82. 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;14:902-7.
83. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, Committee G. Identifying 'wellcontrolled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory Medicine.*2006;100:616-21.
84. Beuther DA, Sutherland ER. Obesity and pulmonary function testing. *J Allergy Clin Immunol.*2005;115:1100-1101.
85. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med.*2002;162:1477-1481.
86. Woolcock AJ, Rebeck AS, Cade JF, Read J. Lung volume changes in asthma measured concurrently by two methods. *Am Rev Respir Dis.*1971;104:703-709.
87. Martin JG. Respiratory mechanics in asthma. *Eur Respir Rev.*1993;14:444-447.
88. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*2001;164:770-777.

89. DeLorey DS, Wyrick BL, Babb TG. Mild-to-moderate obesity: implications for respiratory mechanics at rest and during exercise in young men. *Int. J. Obes.*2005;29:1039-1047.
90. Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, Semon TL, Schwartz B. Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing, *Am J Respir Crit Care Med.*2008;178:116-23.
91. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Sharma GK. Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*2000;161:118-123.
92. Turner LA, Mickleborough TD, McConnell AK, Stager JM, Tecklenburg-Lund S, Lindley MR. Effect of inspiratory muscle training on exercise tolerance in asthmatic individuals. *Med Sci Sports Exerc.*2011;43:2031-8.
93. Doucet M, Debigare R, Joannis DR, Côté C, Leblanc P, Grégoire J, et al. Adaptation of the diaphragm and the vastus lateralis in mild-to-moderate COPD. *Eur Respir J.*2004;24:971–979.
94. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL, Félez M, Minguella J, Serrano S, et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.*1999;13:371–378.
95. Ribera F, N’Guessan B, Zoll J, Fortin D, Serruier B, Mettauer B, et al. Mitochondrial electron transport chain function is enhanced in inspiratory muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*2003;167:873–879.
96. Cortés-Télles A, Torre-Bouscoulet L, Silva-Cerón M, Mejía-Alfaro R, Syed N, Zavorsky GS, et al. Combined effects of mil-to-moderate obesity and asthma on

physiological and sensory responses to exercise, *Respir Med.*2015;109:1397-1403.

97. Newcomer BR, Larson-Meyer DE, Hunter GR, Weinsier RL. Skeletal muscle metabolism in overweight and post-overweight women: an isometric exercise study using <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy. *Int J Obes Relat Metab Disord.*2001;25:1309-1315.
98. Kriketos AD, Baur LA, O'Connor J, Carey D, King S, Caterson ID, et al. Muscle fibre type composition in infant and adult populations and relationships with obesity, *Int J Obes Relat Metab Disord.*1997;21:796-801.
99. Cavuoto LA, Nussbaum MA. Obesity-related differences in muscular capacity during sustained isometric exertion. *Appl Ergon.*2013;44:254-60.
100. Varray A, Mercier J, Savy-Pacaux AM, Préfaut C. Cardiac role in exercise limitation in asthmatic subjects with special reference to disease severity. *Eur Respir J.*1993;6:1011-1017.
101. Johnson BD, Reddan WG, Pegelow DF, Seow KC, Dempsey JA. Flow limitation and regulation of functional residual capacity during exercise in a physically active aging population. *Am Rev Respir Dis.*1991;143:960-967.
102. Johnson BD, Saupe KW, Dempsey JA. Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes, *J Appl Physiol.*1992;77:963-973.
103. Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol.*1991;70:223-230.

*Apêndice*

**Manuscrito submetido à Revista Respiratory Medicine**

**Dynamic hyperinflation and exercise limitations in obese asthmatic women**

Palmira Gabriele Ferreira<sup>1</sup>, Patricia Duarte Freitas<sup>1</sup>, Aline Grandi Silva<sup>1</sup>, Desidério Cano Porras<sup>1</sup>, Rafael Stelmach<sup>2</sup>, Alberto Cukier<sup>2</sup>, Frederico Leon Arrabal Fernandes<sup>2</sup>, Milton Arruda Martins<sup>3</sup>, Celso R F Carvalho<sup>1</sup>.

**Affiliations:**

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy, Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

<sup>2</sup>Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), Clinical Hospital, Medical School, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

<sup>3</sup>Department 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

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

Phone: +55 11 3066-7317

Fax: +55 11 3085-0992

E-mail: cscarval@usp.br

## **ABSTRACT**

**Background:** Obese individuals and patients with asthma can present dynamic hyperinflation (DH) during exercise; however, no previous study has investigated DH as a factor associated with reduced capacity of exercise in obese asthmatics.

**Objective:** To examine the occurrence of dynamic hyperinflation and exercise limitations in obese asthmatics.

**Methods:** Obese grade II (obese group (Ob-G); BMI 35-39.9 kg/m<sup>2</sup>; n=36) and non-obese (non-obese group (NOB-G); BMI 18.5-29.9 kg/m<sup>2</sup>; n=18) asthmatic patients performed a cardiopulmonary test to quantify peak VO<sub>2</sub> and a submaximal exercise test to assess DH. Anthropometric measurements, quadriceps muscle endurance and lung function were also evaluated. A forward stepwise regression was used to evaluate the association between exercise tolerance and limiting exercise factors.

**Results:** Fifty-four patients completed the protocol. The Ob-G (n=36) had a lower VO<sub>2</sub> peak than the NOB-G (n=18): 79.9% vs. 88.8% of the predicted value, respectively (p<0.05). DH was more common in the Ob-G (72.2%) than in the NOB-G (38.9%; p<0.05). The Ob-G had a greater reduction in the inspiratory capacity (-18% vs. -4.6%; p<0.05). Exercise tolerance was associated with quadriceps endurance (r=0.65; p<0.001), oxygen pulse (r=0.52; p=0.001) and DH (r=-0.46; p=0.005). The multiple regression analysis showed that the exercise tolerance could be predicted from a linear association only for muscular endurance (r=0.82 and r<sup>2</sup>=0.67).

**Conclusion:** Dynamic hyperinflation is a common condition in obese asthmatics; they have reduced cardiorespiratory fitness compared to non-obese asthmatics. However, peripheral limitation was the main factor associated with reduced capacity of exercise in these patients.

**Key Words:** Asthma, Obesity, Dynamic hyperinflation, Exercise limitation.

## **INTRODUCTION**

Obesity and asthma are chronic conditions that are a major worldwide public health problem [1]. Asthma affects approximately 300 million people worldwide, and it is expected to affect an additional 100 million people by 2025 [2]. Moreover, it is estimated that 1.9 billion adults (39% of world population) were overweight in 2014, and more than 600 million were obese, which represents 13% of the adult population (11% of men and 15% of women) [3]. Therefore, there have been parallel increases in the prevalence of both disorders in recent decades, and epidemiological studies have demonstrated that obesity may modify the incidence and risk of asthma [4]. In addition, asthma and obesity are also characterized by chronic systemic inflammation, which may increase susceptibility to airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness [5]. However, although the association between obesity and asthma is well described, the mechanisms that link these conditions are not fully understood. Common aetiologies may contribute to this association, such as predisposing factors [6], chronic systemic inflammation [4], the comorbidities of obesity [7] and mechanical factors [8, 9].

Obesity can affect respiratory mechanics in two important ways. First, the stiffness of the airway smooth muscle increased due to excess abdominal and thoracic fat [10], which limits the movement of the diaphragm and changes the properties of the chest wall. Second, lung volume is reduced, which promotes an increase in the expiratory flow limitation during tidal breathing (EFLt) resulting in the development of dynamic hyperinflation (DH) [11].

DH can be defined as a temporary increase in end-expiratory lung volume (EELV) above its baseline value during exercise [12] and has been found to augment dyspnoea

and exercise limitations in patients with chronic airflow limitations [13, 14]. Previous studies in non-obese asthmatics have shown that exercise capacity is reduced due to DH [15], while obese women had greater expiratory flow limitation and dyspnoea during exercise than non-obese women [16].

DH has been observed during bronchial bronchoprovocation in obese asthmatics [17, 18]; however, it is unknown whether exercise-induced tidal expiratory flow limitation and DH are present in obese asthmatics or whether they contribute to the reduced exercise capacity in this population. The aim of this study was to examine the occurrence of dynamic hyperinflation and exercise limitation in obese asthmatics compared to non-obese asthmatics.

## **METHODS**

### ***Subjects***

Fifty-four women between 30 and 60 years of age, 36 obese asthmatics (BMI 35-39.9 kg/m<sup>2</sup>) and 18 non-obese asthmatics (BMI 18.5-29.9 kg/m<sup>2</sup>), were recruited from an outpatient asthma clinic at a university hospital during a routine medical consultation. All patients meeting the following inclusion criteria were invited to participate in the study: (i) asthma diagnosis based on the Global Initiative for Asthma [19]; (ii) under medical treatment for at least 6 months before the study; (iii) clinically stable (i.e., no hospitalizations, emergency care or changes in medication for at least 30 days); (iv) a pre-bronchodilator forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) ≥60% of the predicted value; and (v) physically inactive (less than 60 min of structured or planned physical activity per week) [20]. Patients meeting any of the following criteria were



excluded: (i) cardiovascular or musculoskeletal diseases that would impair any assessment; (ii) presence of another pulmonary disease; (iii) active cancer; (iv) use of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea; (v) smokers or ex-smokers ( $\geq 10$  packs/year); or (vi) pregnant or breast-feeding. The Hospital Ethics Committee approved the study (protocol number 07137512.9.0000.0068), and all patients provided written informed consent before participating.

### **Study design**

The subjects were evaluated on 3 non-consecutive days. On day 1, anthropometric indices, body composition and quadriceps muscle strength and endurance were assessed. On day 2, the clinical control of asthma was assessed and patients performed a cardiopulmonary exercise test and a pulmonary function test to assess their static and dynamic lung volumes. On day 3, patients performed submaximal exercise (75% of the maximum exercise capacity obtained in the cardiopulmonary exercise test) to verify the presence of DH and expiratory flow limitation. Inspiratory muscle strength was assessed before and after the submaximal test.

### **Measurements**

#### Anthropometric data

Anthropometric data were evaluated using the body mass index (BMI), waist/hip circumference ratio and bioelectrical impedance. BMI was calculated as the ratio of weight (in kilograms) to height (in metres) squared [21]. The heights, weights (Filizola, SP, BR), waist circumferences, hip circumferences and waist-to-hip ratios of the patients were measured using a standardized protocol [22, 23]. Bioelectrical impedance was used to determine lean and fat body mass according to a standardized protocol [24].

### Asthma control

Asthma control questionnaire (ACQ) [25, 26] validated for Brazilian Portuguese [27] was used. This questionnaire included specific parameters for daytime and nocturnal asthma symptoms, activity limitations, dyspnoea, wheezing, the use of a rescue bronchodilator within the past week (a short-acting B<sub>2</sub>-agonist) and forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) (% predicted, pre-bronchodilator) [25].

### Pulmonary function testing

Spirometry was performed using a calibrated pneumotachograph (Medical Graphics Corporation, MN, USA), and lung volumes and airway resistance values were obtained with a body plethysmograph (Elite Dx, Elite Series; Medical Graphics Corporation, MN, USA). The following variables were obtained: forced vital capacity (FVC), FEV<sub>1</sub>, inspiratory capacity (IC), total lung capacity (TLC), residual volume, maximal voluntary ventilation (MVV), and airway resistance (Raw). Predicted values for lung function tests [28] and forced spirometry [29] were derived from the Brazilian population, and all measurements were obtained based on the recommended standards [30, 31].

### Maximum cardiopulmonary exercise testing (CPET)

The CPET was performed using a cycle ergometer (Corival, Lode B.V.; Medical Technology, GN, NL) linked to a digital exercise system (CardioO<sub>2</sub> System; Medical Graphics Corporation, MN, USA). Patients were requested to remain at rest (2 minutes), followed by a 2-minute warm-up (unloaded pedalling) and an incremental work-rate period lasting between 8-12 minutes (an increase from 10 to 20 W/min established based on the amount of daily life activity) [32]. During the test, patients were instructed

to maintain a constant pedalling speed of 60 rpm; electrocardiography was monitored (Welch Allyn CardioPerfect, NY, USA) and the peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) was measured by pulse oximetry (Onyx, model 9500; Nonin, Plymouth, MN, USA). The following variables were recorded breath-by-breath and expressed as the average of the last 15 seconds: peak exercise work rate (W), oxygen uptake (VO<sub>2</sub>), carbon dioxide production (VCO<sub>2</sub>), minute ventilation (VE), respiratory exchange ratio (RER) and heart rate. In addition, blood pressure and modified Borg scales for leg discomfort and dyspnoea were evaluated at rest and every 2 minutes until peak exercise was reached [33]. Tests were performed as previously recommended by the American Thoracic Society. The predicted values for CPET set from the Brazilian population were used [34].

#### Submaximal cardiopulmonary exercise testing

To cancel the protective effect of exercise-induced bronchospasm achieved with the maximum incremental test, a submaximal test was performed to identify DH at 75% of the maximum work achieved during the maximum cardiopulmonary exercise test [35]. The 75% work rate was suddenly increased (2 min), and patients were encouraged to exercise until exhaustion. They were also requested to perform the manoeuvre for maximal inspiratory capacity (IC) every 2 min (from rest to peak exercise) to quantify the DH. Assuming that TLC remained constant during exercise, IC variations of at least 10% from baseline were used to establish the DH [36]. The degree of expiratory flow limitation (EFLt) was determined and expressed as the percent of the tidal volume (%V<sub>T</sub>) (obtained from the exercise flow volume loops) equal to or higher than the expiratory boundary of the maximal flow volume envelope by the overlap method [37]. Before and after the submaximal test, the inspiratory muscle strength was assessed by

the maximal inspiratory pressure (MIP) using a manovacuumeter (MVD300, GlobalMed, RS, BR). All manoeuvres were initiated from the residual lung volume and were conducted in a sitting position. A minimum of five manoeuvres was carried out at 30-s intervals, and variability between the top three measurements was less than 5% or within 5 cm H<sub>2</sub>O [38].

#### Peripheral muscle strength and endurance

The strength of the maximal voluntary isometric contraction of the quadriceps muscle in the dominant lower limb was measured using a load cell (EMG System, SP, BR) as previously described [39]. Patients were asked to sustain maximum force for 5 seconds with verbal encouragement. Five tests were performed, and the 3 tests with the highest values and a difference among them lower than 10% were considered. The isometric force was expressed as a percentage of the value calculated from the predicted regression values, as previously proposed [40]. After establishing maximal isometric strength force, a quadriceps endurance test was performed. The patient was positioned in a chair with 90° of flexion for knee extension; under 50% of the maximal load obtained in the strength test, the patient was requested to perform a set of repetitions until exhaustion. The task was discontinued when the patient was unable to achieve a full range of motion or chose to stop [41]. The total number of repetitions was used to calculate the muscle endurance.

#### **Statistical Analyses**

To the best of our knowledge, no previous study has evaluated DH in obese asthmatics. The sample size of 34 subjects was then calculated to detect  $\alpha$  error of 0.05 and a power effect of 80% based on previous studies describing DH (IC reduction) in obese non-asthmatics ( $0.52 \pm 0.41$  L; 22 subjects) [16] and in non-obese asthmatics ( $0.46 \pm 0.45$  L;

34 subjects) [15]. Normality was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test, and data are presented as the means (parametric), the medians (non-parametric) (25-75% confidence interval) or percentages. Comparisons of the categorical data were performed using the chi-square test, and comparisons of the numerical data were performed using the t-test or the Mann-Whitney U test. The Pearson or Spearman's correlation was used to evaluate the association between variables depending on the normality of the data. A forward stepwise regression was used to test the association between exercise tolerance and peripheral, cardiac and ventilator limitations. The statistical significance level was set at  $p < 0.05$  for all tests. All analyses were performed using statistical software (Sigmastat 3.5; Systat Software Inc.; IL, USA).

## **RESULTS**

Of the 57 asthmatic women, 3 were excluded because they did not perform all the assessments, despite several attempts to contact them via telephone calls. Therefore, 54 asthmatic patients were included: 36 obese and 18 non-obese. The anthropometric, clinical and pulmonary function data of the subjects are presented in Table 1. No difference was observed between groups regarding age or height ( $p > 0.05$ ). However, as expected, BMI, lean and fat mass, as well as waist/hip ratio, were all significantly greater in the obese group (Ob-G) than in the non-obese group (NOb-G) ( $p < 0.05$ ). All obese asthmatics had a central fat distribution with a waist circumference  $> 88$  cm and a waist-to-hip ratio  $> 0.8$ . Obese asthmatics also had higher prescription doses of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta agonist ( $p < 0.05$ ) than non-obese asthmatics. The average ACQ score in obese asthmatics was classified as “uncontrolled”, while in non-obese asthmatics, it was considered “partially controlled”;

however, the difference was not statistically significant ( $p>0.05$ ). Concerning lung function, obese asthmatics had lower FVC and ERV values than non-obese asthmatics. Additionally, at rest, obese asthmatics presented a lower airway obstruction and a higher FEV<sub>1</sub>/FVC ratio than non-obese asthmatics ( $p<0.05$ ). There was no significant difference in the other spirometry and plethysmography variables. Both groups had a positive bronchodilator response ( $p>0.05$ ) (Table 1).

CPET data at peak exercise and quadriceps muscle function variables are summarized in Table 2. Compared with non-obese asthmatics, the Ob-G experienced lower peak VO<sub>2</sub>, both normalized to body mass and expressed as the percentage of predicted values, and oxygen pulse, expressed as the percentage of predicted values ( $p<0.05$ ). The Ob-G also showed a lower VO<sub>2</sub> normalized to body mass according to the progression of the exercise during the entire test (Figure 1A;  $p<0.05$ ). Interestingly, obese asthmatics also had lower quadriceps muscle strength expressed as the percentage of predicted values (Table 2;  $p<0.05$ ). However, there was no difference in the other parameters measured during the CPET (Figures 1B-1D; Table 2), and both groups had similar ratings of dyspnoea and leg discomfort at the peak of exercise ( $p>0.05$ ). At the end of the CPET test, from the Ob-G, 12 patients stopped due to dyspnoea, 23 patients stopped due to leg discomfort, and 1 patient stopped due to the combination of both symptoms. Similarly, from the NOB-G, 6 patients stopped the exercise due to dyspnoea, and 12 patients stopped due to leg discomfort.

The Ob-G and the NOB-G had a similar average duration of approximately 8 minutes ( $p>0.05$ ) for the submaximal exercise test. However, the obese asthmatics presented a higher occurrence of DH than the non-obese asthmatics (72.2% vs. 38.9%, respectively;

p<0.05), as well as a greater reduction in IC (-18.0% (-25.5 to -7.5; 50% IC) vs. -4.6% (-15.0 to 1.0; 50% IC), respectively) and a higher EFLt (70.0% (57.5 – 75.0; 50% IC) vs. 62.0% (57.0 – 67.0; 50% IC), respectively; p<0.05). Dynamic hyperinflation, expiratory flow limitation, breathing frequency and tidal volume behaviour, all relative to minute ventilation (VE), are presented in Figures 2A-2D. A demonstrative figure of the tidal vs. maximal flow-volume loops in the obese and non-obese asthmatics is presented in Figure 3. The Ob-G had a similar decrease in the MIP values to those of the NOB-G (-9.0 (-15.5 to -1.0; 50% IC) vs. -10.0 cm H<sub>2</sub>O (-18.2 to -2.7; 50% IC), respectively) as well as similar ratings for dyspnoea (7.0 (4.5 – 9.0; 50% IC) vs. 6.6 (4.0 – 9.0; 50% IC), respectively; p>0.05) and leg discomfort (8.5 (5.0 – 10.0; 50% IC) vs. 9.0 (7.0 – 9.0; 50% IC), respectively; p>0.05).

**Table 1.** Anthropometric, clinical and pulmonary function data of obese and non-obese patients with moderate or severe asthma

<b>Variables</b>	<b>Ob-G (n=36)</b>	<b>NOb-G (n=18)</b>
<b>Anthropometric</b>		
Age, years	47.5 (41.5-53.0)	47.1 (44.0-55.0)
Height, m	1.54 (1.50-1.58)	1.56 (1.51-1.60)
Weight, Kg	90.4 (85.7-97.3)*	59.2 (55.3-64.4)
BMI, Kg.m <sup>-2</sup>	37.9 (35.8-40.0)*	24.5 (22.3-26.6)
Lean mass, Kg	51.4 (47.7-55.2)*	39.8 (36.6-43.6)
%	57.6 (56.0-59.6)*	66.9 (64.0-71.8)
Fat mass, Kg	38.9 (34.7-43.2)*	19.6 (16.1-22.3)
%	42.4 (40.5-44.0) *	33.1 (28.2-36.0)
Waist circumference, cm	111.1 (107.0-118.0)*	78.6 (75.0-83.0)
Waist-to-hip ratio	0.92 (0.87-0.96)*	0.81 (0.76-0.87)
<b>Medication</b>		
ICS dose, µcg·day <sup>-1</sup>	1200 (800-1200)*	800 (800-800)
LABA dose, µcg·day <sup>-1</sup>	36 (24-36)*	24 (24-24)
<b>ACQ-7, score</b>	1.88 (1.25-2.42)	1.42 (0.71-2.00)
<b>Pulmonary Function</b>		
FEV <sub>1</sub> , L	2.04 (1.76-2.22)	2.11 (1.98-2.27)
%	80.2 (69.7-88.7)	83.4 (70.0-88.3)
FVC, L	2.77 (2.48-3.10)*	3.15 (2.68-3.70)
%	90.8 (81.5-97.7)	100.7 (86.4-100.9)
FEV <sub>1</sub> /FVC	73.2 (64.5-79.5)*	68.3 (61.0-74.0)
ERV, L	0.32 (0.18-0.43)*	0.74 (0.34-1.17)
%	27.0 (17.5-40.5)*	62.2 (29.0-103.0)
TLC, L	4.68 (4.50-5.23)	5.19 (4.73-5.71)
%	110.3 (103.3-120.9)	116.3 (108.5-119.2)
RV/TLC	41.4 (33.2-46.0)	39.5 (34.0-45.0)
BD response, %	18.7 (14.3-27.0)	16.9 (9.7-22.3)

**Legend:** Values are presented as the mean and the median (25th–75th percentiles). BMI: body mass index; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting beta agonist; ACQ: asthma control questionnaire; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in the 1<sup>st</sup> s; FVC: forced vital capacity; ERV: expiratory reserve volume; TLC: total lung capacity; RV: residual volume; BD: bronchodilator; \*p<0.05 comparing obese vs. non-obese patients (t-test or Mann-Whitney U test depending on the normality of the data)

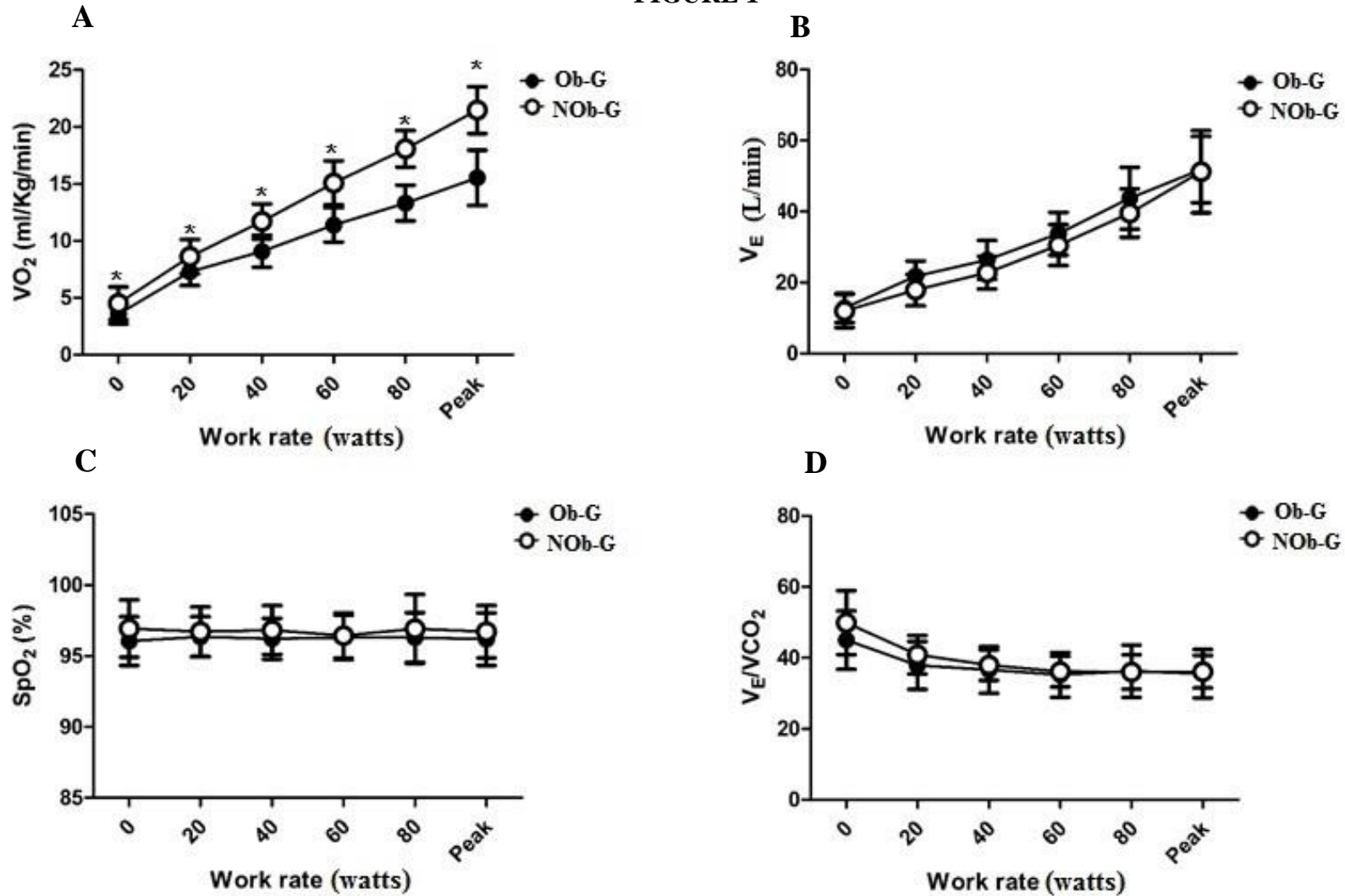


**Table 2.** CPET data and quadriceps muscle function of obese and non-obese patients with moderate or severe asthma

<b>Variables</b>	<b>Ob-G (n=36)</b>	<b>NOB-G (n=18)</b>
<b>CPET</b>		
Peak VO <sub>2</sub> , L·min <sup>-1</sup>	1.39 (1.24-1.52)*	1.20 (1.04-1.37)
ml. kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	15.5 (14.3-16.4)*	20.3 (16.0-23.3)
%	79.9 (73.3-87.3) *	88.8 (79.2-101.9)
Work rate, watt	90.8 (77.0-102.5)	90.5 (71.0-96.0)
%	75.8 (65.0-82.0)	73.8 (60.0-79.0)
RER	1.10 (1.04-1.14)	1.12 (1.06-1.20)
VE, L/min	51.8 (43.8-59.5)	51.2 (47.3-59.1)
VE/MVV, %	37.9 (30.5-47.3)	38.0 (30.8-47.3)
VE/VCO <sub>2</sub> slope	35.4 (29.3-41.7)	35.0 (32.4-38.0)
Heart rate, beats/min	145.9 (137.0-154.0)	147.4 (136.0-154.7)
%	89.3 (87.4-97.6)	85.7 (80.1-90.5)
VO <sub>2</sub> /HR, %	93.2 (80.5-101.8)*	102.6 (87.8-113.0)
Borg dyspnoea, score	5.0 (4.0-7.0)	4.5 (4.0-9.0)
Borg leg discomfort, score	7.0 (5.0-9.0)	7.0 (7.0-7.0)
<b>Quadriceps muscle function</b>		
Muscle strength, Kg	33.5 (28.6-37.0)*	28.7 (24.0-32.0)
%	44.5 (38.9-58.5)*	54.1 (44.3-59.3)
Muscle endurance, repetitions	27.0 (22.0-34.0)	29.3 (26.0-32.0)

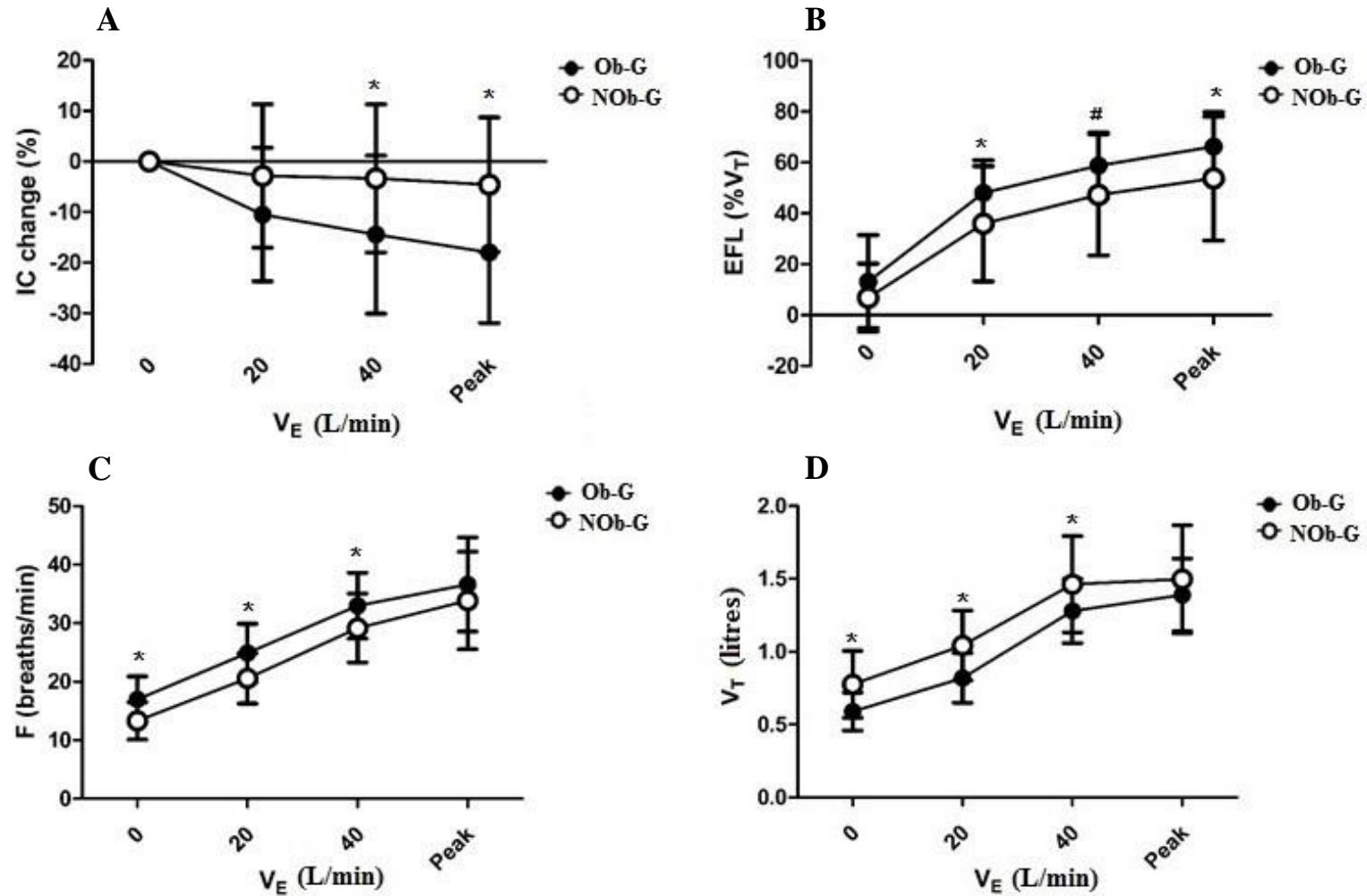
**Legend:** Values are presented as the mean and the median (25th–75th percentiles). VO<sub>2</sub>: oxygen consumption; RER: respiratory exchange rate; VE: minute ventilation; MVV: maximal voluntary ventilation; VCO<sub>2</sub>: carbon dioxide production; VO<sub>2</sub>/HR: oxygen pulse. \*p<0.05 comparing obese vs. non-obese patients (t-test or Mann-Whitney U test depending on the normality of the data)

FIGURE 1



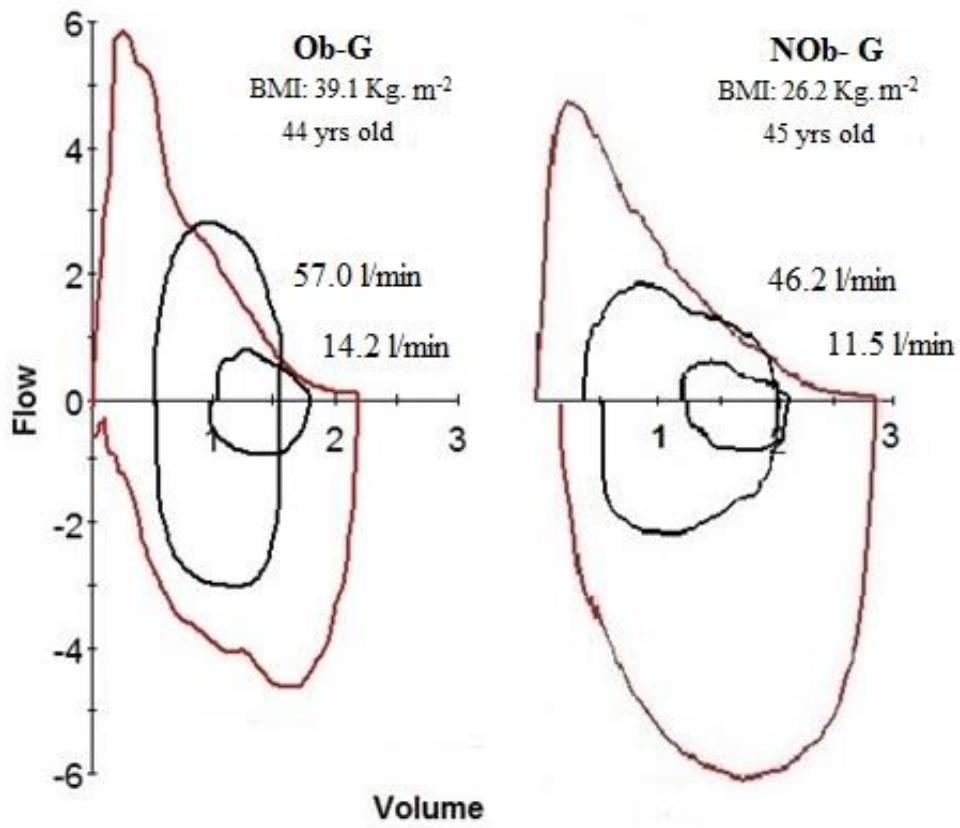
**Figure 1.** A. Oxygen consumption (VO<sub>2</sub>), B. Minute ventilation (V<sub>E</sub>), C. Peripheral oxyhaemoglobin saturation by pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>) and D. Ventilation equivalent for carbon dioxide production (V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>) according to cycle work rate in obese asthmatics (Ob-G) (closed circles) and non-obese asthmatics (NOb-G) (open circles). Values are the means ±SE. \*p<0.05 for Ob-G vs. NOb-G.

FIGURE 2



**Figure 2.** A. Dynamic hyperinflation (IC change), B. Expiratory flow limitation (EFLt), C. Tidal volume ( $V_T$ ), and D. Breathing frequency (F) expressed against  $V_E$  during the submaximal test in obese asthmatics (Ob-G) (closed circles) and non-obese asthmatics (NOb-G) (open circles). Values are the means  $\pm$  SE. \* $p \leq 0.05$  for Ob-G vs. NOb-G; # $p = 0.1$  for Ob-G vs. NOb-G.

**FIGURE 3**



**Figure 3.** Exercise tidal flow-volume loops plotted within the respective maximal flow-volume loops in obese asthmatics and non-obese asthmatics.

Exercise tolerance was associated with quadriceps endurance ( $r=0.65$ ;  $p<0.001$ ; Figure 4A), oxygen pulse ( $r=0.52$ ;  $p<0.05$ ; Figure 4B) and IC reduction ( $r=-0.46$ ;  $p<0.05$ ; Figure 4C). A forward stepwise regression was performed using the quadriceps endurance, the oxygen pulse and the IC reduction as independent variables and the exercise tolerance as a dependent variable. From that, the exercise tolerance could be predicted from a linear combination with muscular endurance ( $r=0.82$ ;  $r^2=0.67$ ;  $p<0.001$ ).

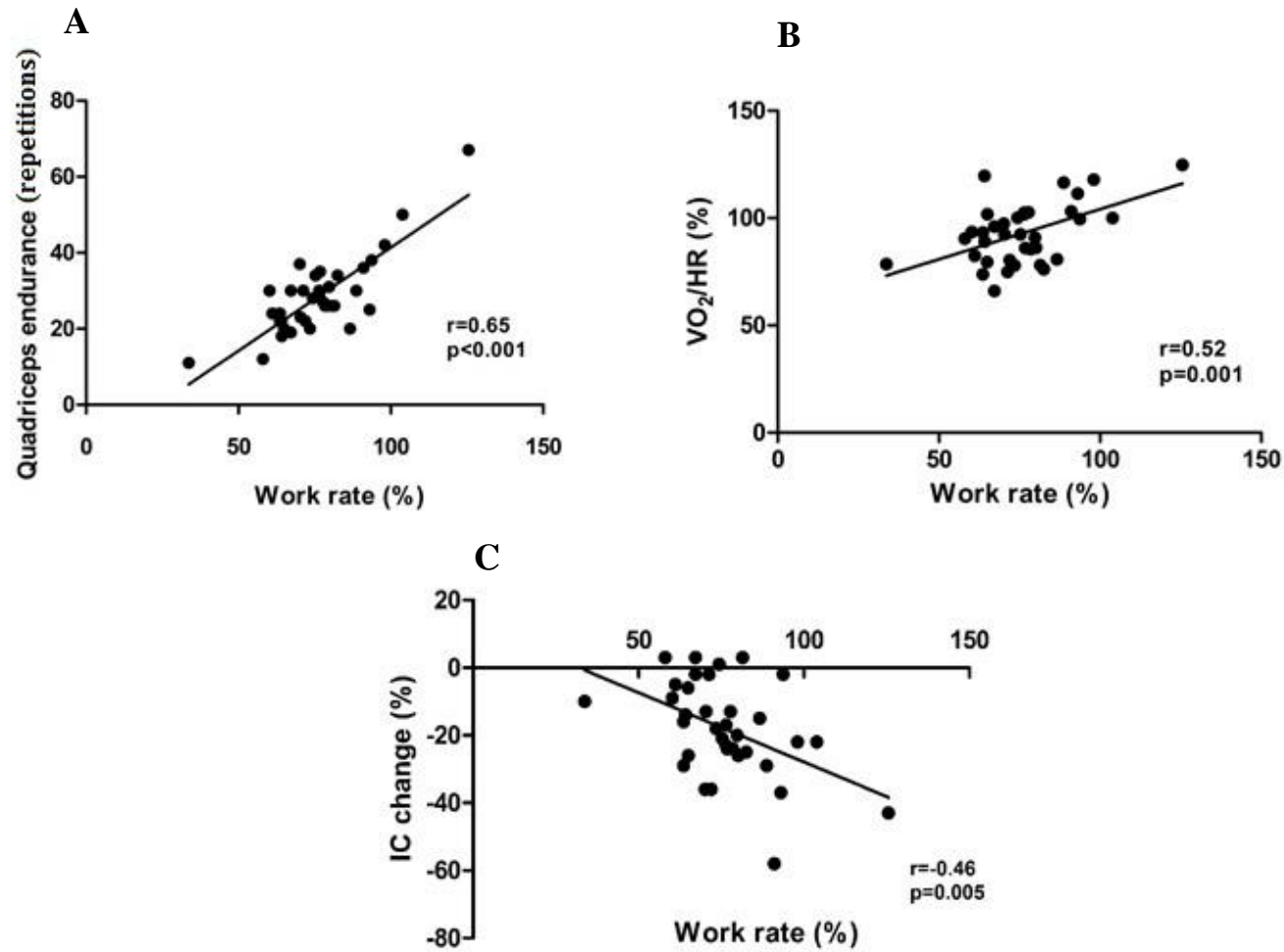
*Equation 1:*

$$\text{Work rate (\%)}^{\#} = 40.77 + (1.24 \times \text{quadriceps endurance}^*)$$

<sup>#</sup> Work rate as the percentage of prediction <sup>33</sup>

<sup>\*</sup> Quadriceps muscle endurance in number of repetitions

FIGURE 4



**Figure 4.** Linear correlations between exercise tolerance (work rate as the percentage of prediction) and **A.** Peripheral (quadriceps endurance – number of repetitions), **B.** Cardiac (oxygen pulse - VO<sub>2</sub>/HR %) and **C.** Ventilatory (dynamic hyperinflation – IC change %) variables in the Ob-G.

## **DISCUSSION**

To our knowledge, this is the first study to investigate the occurrence of dynamic hyperinflation (DH) in obese asthmatics, and our data show that the occurrence of DH was higher in obese asthmatics than in non-obese asthmatics; however, peripheral limitation was the main factor associated with reduced capacity of exercise in obese asthmatics. Our results also show that obese and non-obese asthmatics have reduced cardiorespiratory fitness.

In the present study, the occurrence dynamic hyperinflation (DH) was 72.2% in the obese asthmatics and 38.9% in non-obese asthmatics. According to previous studies [42, 43], asthma is commonly associated with DH, which is reflected by a progressive increase in the end-expiratory lung volume above the relaxation volume of the respiratory system; this increase in the end-expiratory lung volume can be attributed to the increased expiratory airway resistance and decreased expiratory time. Kosmas et al. [15] found that 70% of non-obese patients with mild to moderate stable asthma and normal lung function exhibited DH during exercise due to expiratory flow limitation. In our study, we observed a lower percentage of DH in our non-obese patients (38%), and this difference may be explained by the distinct definition of DH used in both studies. For example, Kosmas and co-workers described DH as a reduction in the IC values, while in the present study, we used IC variations of at least 10%, which has been widely used in the literature [36, 44].

In our study, obese asthmatics had higher expiratory flow limitation (EFLt) than non-obese asthmatics. This might have occurred because during exercise, obese subjects breathe at low lung volumes. This low volume is observed in the tidal flow-volume loop

as encroaching the maximal flow-volume envelope, which limits expiratory flow and results in an inability to decrease the EELV [11, 16, 45, 46]. Another factor that could have contributed to the development of DH in the obese asthmatics was the increased respiratory rate. This hypothesis is supported by the previous findings that showed that non-asthmatic obese women presented progressive dynamic hyperinflation throughout exercise due to the combination of slow mechanical time constants for lung emptying and increased breathing frequency with diminished expiratory time as exercise progressed [16].

In addition to the greater occurrence of DH observed in the obese asthmatics, they also presented lower cardiorespiratory fitness. According to Cortés-Telles et al. [47], there are many interpretative challenges in assessing cardiorespiratory fitness in obese individuals because of the confounding influence of increased body mass. Usually,  $\text{VO}_2\text{max}$  is expressed in either absolute values (l/min) or values relative to the total (ml/kg/min) or lean body mass (ml/LBM/min). The increased body mass of obese individuals places them at a disadvantage when the  $\text{VO}_2\text{max}$  is reported using conventional units (i.e., ml/kg/min), and the most appropriate way to express the  $\text{VO}_2\text{max}$  is as the percentage of the predicted value. In the present study, obese asthmatics showed reduced cardiorespiratory fitness, and this finding is consistent with the only study that assessed individuals with the combination of obesity and asthma ( $\text{VO}_2\text{max}$  of 82% vs. 92%) [47]. In the present study, we observed that quadriceps endurance, oxygen pulse and IC reduction were linearly associated with exercise tolerance; however, when all 3 factors were associated using a multiple linear regression, the only feature that remained significant was quadriceps endurance ( $r=0.82$  and  $r^2=0.67$ ). According to Miller et al. [48], excessive body weight in obese non-



asthmatics induces significant dyspnoea on exertion and fatigue that likely result in the restriction of daily physical activity and increased time spent in sedentary activity, promoting a reduction in cardiorespiratory fitness. Moreover, the exercise intolerance caused by the reduction in the quadriceps endurance is supported by previous findings that showed that obese individuals present a decrease in capillary density and blood flow [49] and a lower proportion of type I fibres in the quadriceps muscles [50, 51], which lead to a reduced ability to generate prolonged exertions [52]. Based on these findings, we hypothesized that the association between quadriceps endurance and exercise tolerance is a consequence of a sedentary lifestyle and changes in the peripheral muscle, rather than airflow limitations and DH.

Contrary to the results obtained by Kosmas et al. [15] in asthmatic patients, we found that IC reduction was negatively correlated with exercise tolerance in obese asthmatics. The difference between these findings could be because the patients in our study had grade II obesity, whereas Kosmas et al. [15] included patients of normal weight. A study with obese women [16] showed that the dynamic increases in ELLV with exercise served to optimize the operating lung volumes and accommodate the increased ventilator demand without increased breathlessness, which may explain the correlation reported in the present study. Similar to the study of asthmatics with mild-to-moderate obesity, our results showed that grade II obesity was not associated with alterations in the ventilatory response to exercise. Asthmatic individuals had similar dyspnoea ratings,  $V_E/V_{VM}$  values,  $V_E/V_{CO_2}$  slopes and  $SpO_2$  levels, which indicate that the respiratory system is not the limiting factor for exercise performance in obese asthmatics.

Another variable that is highly correlated with exercise tolerance is the oxygen pulse, but oxygen pulse and DH were not independent variables used to predict the exercise tolerance. A reduction in the oxygen pulse in obese asthmatics may be explained by a decrease in the left ventricular performance [53], due to air trapping, which occurs as a consequence of reduced air emptying aggravated by an increased respiratory rate and expiratory flow limitation.

Certain limitations should be noted in our study. Our results may not be considered representative of the entire population of female obese asthmatics because we evaluated only patients with grade II obesity. Another limitation is the lack of standardization for the reduction in IC, which reflects DH. We preferred to use the reduction of 10% from baseline because this value usually represents the highest variability accepted between manoeuvres [30]. Furthermore, because no previous study has evaluated DH in obese asthmatics, the sample size was calculated based on the DH in non-obese asthmatics [15] and in obese patients without pulmonary disease [16]. Finally, expiratory flow limitation was evaluated using the overlap method, which may lead to overestimation due to the volume history and gas compression effects [54, 55]. However, this method has been used by several investigators [16, 36, 56] to better assess and quantify the degree of ventilatory constraint.

In conclusion, obese asthmatics have more frequent and intense occurrences of DH because they breathe at low lung volumes with increased expiratory flow limitation and increased respiratory frequency. They also have reduced cardiorespiratory fitness compared to non-obese asthmatics. Nevertheless, peripheral limitation was the main cause of exercise intolerance in these patients. This finding has important clinical

implications because it is possible to perform pulmonary rehabilitation with an emphasis on lower limb training to improve exercise tolerance in female obese asthmatics.

### **Conflicts of interest and sources of support**

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

### **Acknowledgements**

The authors would like to acknowledge the patients who made this study possible.

### **REFERENCES**

1. F. Rasmussen, RJ Hancox, Mechanisms of obesity in asthma, Curr Opin Allergy Clin Immunol. 14 (2014) 35-43.
2. Global Initiative for asthma (GINA): Global Burden of asthma. <http://www.ginasthma.org/>, 2014 (accessed 2.02.16).
3. WHO. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (accessed 11.03.16).
4. SH Kim, ER Sutherland, EW Gelfand, Is there a link between obesity and asthma?, Allergy Asthma Immunol Res. 6 (2014) 189-195.
5. CS Farah, CM Salome, Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism, Respirol. 17 (2012) 412-421.
6. M Gruchała-Niedoszytko, S Małgorzewicz, M Niedoszytko, M Gnacinska, E Jassem, The influence of obesity on inflammation and clinical symptoms in asthma, Adv Med Sci. 58 (2013) 15-21.
7. D Gibeon, K Batuwita, M Osmond, Heaney LG, CE Brightling, R Niven, A Mansur, R CHaudhuri, CE Bucknall, A Rowe, Y Guo, PK Bhavsar, KF Chung, A Menzies-

- Gow, Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype: analysis of the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry Patient cohort according to BMI, *Chest*. 143 (2013) 406-414.
8. DA Beuther, ST Weiss, ER Sutherland, Obesity and asthma, *Am J Respir Crit Care Med*. 174 (2006) 112-119.
  9. SA Shore, RA Johnston, Obesity and asthma, *Pharmacol Ther*. 110 (2006) 83-102.
  10. SA Shore, Obesity and asthma: possible mechanisms, *J Allergy Clin Immunol*. 121 (2008) 1087-93.
  11. S Mahadev, CS Farah, GG King, CM Salome, Obesity, expiratory flow limitation and asthma symptoms. *Pulm Pharmacol Ther*. 26 (2012) 438-43.
  12. JA Guenette, KA Webb, DE O'Donnell, Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD?, *Eur Respir J*. 40 (2012) 322-329.
  13. DE O'Donnell, J Travers, KA Webb, Z He, YM Lam, A Hamilton, S Kesten, F Maltais, H Magnussen, Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD, *Eur Respir J*. 34 (2009) 866-874.
  14. E Callens, S Graba, K Gillet-Juvin, M Essalhi, B Bidaud-Chevalier, C Peiffer, B Mahut, C Delclaux, Measurement of dynamic hyperinflation after a 6-minute walk test in patients with COPD, *Chest*. 136 (2009) 1466-1472.
  15. EN Kosmas, J Milic-Emili, A Polychronaki, I Dimitroulis, S Retsou, M Gaga, A Koutsoukou, C Roussos, NG Koulouris, Exercise-induced flow limitation, dynamic hyperinflation and exercise capacity in patients with bronchial asthma, *Eur Respir J*. 24 (2004) 378-84.
  16. D Ofir, P Laveneziana, KA Webb, DE O'Donnell, Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women, *J Appl Physiol*. 102 (2007) 2217-26.

17. TJ Sutherland, JO Cowan, DR Taylor, Dynamic hyperinflation with bronchoconstriction: differences between obese and non-obese women with asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 177 (2008) 970-75.
18. A Deesomchok, T Fisher, KA Webb, J Ora, YM Lam, MD Lougheed, DE O'Donnell Effects of obesity on perceptual and mechanical responses to bronchoconstriction in asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 181(2010) 125-33.
19. 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. <http://www.ginasthma.org/> (accessed 03.09.14).
20. PD Thompson, R Arena, D Riebe, LS Pescatello, 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.* 12 (2013) 215-217.
21. GA Bray, Classification and evaluation of the obesities, *Med Clin North Am.* 73 (1989) 161-184.
22. CC Gordon, WC Chumlea, AF Roche, Stature, Recumbent Length and Weighth. In: TG Lohman, AF Roche, R Martorell (Eds.), *Anthropometric Standardization Reference Manual, Champaign, III: Human Kinetics, 1988, pp 3-8.*
23. NL Keenan, DS Strogatz, SA James, AS Ammerman, BL Rice, Distribution and correlates of waist-to-hip ratio in black adults: the Pitt County Study, *Am J Epidemiol.* 135 (1992) 678-684.
24. HC Lukaski, WW Bolonchuk, CB Hall, WA Siders, Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition, *J Appl Physiol.* 60 (1986) 1327-32.

25. EF Juniper, PM O'Byrne, GH Guyatt, PJ Ferrie, DR King, Development and validation of a questionnaire to measure asthma control, *Eur Respir J.* 14 (1999) 902-907.
26. EF Juniper, J Bousquet, J Abetz, ED Bateman, Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire, *Respir Med.* 100 (2006) 616-621.
27. M Leite, EV Ponte, J Petroni, A D'Oliveira Junior, E Pizzichini, AA Cruz, Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil, *J Bras Pneumol.* 34 (2008) 756-763.
28. JA Neder, S Andreoni, A Castelo-Filho, LE Nery, Reference values for lung function tests. I. Static volumes, *Braz J Med Biol Res.* 32 (1999) 703-717.
29. CA Pereira, T Sato, SC Rodrigues, New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil, *J Bras Pneumol.* 33 (2007) 397-406.
30. MR Miller, J Hankinson, V Brusasco, F Burgos, R Casaburi, A Coates, R Crapo, P Enright, CP van der Grinten, P Gustafsson, R Jensen, DC Johnson, N MacIntyre, R McKay, D Navajas, OF Pedersen, R Pellegrino, G Viegi, J Wanger, ATS/ ERS Task Force. Standardization of spirometry, *Eur Respir J.* 26 (2005) 319-338.
31. J Wanger, JL Clausen, A Coates, OF Pedersen, V Brusasco, F Burgos, R Casaburi, R Crapo, P Enright, CP van der Grinten, P Gustafsson, J Hankinson, R Jensen, D Johnson, N Macintyre, R McKay, MR Miller, D Navajas, R Pellegrino, G Viegi, ATS/ERS Task Force. Standardization of the measurement of lung volumes, *Eur Respir J.* 26 (2005) 511-522.
32. K Wasserman, JE Hansen, DY Sue, R Casaburi, BJ Whipp, Principles of Exercise Testing and Interpretation, fifth ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 1999.

33. GA Borg, Psychophysical bases of perceived exertion, *Med Sci Sports Exerc.* 14 (1982) 377-381.
34. JA Neder, LE Nery, A Castelo, S Andreoni, MC Lerario, A Sachs, AC Silva, BJ Whipp, Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study, *Eur Respir J.* 14 (1999) 1304-1313.
35. DE O'Donnell, T Flüge, F Gerken, A Hamilton, K Webb, B Aguilaniu, B Make, H Magnussen, Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 23 (2004) 832-840.
36. DG Stubbings, LG Pengelly, JL Morse, NL Jones, Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction, *J Appl Physiol.* 49 (1980) 511-515.
37. BD Johnson, PD Scanlon, KC Beck, Regulation of ventilator capacity during exercise in asthmatics, *J Appl Physiol.* 79 (1995) 892-901.
38. AS Wen, MS Woo, TG Keens, How many manoeuvres are required to measure maximal inspiratory pressure accurately, *Chest.* 111 (1997) 802-7.
39. JY Hogrel, CA Payan, GR Ollivie, V Tanant V, S Attarian, A Couillandre, A Dupeyron, L Lacomblez, V Doppler, V Meininger, C Tranchant, J Pouget, C Desnuelle, Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing, *Arch Phys Med Rehabil.* 88 (2007) 1289-1297.
40. Muscular weakness assessment: use of normal isometric strength data, The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium, *Arch Phys Med Rehabil.* 77 (1996) 1251-1255.
41. F Villa, APBM Castro, AC Pastorino, JM Santarém, MA Martins, CMA Jacob, CRF Carvalho, Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma, *Arch Dis Child.* 96 (2011) 554-559.

42. AJ Woolcock, AS Rebeck, JF Cade, J Read, Lung volume changes in asthma measured concurrently by two methods, *Am Rev Respir Dis.* 104 (1971) 703-709.
43. JG Martin, Respiratory mechanics in asthma, *Eur Respir Rev.* 14 (1993) 444-447.
44. DE O'Donnell, SM Revall, KA Webb, Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med.* 164 (2001) 770-777.
45. DS DeLorey, BL Wyrick, TG Babb, Mild-to-moderate obesity: implications for respiratory mechanics at rest and during exercise in young men, *Int. J. Obes.* 29 (2005) 1039-1047.
46. TG Babb, KG Ranasinghe, LA Comeau, TL Semon, B Schwartz, Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing, *Am J Respir Crit Care Med.* 178 (2008) 116–23.
47. A Cortés-Télles, L Torre-Bouscoulet, M Silva-Cerón, R Mejía-Alfaro, N Syed, GS Zavorsky, JA Guenette, Combined effects of mil-to-moderate obesity and asthma on physiological and sensory responses to exercise, *Respir Med.* 109 (2015) 1397-1403.
48. WM Miller, TJ Spirng, KC Zalezin, KR Kaeding, KE Nori Janosz, PA McCullough, BA Franklin, Lower than predicted resting metabolic rate is associated with severely impaired cardiorespiratory fitness in obese individuals, *Obesity.* 20 (2012) 505-11.
49. BR Newcomer, DE Larson-Meyer, GR Hunter, RL Weinsier, Skeletal muscle metabolism in overweight and post-overweight women: an isometric exercise study using <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy, *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25 (2001) 1309-1315.



50. AD Kriketos, LA Baur, J O'Connor, D Carey, S King, ID Caterson, LH Storlien, Muscle fibre type composition in infant and adult populations and relationships with obesity, *Int J Obes Relat Metab Disord.* 21 (1997) 796-801.
51. CJ Tanner, HA Barakat, GL Dohm, WJ Pories, KG MacDonald, PRG Cunningham, MS Swanson, JA Houmard, Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss, *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab.* 282 (2002) 1191-1196.
52. LA Cavuoto, MA Nussbaum, Obesity-related differences in muscular capacity during sustained isometric exertion, *Appl Ergon.* 44 (2013) 254-60.
53. A Varray, J Mercier, AM Savy-Pacaux, C Préfaut, Cardiac role in exercise limitation in asthmatic subjects with special reference to disease severity, *Eur Respir J.* 6 (1993) 1011-1017 .
54. BD Johnson, WG Reddan, DF Pegelow, KC Seow, JA Dempsey, Flow limitation and regulation of functional residual capacity during exercise in a physically active aging population, *Am Rev Respir Dis.* 143 (1991) 960-967.
55. BD Johnson, KW Saupe, JA Dempsey, Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes, *J Appl Physiol.* 77 (1992) 963-973.
56. TG Babb, R Viggiano, B Hurley, B Staats, JR Rodarte, Effect of mild-to moderate airflow limitation on exercise capacity, *J Appl Physiol.* 70 (1991) 223-230.