Karen Brandão Evaristo

Comparação entre exercício aeróbio e respiratório no controle clínico e inflamação pulmonar de pacientes com asma persistente moderada ou grave: ensaio clínico aleatorizado

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

Programa de Ciências da Reabilitação
Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de Carvalho

São Paulo

2015

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos meus pais ***Hélio Carlos Evaristo*** *e* ***Maria Izilda Brandão Evaristo****, por estarem sempre ao meu lado e a me ensinarem que sem esforço não há vitória. Aos meus irmãos* ***Hélio Carlos Evaristo Júnior*** *e* ***Marcos Henrique Evaristo****, por sempre me apoiarem, vibrando com cada conquista e me dando incentivo para continuar diante das atribulações. Ao meu amado noivo* ***Jober Ribeiro Paz*** *por todo o companheirismo, paciência e cumplicidade, fazendo todo o possível e o impossível para me ver bem.*

Agradeço a Deus por me proporcionar dividir com pessoas tão especiais e amadas mais essa conquista!

Agradecimentos

*Agradeço primeiramente a **Deus** por ter me dado a vida, iluminado meus pensamentos, guiado meus caminhos até aqui e me dado forças nos momentos mais difíceis em que pensei em desistir.*

*Aos meus pais **Hélio Carlos Evaristo** e **Maria Izilda Brandão Evaristo**, pelo exemplo de vida e amor, por terem me ensinado a ser quem sou, por terem acreditado em mim e a me mostrarem que sou capaz! Obrigada pelo amor, compreensão, paciência e apoio.*

*Aos meus irmãos **Hélio Carlos Evaristo Júnior** e **Marcos Henrique Evaristo**, que perto ou longe torcem por mim à todo momento. Obrigada pela amizade e pelo que representam em minha vida. Exemplos de determinação e sucesso.*

*Às minhas cunhadas **Andrea Luiza Cascardi Magni Evaristo** e **Mariana Baroni**, obrigada pela amizade e por toda a torcida até aqui.*

*Ao meu noivo **Jober Ribeiro Paz**, todo o meu agradecimento pelo apoio técnico, psicológico e afetivo. Por todo amor e dedicação, compreensão e cumplicidade. Obrigada por me aguentar nos momentos de nervoso,*

TPM, mal humor etc. Obrigada também por me acalmar nos momentos de estresse. Minha cara metade, essa vitória também é sua!

Ao meu orientador ***Celso Ricardo Fernandes Carvalho****, obrigada pela oportunidade de aprender e pela confiança depositada em mim. Sem isso, esse sonho não seria possível. Grande exemplo de professor, pesquisador e ser humano, sempre com um sorriso no rosto e disposto a ajudar. Obrigada por compartilhar sua experiência comigo e por contribuir grandemente para minha formação profissional e pessoal.*

Á ***Milene Saccomani Granja,*** *pelo companheirismo e pela parceria até o final deste estudo. Agradeço por dividir as alegrias, compartilhar sua experiência e me ajudar nas dificuldades. Nosso esforço valeu a pena.*

Á ***Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo****, por ser um local de tanto aprendizado e história. Obrigada por abrigar meus sonhos e agradeço também a todos os funcionários que ajudaram a concretizá-lo.*

Aos prof. ***Milton de Arruda Martins****,* ***Beatriz Romanholo****,* ***Rafael Stelmach****,* ***Alberto Cukier****,* ***Regina Maria de Carvalho Pinto****,* ***Marcos***

Rojo *e* ***Danilo Santaella****, por toda a contribuição na elaboração e execução deste projeto.*

Aos amigos do grupo ***LIFFE*** *(Laboratório de Investigação em Fisioterapia e Fisiologia do Exercício), por todos conselhos e pelos momentos de aprendizado e estudo. E também por todos os momentos de descontração e alegria. Levo todos no coração e torço pelo sucesso de cada um.*

Aos ***pacientes****, parte mais importante desse trabalho, que sempre foram o foco dos meus esforços. Obrigada por confiarem em mim a sua saúde. À cada um de vocês meu sentimento de imensa gratidão.*

Á todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram e tornaram possível a realização desse trabalho. Muito obrigada!

Agradecimento especial à ***FAPESP*** *(Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - 2009/53904-9) pelo apoio financeiro para a realização deste trabalho.*

Epígrafe

“Paciência e perseverança tem o efeito mágico de fazer as dificuldades desaparecerem e os obstáculos sumirem.” (John Quincy Adams)

Essa 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 Bibliotecas 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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo **1**

Abstract **4**

Introdução **7**

Definição e Epidemiologia da Asma 8

Desenvolvimento da asma 9

Fisiopatologia da Asma 10

Comprometimento sistêmico da asma 11

Exercício aeróbio x asma 12

Exercícios Respiratórios x asma 13

Hipótese e Justificativa **14**

Objetivos **16**

Objetivo Primário 17

Objetivos secundários 17

Métodos **18**

Casuística 19

Delineamento Experimental 20

Intervenções 21

Programa Educacional 21

Programa de exercício aeróbio 22

Programa de exercício respiratório 22

Métodos de Avaliação 24

Controle clínico da asma 24

Diário de Sintomas 25

Celularidade no escarro induzido 25

Óxido Nítrico no ar exalado 26

Capacidade funcional 27

Função Pulmonar 27

Tratamento Estatístico 28

***Resultados* 29**

Caracterização da amostra 30

Análises por intenção de tratamento 33

Efeito do treinamento no controle clínico da asma 33

Efeito do treinamento físico na celularidade do escarro induzido 36

Efeito do treinamento na fração exalada de óxido nítrico (FeNO) 37

Efeito do treinamento na capacidade funcional e função pulmonar 37

Discussão **39**

Efeito do treinamento no controle clínico da asma 40

Efeito do treinamento na inflamação pulmonar 43

Efeito do treinamento na capacidade funcional 44

Limitações **46**

Conclusão **48**

Anexos **50**

ANEXO I **51**

ANEXO II **55**

ANEXO III **57**

ANEXO IV **58**

ANEXO V **59**

Referências **60**

Listas

Lista de Abreviaturas

IgE	Imunoglobulina E
Th 2	Linfócitos T auxiliares do tipo 2
IL	Interleucina
GMC-SF	Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Fator
IFN γ	Interferon γ
TNF-α	Fator de necrose tumoral
NO	Óxido Nítrico
HRQoL	Fatores de Saúde relacionados a Qualidade de Vida
AVD	Atividade de vida diária
FeNO	Fração exalada de Óxido Nítrico
IMC	Índice de massa corpórea
NAPA	Núcleo de Assistência e Pesquisa em Asma
ACQ	*Asthma Control Questionnaire*
ACT	*Asthma Control Test*
FC	Frequência cardíaca
PFE	Pico de fluxo expiratório
Prof.	Professor
MSc.	Mestre
Dr.	Doutor

VEF_1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
DTT	Ditiotreitol
PBS	Tampão fosfato
LIM	Laboratório de Investigação Médica
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ISWT	*Incremental Shuttle walking test*
f	Frequência respiratória
PA	Pressão arterial
CVF	Capacidade vital forçada
ITT	*Intention to treat*
ANOVA	Análise de variância
GA	Grupo aeróbio
GR	Grupo respiratório
F	Feminino
M	Marculino
N°	Número
Ppb	Partes por bilhão

Lista de Símbolos

Kg	Quilograma
µg	Micrograma
m	Metro
m^2	Metro ao quadrado
Km/h	quilômetros por hora
cmH_2O	Centímetros de água
L/s	Litros por segundo
s	Segundo
mL	Mililitros
Δ	Delta (variação de valores entre períodos)
γ	Gama
α	Alfa
pH	concentração de Hidrogênio
<	Menor
>	Maior

=	Igual
x	Vezes
±	Maios ou menos
%	Porcetagem

Lista de Siglas

GINA	Global Iniciative for Asthma
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
ERS	European Respiratory Society
ATS	American Toracic Society
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo

Lista de tabelas

Tabela 1: Caracterização dos pacientes antes das intervenções 38

Tabela 2: Valores de função pulmonar dos pacientes antes e depois das intervenções 46

Lista de Figuras

Figura 1: Desenho do estudo. 27

Figura 2: Diagrama CONSORT. 37

Figura 3 A e B: Efeito das intervenções no controle clínico avaliado pelo *Asthma Control Questionnaire.* 41

Figura 4: Efeito das intervenções no controle clínico avaliado pelo *Asthma Control Test*. 42

Figura 5: Efeito das intervenções nos dias livres de sintomas de asma. 43

Figura 6: Efeito das intervenções na inflamação pulmonar. 44

Figura 7: Efeito das intervenções na FeNO. 45

Figura 8: Efeito do treinamento na distância percorrida no *Incremental shuttle walking test.* 46

Resumo

Evaristo KB. Comparação entre exercício aeróbio e respiratório no controle clínico e inflamação pulmonar de pacientes com asma persistente moderada ou grave: ensaio clínico aleatorizado [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por obstrução reversível, inflamação e hiperresponsividade a diversos estímulos. O exercício, seja ele de caráter aeróbio ou respiratório, é muito utilizado no tratamento de pacientes asmáticos, porém, pouco se sabe sobre os benefícios desses exercícios no processo inflamatório e no manejo clínico dessa doença. **Objetivo:** Comparar o efeito do exercício aeróbio e respiratório no controle clínico, inflamação pulmonar e capacidade funcional de pacientes com asma persistente moderada ou grave. **Métodos:** Foram estudados 50 adultos asmáticos divididos aleatoriamente em dois grupos: aeróbio (GA; n=28) e respiratório (GR; n=22). O tratamento foi realizado em 2 sessões semanais, durante 3 meses, totalizando 24 sessões com duração de 40 minutos cada uma, sendo que o GA praticou exercício aeróbio em esteira ergométrica e o GR praticou exercícios respiratórios baseados na técnica de Yoga. Ambos os grupos participaram de um programa educacional constituído de 2 aulas antes do início das intervenções. Antes e após as intervenções foram avaliados: o controle clínico (*Asthma Control Questionnaire* - ACQ, A*sthma Control Test* - ACT e diário de sintomas), a inflamação pulmonar (celularidade no escarro e fração exalada de óxido nítrico - FeNO), a capacidade funcional (*Incremental shuttle walking test*) e a função pulmonar (espirometria). Foi utilizado o teste Komolgorov-Smirnov para verificar a normalidade dos dados e a análise de variância (ANOVA) de dois fatores com medidas repetidas, associado ao *post hoc* de Holm Sidak para comparar as diferenças entre e intra-grupos. **Resultados:** Houve melhora do controle clínico avaliado pelo ACQ apenas no GA ($p<0,05$), assim como a diminuição na porcentagem de eosinófilos no escarro ($p<0,05$) e o aumento nos dias livres de sintomas ($p<0,05$). Ambos os grupos melhoraram o controle clínico avaliado pelo ACT e a capacidade

funcional (p<0,05). **Conclusão:** Esses resultados sugerem que ambos os exercícios proporcionam benefícios para pacientes com asma persistente moderada e grave, porém, o exercício aeróbio resultou em mais benefícios clínicos.

Descritores: asma, terapia por exercício, controle clínico, inflamação

Abstract

Evaristo KB. Comparison between aerobic and breathing exercises on clinical control and airway inflammation of patients with moderate or severe persistent asthma: a randomized trial [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airway characterized by reversible obstruction, inflammation and hyperresponsiveness of various stimuli. Aerobic or breathing exercise, have been used on treatment of asthmatic patients, however, little is known about the benefits of these exercises in clinical management and inflammatory process of the disease. **Objective:** To compare the effect of aerobic and breathing exercise in clinical control, airway inflammation and functional capacity of patients with moderate or severe persistent asthma. **Methods:** 50 asthmatic adults were randomly divided into two groups: aerobic (AG; n = 28) and breathing group (BG, n = 22). The treatment was composed of two weekly sessions, during three months, totaling 24 sessions with duration of 40 minutes each. AG practiced aerobic exercise in a treadmill, while BG practiced breathing exercises based on Yoga technique. Both groups participated of an education program that consists of two classes before the interventions. Before and after the interventions were evaluated: clinical control (Asthma Control Questionnaire - ACQ, Asthma Control Test – ACT, and symptoms diary), airway inflammation (cellularity in sputum and fraction exhaled nitric oxide - FeNO), functional capacity (incremental shuttle walking test) and lung function (spirometry). It was used Komolgorov-Smirnov test to verify the normality of the data and analysis of variance two way with repeated measures (ANOVA), associated to post hoc of Holm Sidak to analize differences between and within groups. **Results:** There was improvement of clinical control evaluated by ACQ only in AG ($p < 0.05$), as a decrease in eosinophil percentage in sputum ($p<0.05$) and an increase in free days of symptoms ($p < 0,05$). Both groups improved clinical control evaluated by ACT and functional capacity ($p < 0.05$). **Conclusion:** These data suggest that both exercises provide benefits to patients with moderate or severe persistent asthma, however, the aerobic exercise resulted in more clinical benefits.

Key words: asthma, exercise therapy, clinical control, inflammation

Introdução

Definição e Epidemiologia da Asma

A asma é uma doença heterogênea, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, definida por uma história de sintomas respiratórios como sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse, que varia com o tempo e em intensidade, associada a limitação variável do fluxo aéreo[1]. A limitação ao fluxo aéreo é difusa, variável e, na maioria das vezes, reversível espontaneamente ou com o tratamento farmacológico; por outro lado, os pacientes asmáticos podem ter exacerbações, causando uma ameaça à vida e levando a perdas significativas tanto para os pacientes quanto para a comunidade[1]. A gravidade da doença pode ser classificada em intermitente e persistente (leve, moderada ou grave) e é avaliada considerando a presença de sintomatologia diurna e noturna, necessidade de medicação, frequência de exacerbações, grau de limitação à atividade física e função pulmonar. Os fatores para o desenvolvimento da asma são uma combinação entre predisposição genética e fatores ambientais, como a exposição a alérgenos, poluentes, fatores psicossociais, entre outros[1,2].

A prevalência de asma varia entre 1 e 18% na população mundial[1]. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)[3], estima-se que entre 235 e 300 milhões de pessoas sofram de asma em todo o mundo e que esse número pode aumentar em mais 100 milhões de pessoas até 2025[4]. Cerca de 200.000 pessoas morrem de asma anualmente, com mais de 80% dessas mortes ocorrendo em países com média e baixa renda[5]. A prevalência da asma vem aumentando em todo o mundo assim como as comunidades que adotam um estilo de vida moderno e tornam-se urbanizados, talvez pelo aumento da obesidade, interações com microrganismos comuns no ambiente e exposição à poluição do ar[5]. Nos EUA, entre 2003 e 2005 foram gastos 18 milhões de dólares ao ano com adultos asmáticos[2]. Segundo o DATASUS do Ministério da Saúde do Brasil, ocorrem 350.000 internações por asma ao ano, constituindo-se a quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (2,3% do total)[6]. O Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) do DATASUS demonstrou que entre 2008 e 2012, a asma foi responsável por uma média anual de 2.682 mortes[7]. Em 2010, a

asma foi responsável por 192.601 internações no Brasil, com um gasto equivalente a, aproximadamente, 100 milhões de reais[8]. Em vista disso, a asma representa um importante problema de saúde pública em todo o mundo porque acomete pessoas de todas as idades, raças e em todas as condições ambientais e diferentes níveis sociais e culturais, não existindo grandes diferenças na prevalência entre as etnias[9]. A asma ainda apresenta elevados custos diretos (utilização de serviços de saúde e custos farmacêuticos) e indiretos (redução da produtividade e absenteísmo no trabalho), que oneram de forma expressiva os pacientes e os sistemas públicos de saúde[6], resultando em manejo sub-ótimo da doença.

Desenvolvimento da asma

O desenvolvimento da asma está associado a uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Variantes genéticas tornaram-se amplamente disponíveis e têm sido utilizadas em estudos para procurar associações entre milhares de casos de asma. Para todos os *loci* encontrados, os efeitos são fracos, o que representa apenas uma pequena proporção da hereditariedade da doença. *Loci* associados com concentrações imunoglobulina E (IgE) total mostram muito pouca relação com a asma, suportando a ideia de que a atopia pode não ser o principal responsável pela suscetibilidade[2]. Um estudo dos escores genéticos sugere que a asma tem uma forte herança poligênica, que está de acordo com achados anteriores em estudos de segregação familiar da doença[10]. Pesquisas atuais estudam os fatores ambientais de proteção contra a asma. Essas pesquisas mostram consistentemente que a proteção contra a asma pode estar associada à diversidade microbiana e que os fatores de proteção para asma são diferentes daqueles para a sensibilização alérgica. Um achado paralelo é que a exposição à creche no início da vida está associada à diminuição do risco de asma durante os anos escolares[11] e que a população microbiana contida na poeira domiciliar difere significantemente dependendo se a criança está ou não exposta à creche[12]. Os fatores

ambientais específicos que representam estes efeitos não foram identificados, mas a hipótese mais aceita é que a exposição a uma gama de microrganismos inócuos, principalmente as bactérias, são gatilhos para a resposta protetora do sistema imunológico em desenvolvimento[2].

Fisiopatologia da Asma

A fisiopatologia da asma é complexa e envolve inúmeras células e mediadores inflamatórios, que participam deste processo de diferentes formas, a depender do fenótipo do paciente[13]. Na asma predominantemente alérgica, primeiramente, ocorre a sensibilização do indivíduo por algum alérgeno, onde as células dendríticas presentes na mucosa brônquica[14] interagem com linfócitos T auxiliares do tipo 2 (do inglês *helper* – Th2) e promovem a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de IgE específica para o alérgeno identificado. Após a sensibilização, subseqüentes exposições alergênicas levam a liberação de mediadores inflamatórios na via aérea[15].

Este processo divide-se em duas fases: uma imediata, com início logo após o contato e duração entre 1 e 2 horas, onde os mastócitos recobertos por imunoglobulina E (IgE) se degranulam e liberam mediadores pré-formados tais como histamina, prostaglandina e leucotrienos que são rapidamente sintetizados e induzem à broncoconstrição (principal fator responsável pela obstrução das vias aéreas nesta fase), aumento da permeabilidade vascular, produção de muco e recrutamento de células inflamatórias para as vias aéreas[16,15]. Na fase tardia (entre 6 e 72 horas após o contato com o alérgeno) ocorre um processo inflamatório crônico que é iniciado pelo recrutamento de leucócitos (neutrófilos, basófilos, monócitos, linfócitos e, principalmente, eosinófilos), desencadeando a produção de citocinas, sobretudo de interleucinas (IL): IL-4, IL-5 e IL-13. A IL-4 é importante na diferenciação de células Th2, a IL-5 é necessária para a proliferação, diferenciação e sobrevivência dos eosinófilos e

a IL-13 participa da formação de IgE[1]. Ocorre também a produção de fator de crescimento do granulocyte-macrophage colony-stimulating fator (GMC-SF), interferon γ (IFN γ) e do fator de necrose tumoral (TNF-α), responsáveis pelo recrutamento de outras células inflamatórias como neutrófilos, linfócitos T e macrófagos, além da liberação de vários mediadores inflamatórios produzidos principalmente por leucócitos, endotélio e células epiteliais[13,15], dentre eles o óxido nítrico (NO), responsável pela vasodilatação na mucosa brônquica[17]. Isso facilita a exsudação de plasma para a via aérea, podendo induzir a hiperemia, secreção de muco e proliferação de linfócitos Th2[15]. Essa inflamação crônica pode gerar um remodelamento das vias aéreas, processo de desequilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas da matriz extracelular, que resulta em aumento da espessura da membrana basal dos vasos, hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa brônquica, que resulta em limitação do fluxo aéreo e está associada ao desenvolvimento da hiperreatividade das vias aéreas[18,19].

Comprometimento sistêmico da asma

A asma deixou de ser uma doença exclusivamente pulmonar e passou a ser tratada como sistêmica devido aos seus vários comprometidos, tais como: obesidade[2], desbalanço do sistema nervoso autonômico[20], alterações posturais[21], descondicionamento físico[22] e inflamação sistêmica[23], que são capazes de gerar deterioração dos fatores de saúde relacionados a qualidade de vida (HRQoL), limitação das atividades de vida diária[24] e altos níveis de ansiedade e depressão[25]. Todos esses efeitos estão ligados entre si e estão presentes em diversas outras doenças crônicas. Além disso, a melhora de um componente pode ter efeitos benéficos em outros.

O descondicionamento físico causado pela asma está associado à deterioração dos aspectos psicossociais[26], além do maior risco de exacerbação[27] e da redução da percepção de saúde[28].

A realização de atividades físicas pelos pacientes asmáticos fica prejudicada tanto pela dispneia durante o exercício quanto pelo medo de senti-la; dessa forma, a prática de atividades esportivas e em grupo costuma ser evitada e os portadores de asma tendem a ser menos ativos e menos condicionados fisicamente que indivíduos saudáveis[24]. Em doenças pulmonares crônicas, como a asma, a inatividade física resulta em quadros progressivos de dispneia na presença de esforços cada vez menores, ocasionando aumento progressivo das limitações para a realização das atividades de vida diárias (AVDs) e deterioração da capacidade funcional do paciente[29]. Além disso, o sedentarismo tem sido considerado não só uma consequência, mas também um dos fatores para o aumento da incidência de asma nas últimas décadas em países ocidentais[30].

Exercício aeróbio x asma

Ao contrário do que se acreditava há algumas décadas, os pacientes asmáticos podem e devem realizar exercícios físicos e praticar esportes regularmente[22,31], sendo o treinamento físico hoje considerado um componente importante do programa de reabilitação pulmonar, recomendado pelos principais consensos internacionais[32,33]. Diferentes programas de treinamento físico têm sido recomendados, porém existe uma grande variabilidade entre os estudos e atividades como caminhada, corrida, ciclismo, ginástica, subida de degraus, natação e dança têm sido propostas[22]. As evidências na literatura têm demonstrado que os exercícios aeróbios podem proporcionar aos pacientes: melhora dos fatores relacionados à qualidade de vida[34,24,35] e do controle clínico[36], bem como redução do número de crises e uso da medicação de alívio [37,24,35], do broncoespasmo induzido pelo exercício[34], da hiperresponsividade das vias aéreas[38], do uso de corticosteróide[34], do risco de exacerbação da asma [27,24,39]. Atualmente, tem-se sugerido que o exercício físico tenha um efeito anti-inflamatório na asma evidenciado pela redução da fração de óxido nítrico exalado (FeNO)[39,

[40] e redução na porcentagem de eosinófilos no escarro[39]. Apesar desses estudos, os únicos benefícios amplamente reconhecidos do treinamento físico aeróbio em pacientes asmáticos, avaliados por análise sistemática, são o aumento da capacidade aeróbica, melhora dos fatores de saúde relacionados a qualidade de vida e redução da dispneia durante o exercício[22].

Exercícios Respiratórios x asma

Os pacientes asmáticos podem apresentar alterações respiratórias tais como respiração com padrão irregular, suspiros frequentes, além de uma respiração predominantemente torácica. Esses problemas resultam no aumento dos sintomas respiratórios (dispneia, dor e aperto no peito) e não respiratórios (ansiedade, vertigem e fadiga)[41]. Os exercícios respiratórios são, frequentemente, recomendados no tratamento da asma[31] e existem diversas técnicas para realizá-las, tais como: técnicas respiratórias de Yoga[42], Buteyko[43], Papworth[44] e exercícios de Fisioterapia Respiratória tradicional[45]. Independente da técnica utilizada, os objetivos dos exercícios respiratórios são: estimular a respiração nasal e diafragmática, aumentar o tempo expiratório, reduzir a frequência respiratória, lentificar os fluxos respiratórios e regularizar o ritmo respiratório.

Vários estudos na literatura evidenciam os benefícios dos exercícios respiratórios, tais como melhora dos fatores relacionados à qualidade de vida [46,47,48], aumento do pico de fluxo expiratório[42] e redução da ansiedade e depressão[47], do uso de medicação de alívio[49,50,51], dos sintomas[50,51,46], das exacerbações e da hiperresponsividade brônquica à metacolina[52]. Apesar das evidências sobre diversos benefícios obtidos pela prática de exercícios respiratórios em asmáticos, uma revisão sistemática recente sugere que é difícil a comparação entre estes estudos, provavelmente devido à falta de uma padronização das técnicas utilizadas tanto na avaliação como no treinamento dos pacientes [31].

Hipótese e Justificativa

A terapia dos pacientes asmáticos por métodos não farmacológicos, mais especificamente o exercício, seja aeróbio ou respiratório, tem sido considerada importante como complemento ao tratamento de pacientes com asma controlada e parcialmente controlada[1]. Como previamente exposto, existem evidências que ambos melhoram os fatores de saúde relacionados à qualidade de vida e reduzem sintomas, uso de medicação de alívio e risco de exacerbação. Estas terapias tem vantagens porque são de baixo custo e de fácil aplicação, além de serem seguras e não apresentarem efeitos adversos aos pacientes. Apesar das duas técnicas serem amplamente utilizadas, ainda não existem estudos que tenham feito a comparação entre elas.

Nossa hipótese é de que ambas as intervenções promovem a melhora do controle clínico da asma devido a uma redução dos mediadores inflamatórios pulmonares de pacientes com asma persistente moderada e grave.

Objetivos

Objetivo Primário

Comparar o efeito dos exercícios aeróbio e respiratório no controle clínico de pacientes com asma persistente moderada ou grave.

Objetivos secundários

1) Verificar o efeito de ambos os exercícios na inflamação pulmonar de pacientes com persistente moderada ou grave.

2) Verificar o efeito de ambos os exercícios na capacidade funcional de pacientes com persistente moderada ou grave.

Métodos

Casuística

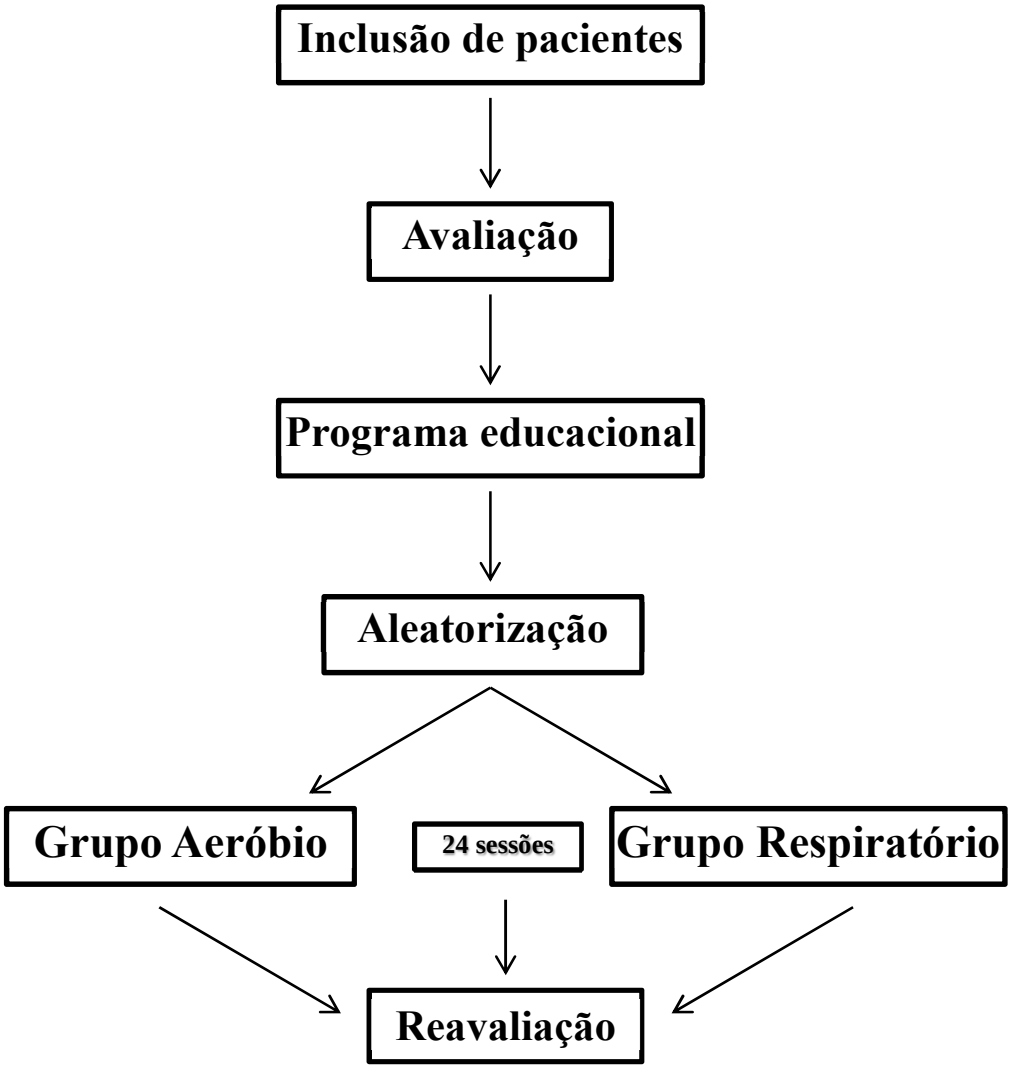
Foram incluídos pacientes com asma persistente moderada ou grave, de ambos os gêneros, com idade entre 25 e 64 anos e índice de massa corpórea (IMC) <35 Kg/m^2, sob tratamento médico-ambulatorial há, pelo menos, 6 meses, com quadro clínico estável durante, pelo menos, 30 dias e em uso de terapia medicamentosa otimizada (como preconizado pelo GINA), sedentários (atualmente fazendo menos que 60 minutos de atividade física estruturada/planejada por semana), não tabagistas e que não apresentassem limitação e/ou contraindicação ao exercício. Foram excluídos os pacientes que: participassem de outro protocolo de pesquisa, tivessem outra doença crônica pulmonar, hipertensão arterial sistêmica não controlada e/ou doença cardiovascular associada, doença osteomuscular que possa interferir na realização das avaliações ou de exercícios, bem como aqueles que apresentassem dificuldade de compreensão de qualquer instrução do programa e que tivessem utilizado corticoide oral no último mês.

Todos os pacientes participantes do estudo foram provenientes do Núcleo de Assistência e Pesquisa em Asma (NAPA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de novembro de 2010 a março de 2014. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dos Hospitais da Universidade de São Paulo (protocolo 0097/10) e registrado no *ClinicalTrials*.gov (NCT 02065258). Os sujeitos foram informados sobre os procedimentos do estudo, possíveis riscos e benefícios e os que aceitaram participar, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Delineamento Experimental

Foi realizado um ensaio clínico comparativo e aleatorizado com dois braços paralelos. Veja o desenho do estudo na Figura 1.

Figura 1: Desenho do estudo.



Ao início e ao fim das intervenções, os pacientes realizaram teste de função pulmonar (espirometria) e teste incremental de esforço (*Incremental shuttle walking test*), bem como o escarro induzido e fração exalada de óxido nítrico (FeNO). O controle clínico da asma foi avaliado utilizando os sintomas relatados espontaneamente pelos pacientes (diário de sintomas), o Asthma Control Questionnaire (ACQ) e o Teste de Controle de Asma (ACT). Após as avaliações, os pacientes elegíveis foram aleatorizados nos grupos aeróbio e respiratório. A aleatorização foi realizada por meio de uma tabela de números aleatórios, construída pelo site: *www.randomization.com*. Os pacientes dos 2 grupos participaram de um programa educacional sobre asma e em seguida, foram submetidos ao respectivo programa de exercício (aeróbio ou respiratório) durante 3 meses. As reavaliações foram semelhantes às iniciais e realizadas imediatamente após o término das intervenções. Todo o tratamento ocorreu entre 2 consultas médicas para evitar a modificação da medicação durante o período de intervenção.

Para reduzir o absenteísmo ao programa de reabilitação, todos os pacientes foram subsidiados com relação ao custo do transporte (ônibus/metrô). Estes recursos foram provenientes do projeto FAPESP 2009/53904-9.

Intervenções

Programa Educacional

Antes das intervenções, os dois grupos participaram de um programa educacional que consistiu em duas aulas realizadas uma vez por semana e com duração de 2 horas cada. Foram feitas apresentações e discussões em grupo que incluíram informações sobre a fisiopatologia da asma, uso correto dos medicamentos, técnicas de auto-monitorização, estratégias de controle ambiental e de prevenção [53,39].

Programa de exercício aeróbio

O treinamento teve duração total de 3 meses divididos em 2 sessões semanais de 40 minutos, sendo 5 minutos para aquecimento, 30 minutos de exercício e 5 para desaquecimento. Foi realizado em esteira ergométrica com intensidade inicial de 60%, atingindo um máximo de 80% da frequência cardíaca máxima predita durante o treinamento. Os valores de intensidade foram calculados usando a fórmula de Karvonen (1957) [54], que segue:

$$\mathbf{FC_{treino}} = \mathbf{FC_{repouso}} + ((\mathbf{FC_{max}} - \mathbf{FC_{repouso}}) \text{ x intensidade}/100)$$

Legenda: FC = frequência cardíaca. FC_{treino} = frequência cardíaca que deverá ser mantida durante o treinamento. $FC_{repouso}$ = frequência cardíaca basal. FC_{max} = [208 - (0,7 x idade)][55].

A intensidade do exercício era aumentada gradualmente em 5% da FC, caso o paciente se mantivesse sem sintomas de asma durante o exercício por, pelo menos, 2 sessões consecutivas. Caso o paciente apresentasse algum sintoma ou desconforto respiratório durante a sessão, o mesmo podia interromper o exercício, retomando-o tão logo apresentasse melhora. Antes e depois de cada sessão, os pacientes realizaram um teste para quantificar o pico de fluxo expiratório (PFE) e puderam fazer uso de broncodilatador caso estes valores fossem inferiores a 70% do valor máximo e se sentissem sintomas antes ou durante o treinamento.

Programa de exercício respiratório

O exercício respiratório foi baseado em técnicas de respiração de Yoga (*Pranayamas*), uma vez que essa técnica é largamente utilizada no Brasil e houve a orientação de dois renomados professores de Yoga (Prof. MSc. Marcos Rojo e Prof. Dr. Danilo Santaella) para o desenvolvimento de um programa específico para pacientes asmáticos. Foram realizadas 24 sessões, 2 vezes por semana, com duração de 40 minutos cada uma. Os exercícios que foram

utilizados tinham a finalidade de estimular a respiração nasal e diafragmática, aumentar o tempo expiratório e reduzir a frequência respiratória. O programa foi dividido em 3 fases com intensidade progressiva e duração de um mês cada uma (Anexo I). Em todas as fases do protocolo, os pacientes eram orientados a realizar alongamentos globais e exercícios que desenvolvessem a percepção dos movimentos respiratórios nas diferentes partes do tronco. Além disso, era estimulado o controle da musculatura abdominal e a expiração forçada. Os exercícios promoviam também a alteração do ritmo respiratório sem que o paciente sentisse qualquer desconforto.

Todos os participantes foram orientados a manter o uso da medicação durante as intervenções.

Métodos de Avaliação

Controle clínico da asma

Foram utilizados o Asthma Control Questionnaire (ACQ) (Anexo II) e o Asthma Control Test (ACT) (Anexo III) para avaliação do controle da asma. O ACQ é um questionário elaborado e validado para medir o controle da asma em adultos com idade igual ou acima de 17 anos[62] validado para a língua portuguesa[63]. Trata-se de um instrumento simples, de fácil uso e utilizado amplamente em todo o mundo que tem sete questões. Cinco questões são referentes a sintomas de asma (sintomas noturnos, sintomas matinais, limitações de atividades diárias, dispneia e sibilos), uma questão refere-se ao uso de medicação β2-agonista de resgate e a sétima questão leva em consideração uma medida de calibre das vias aéreas: o valor percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) em relação ao previsto. O escore final do questionário é a média da pontuação das respostas escolhidas pelo paciente, podendo variar de 0 (totalmente controlado) a 6 (não controlado) pontos. O ponto de corte foi adotado a partir de estudos desenvolvidos anteriormente, considerando-se como controlada (ACQ < 0,75 pontos) e pobremente controlada (ACQ > 1,5 pontos)[64]. É considerada alteração clinicamente significativa quando há uma redução de 0,5 pontos no score após a intervenção[65]. O resultado obtido foi também avaliado utilizando a pontuação das 6 primeiras questões, ou seja, sem a última referente ao percentual do VEF_1 predito, como previamente descrito[63]. Já o ACT desenvolvido por Nathan *et al*. (2004)[66] e validado para a língua portuguesa[67]. O questionário pode ser autoaplicável e possui cinco itens que dizem respeito aos sintomas, uso de medicação de alívio e efeito da asma nas atividades diárias sem a necessidade de medidas de função pulmonar, seu score varia de 5 a 25 pontos e classifica a asma em: totalmente descontrolada - menor que 10 pontos, asma parcialmente controlada - de 11 a 19 e asma totalmente controlada - de 20 a 25[64].

Diário de Sintomas

Os pacientes foram solicitados a preencher os diários (Anexo IV) que incluem questões acerca do surgimento de crises e sintomas (tosse, chiado, “falta de ar”, “acordar a noite” e uso de “bombinha”). Estes diários já foram descritos previamente[24,39]. Os dias livres de qualquer um dos sintomas foram somados e considerados mensalmente. Foram registrados também os valores de pico de fluxo expiratório máximo (PFE) diário.

Celularidade no escarro induzido

O escarro foi induzido pela metodologia descrita de Popov *et al*. (1994)[56]. Os indivíduos foram pré-medicados com 2 *puffs* de 200μg de salbutamol e após um período de, aproximadamente, 15 minutos receberam inalações de salina hipertônica com concentração 3%. Foi utilizado o nebulizador Pulmosonic Luxo II (Soniclear, Brasil), que nebuliza partículas menores que 4 μm que é ideal para nebulização como descrito por Popov et al, (1995)[57]. Ao final da inalação, era solicitado que o paciente lavasse a boca com água e que assoasse o nariz para minimizar a contaminação do expectorado com saliva e secreção pós-nasal[57]. Houve sempre a retaguarda de uma equipe médica durante o procedimento de indução. Foram utilizadas as amostras obtidas após período mínimo de 14 minutos de inalação, com tempo de procedimento não superior a 2 horas e volume de escarro coletado superior ou igual a 2ml[58]. Todo material obtido ao final de cada inalação foi colhido num mesmo recipiente estéril[59]. Ao final deste procedimento, os pacientes foram submetidos à reavaliação do pico de fluxo expiratório e orientados a utilizar broncodilatador em caso de sintomas ou queda significativa do PFE.

O muco obtido foi transferido para um tubo de polipropileno (15 ml) utilizando-se uma pipeta descartável. O material mucoso foi tratado com volume de ditiotreitol (DTT) 0,1% (Sigma-Aldrich Química Brasil LTDA) igual a até 4 vezes o peso da amostra em

miligramas[60]. A solução foi diluída 0,1% com tampão fosfato a um pH 7,4 (PBS). O material homogeneizado foi posto em banho-maria a 37ºC por 20 minutos e, após esse período, foi centrifugado a 1800rpm por 10 minutos em uma centrífuga Shandon III (Shandon Southern Instruments, Sewickley, USA) e o sobrenadante, aspirado e armazenado em tubos *eppendorf* a temperatura de -80ºC para análises posteriores[58]. A suspensão celular foi ajustada para uma concentração de $1{,}0x10^6$/mL e o número total de células por mililitro de escarro foi calculado utilizando-se a câmara de Neubauer[60]. A viabilidade celular foi obtida pelo método de exclusão usando o corante azul de Trypan e considerando-se as células coradas em azul como mortas[60]. O muco foi processado pela técnica de *cytospin*[56], em seguida, a amostra foi analisada quanto às características celulares (contagem total do número de células e percentagem de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e linfócitos). Os valores foram expressos em contagem total e percentual por meio de um microscópio óptico comum com aumento de 1000x, sendo a leitura das lâminas realizada por uma pesquisadora, de maneira cega. O procedimento foi realizado no LIM-20 da FMUSP.

Óxido Nítrico no ar exalado

A fração exalada de óxido nítrico (FeNO) foi mensurado de acordo com as normas da ATS/ERS (2011)[61]. A coleta do NO foi realizada com os pacientes sentados que eram então orientados a realizar uma expiração prolongada em um saco Mylar, por meio de um cachimbo. Eles tiveram de manter uma pressão sustentada de 12cmH_2O para evitar a contaminação de ar com a cavidade nasal. O ar exalado foi filtrado antes de ser coletado no saco de Mylar e a pressão expiratória realizada pelo paciente foi monitorada por um manômetro adaptado ao cachimbo. Todas as amostras colhidas foram misturadas por 5 a 10 segundos e a FeNO foi determinada pela técnica de quimiluminescência (Sievers 280), que consiste na reação do NO com ozônio. O equipamento foi calibrado antes do início de cada

análise e as amostras foram analisadas dentro de 24 horas após a coleta. Os pacientes foram orientados a permanecer 2 horas em jejum, evitar a ingestão de alimentos que contenham nitrato e a não ingerir água ou café durante este período.

Capacidade funcional

A capacidade funcional foi avaliada por meio do *Incremental Shuttle walking test* (ISWT) desenvolvido por Singh *et al*. (1992)[70]. O teste foi realizado num corredor de 10 metros, demarcados por cones, onde os pacientes foram orientados a caminhar por esse corredor numa velocidade pré-determinada por sinais sonoros, que indicam o momento em que o paciente deve rodear o cone e, ao final de cada minuto, indicam um incremento de 0,6km/h. O protocolo é constituído de 12 estágios, sendo que o final do teste é determinado pelo indivíduo, ou pelo terapeuta, quando o paciente não conseguir manter a velocidade necessária para completar o curso (distância maior que 0,5m do cone). O exame era interrompido caso o paciente apresentasse: dor torácica, dispneia intolerável, vertigem, câimbra, dores nas pernas ou palidez. Antes e depois do teste foram mensuradas as frequências cardíaca (FC) e respiratória (f), pressão arterial (PA), dispneia e cansaço em membros inferiores, por meio da escala de percepção de esforço[71] (Anexo V). A distância percorrida foi expressa em metros.

Função Pulmonar

A espirometria (Sensormedics Vmax 229, CA, EUA) foi feita com todos os pacientes antes e 10 minutos após a inalação 200mcg de salbutamol, por via inalatória. Os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade serão àqueles recomendados pela ATS/ERS[68]. Os valores preditos de normalidade foram previamente descritos[69] e foi

considerado como resposta positiva ao uso de broncodilatador um aumento de 12% ou 200 ml no volume expiratório no 1° segundo (VEF_1) frente ao valor basal[68]. Foram obtidas a capacidade vital forçada (CVF), o VEF_1 e a relação VEF_1/CVF. Foram realizados 3 testes com variação inferior a 5% e foi aceito o teste com maior valor.

Tratamento Estatístico

O tamanho da amostra foi estimado com base em uma diferença clinicamente significante de 0,5 pontos no score do ACQ com um desvio padrão de 0,72 (Dogra *et al*., 2011). Uma amostra de 40 pacientes foi necessária para um nível de significância de 5% com um poder de teste de 80%. Uma perda estimada em 20% foi utilizada para determinar o tamanho da amostra final de 48 pacientes. A análise descritiva dos dados foi apresentada como média e o desvio padrão ou em número absoluto. A análise primária do estudo foi pela intenção de tratamento (ITT), porém foi também realizada uma análise secundária, "*per protocol*", considerando apenas os pacientes que completaram o programa de treinamento. Para o tratamento estatístico das variáveis, foi primeiramente testada a normalidade do conjunto de dados analisados, utilizando-se o teste de Komolgorov-Smirnov. A partir dessas informações, a comparação das variáveis analisadas nos diferentes momentos foi feita por meio da Análise de Variância (ANOVA) de 2 fatores com medidas repetidas, seguida do teste pos-hoc de Holm-Sidak (variáveis paramétricas) para identificar as possíveis diferenças entre as sessões e ao longo do tempo. Já para as variáveis não paramétricas foi utilizado o teste de ANOVA *on Ranks*. Os resultados foram expressos em média e desvio padrão ou mediana e intervalo de confiança e a significância adotada foi de $p < 0,05$ em todos os testes. Para análise dos dados foi utilizado o software Sigma Stat (3.1, CA, USA).

Resultados

Caracterização da amostra

Foram triados 631 pacientes com asma moderada ou grave e 50 foram selecionados para o estudo. Foram excluídos 581 pacientes por não preencherem os critérios de inclusão (121 devido à idade, 79 por obesidade mórbida, 62 por falta de interesse, 56 por doenças cardiovasculares prévias, 53 por indisponibilidade, 53 por outras razões (problemas pessoais e familiares), 29 por diabetes, 25 por problemas neurológicos e/ou psiquiátricos, 23 por instabilidade clínica, 21 por disfunção osteomuscular, 19 por diagnóstico de câncer, 18 por realizar atividade física regular, 17 por outras doenças pulmonares associadas e 5 por gravidez). Os 50 pacientes selecionados foram divididos aleatoriamente em GR (n=22) e GA (n=28). Durante a intervenção, 4 pacientes foram perdidos, sendo 1 do GR e 3 do GA (devido a gravidez, desistência e problemas com horário de trabalho). Dessa forma, 46 pacientes completaram o estudo, 21 do GR e 25 do GA (Figura 2).

Figura 2: Diagrama CONSORT

Legenda: GA = grupo aeróbio; GR = grupo respiratório. Consort (2010).

Ao início do treinamento, os dois grupos foram semelhantes em relação ao gênero, idade, índice de massa corpórea, dose de corticosteroide, controle clínico e função pulmonar (Tabela 1). Exceto pelo maior número de pacientes com asma grave no GA.

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes antes das intervenções

	Grupo Aeróbio (25)	Grupo Respiratório (21)	*P*
Dados antropométricos			
Sexo, F/M ¥	22/7	16/7	NS
Idade, anos ‡	49,8 (9,4)	50 (9,7)	NS
IMC, Kg/m^2 †	27,9 (3,6)	27,4 (4,6)	NS
Medicação			
Budesonida, $\mu g.dia^{-1}$ ‡	807 (253)	852 (219)	NS
Beta 2 agonista de longa, $\mu g.dia^{-1}$ ‡	24 (8,8)	25 (6,5)	NS
Gravidade			
Moderada/grave ¥	18/7	18/3	0,03
Função pulmonar			
VEF_1, L †	1,90 (0,65)	1,85 (0,59)	NS
%predito	73,3 (18,4)	70,3 (17)	NS
CVF, L †	2,68 (1,01)	2,69 (0,84)	NS
%predito	84,3 (20)	85,0 (19,2)	NS
VEF_1/CVF †	0,72 (0,8)	0,7 (0,12)	NS
Controle Clínico			
ACQ-7 †	2,11 (0,92)	2,31 (1,22)	NS
ACT †	14,9 (4,0)	14,6 (4,06)	NS
Dias livres de sintomas †	6 (7,58)	8 (8,76)	NS
Celularidade no escarro			
N° total, $10^5 x mL^{-1}$ †	9,4 (7,5)	9,3 (6,9)	NS
Contagem Diferencial (%)†			
Neutrófilos	45,7(26,7)	44,5 (26)	NS
Eosinófilos	4,9 (22)	3 (17,1)	NS
Macrófagos	35 (25)	40,9 (26,7)	NS
Linfócitos	0 (1,5)	0 (1,2)	NS
FeNO †	30,8 (20,5)	33,2 (18,9)	NS
Distância ISWT, m †	341,8 (96,1)	360,4 (103,9)	NS

Legenda: Os valores estão apresentados em média ± DP (em parênteses), exceto gênero e gravidade que foram apresentados em valor absoluto. IMC. Índice de massa corpórea; F. feminino; M. masculino; NS. Não significante; BD. Broncodilatador. ¥ Teste exato de Fisher; ‡Teste Mann-Whitney; † Teste t de Student. Gravidade da asma classificada pelo GINA. VEF1; Volume

expiratório forçado no primeiro segundo; CVF. Capacidade vital forçada; L/s. litros por segundo. FeNO; Fração exalada de óxido nítrico. ISWT; *Incremental shuttle walking test.* m; metros.

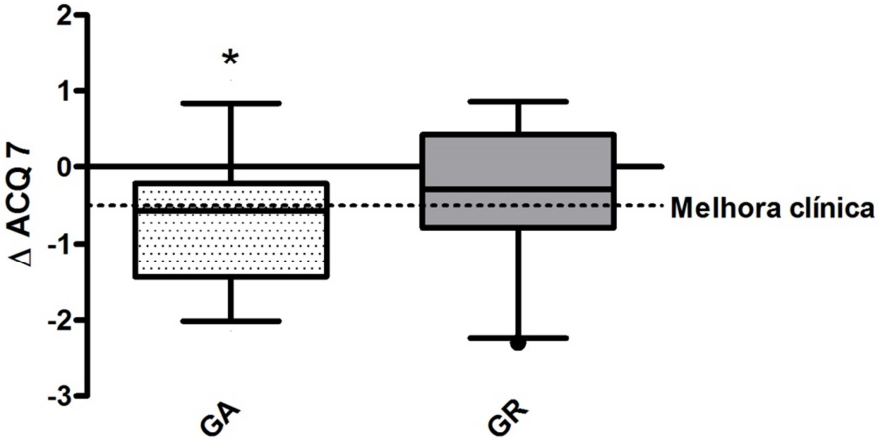
Análises por intenção de tratamento

Efeito do treinamento no controle clínico da asma

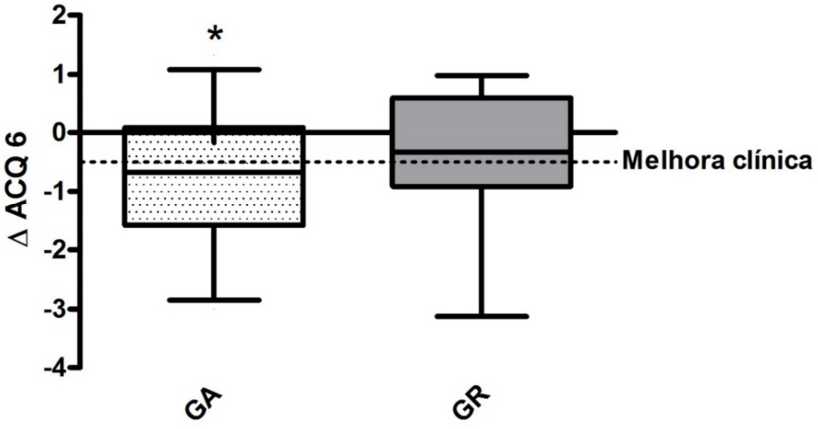
De acordo com a classificação do ACQ-7, ao início do estudo 4 pacientes tinham asma controlada (GR=2; GA=2), 10 pacientes tinham asma parcialmente controlada (GR=5; GA=5) e 32 pacientes tinham asma não controlada (GR=14; GA=18). Após o treinamento, não houve diferença entre os grupos, porém somente o grupo GA atingiu melhora clínica significativa no ACQ-7 quando comparado com o GR (0,55±0,9 pontos vs. 0,35±1,1 pontos; $p<0,05$; Figura 3A). De maneira similar, foi observado que quando o controle clínico foi avaliado pelo ACQ-6, também se atingiu a melhora clínica significativa somente no GA quando comparado com o GR (0,72±0,1 pontos vs. 0,39±1,2 pontos; Figura 3B). Ao se analisar o controle clínico utilizando o ACT, foi observado que, no início do protocolo, 9 pacientes tinham asma controlada (GR=3; GA=6), 15 pacientes tinham asma parcialmente controlada (GR=5; GA=10) e 22 pacientes tinham asma não controlada (GR=13; GA=9). Ao final das intervenções, observou-se melhora significativa em ambos os grupos (GR=2,6±0,18 vs. GA=3,0±1,7 pontos), sem diferença entre eles ($p>0,05$; Figura 4) porém, somente o GA obteve um aumento de 3 pontos no score, considerado como melhora clínica significativa. Os dias livres de sintomas foram semelhantes entre os grupos antes do treinamento (GR=8,4 e GA=5,9; $p>0,05$) e somente o GA obteve melhora dos sintomas após 30, 60 e 90 dias ($p<0,05$; Figura 5). Sete pacientes (4 GA / 3 GR) informaram visitar a sala de emergência, e 9 pacientes (6 GA / 3 GR) apresentaram exacerbações de asma durante o estudo, porém, não houve diferença significativa observada entre os grupos.

Figura 3: Efeito das intervenções no controle clínico avaliado pelo *Asthma Control Questionnaire*

A.

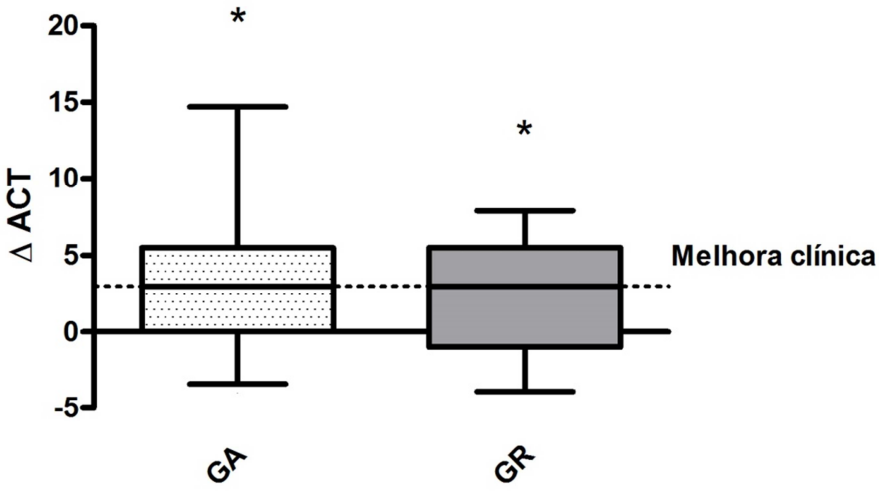


B.



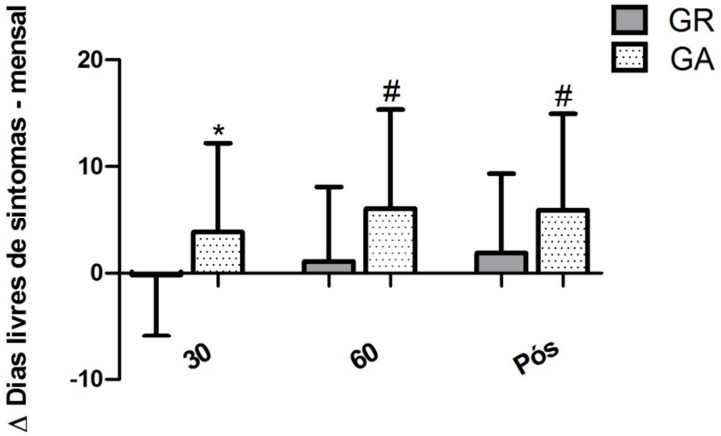
Legenda: ACQ = *Asthma Control Questionaire*. ACQ-7 = questionário completo. ACQ-6 = questionário sem a questão referente a função pulmonar. GA = grupo aeróbio. GR = grupo respiratório. As caixas representam os percentis 25 e 75, a linha de dentro das caixas representa a mediana e as barras representam os percentis 5 e 95. * P <0,05 ANOVA de dois fatores para medidas repetidas. A linha pontilhada representa a melhora clínica significativa (redução de 0,5 pontos no score final[65]). Δ = valor final – valor inicial.

Figura 4: Efeito das intervenções no controle clínico avaliado pelo *Asthma Control Test*



Legenda: ACT = *Asthma Control Test*. GA = grupo aeróbio. GR = grupo respiratório. As caixas representam os percentis 25 e 75, a linha de dentro das caixas representa a mediana e as barras representam os percentis 5 e 95. * p <0,05 ANOVA de dois fatores para medidas repetidas. A linha pontilhada representa a melhora clínica significativa (aumento de 3 pontos no score final[64]). Δ = valor final – valor inicial**.**

Figura 5: Efeito das intervenções nos dias livres de sintomas de asma



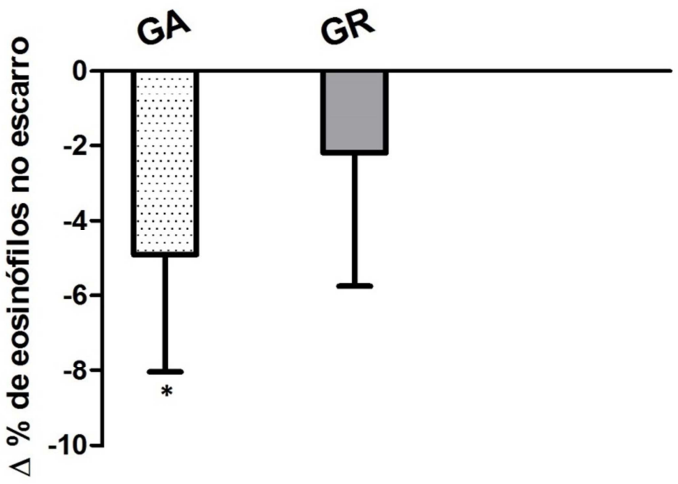
Legenda: Os valores são expressos em delta (final – inicial) do número de dias livres de sintomas por mês. GA = grupo aeróbio. GR = grupo respiratório. Os pontos de tempo são como se segue: 30, 1° mês de tratamento em relação ao pré; 60, 2° mês de tratamento em relação ao pré; Pós, pós tratamento

em relação ao pré. * p <0,05 quando comparado à linha de base; # p < 0,05 quando comparado à linha de base e ao GR (* teste ANOVA de dois fatores para medidas repetidas; # teste Mann Whitney).

Efeito do treinamento físico na celularidade do escarro induzido

A contagem total e diferencial de células (neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e linfócitos) no escarro induzido dos pacientes foi similar nos dois grupos antes do tratamento (*p*>0,05; Tabela 2). Após as intervenções não foi observada diferença entre os grupos, porém no GA observou-se diminuição na porcentagem de eosinófilos em relação ao valor basal (*p*<0,05; Figura 6).

Figura 6: Efeito das intervenções na inflamação pulmonar.

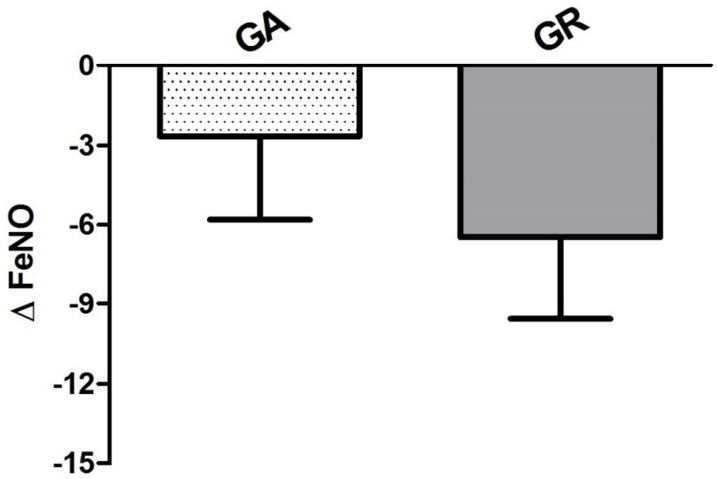


Legenda: Os valores estão apresentados em delta (valor final- inicial); GA = grupo aeróbio. GR = grupo respiratório * p <0,05 quando comparado à linha de base; (teste ANOVA de dois fatores para medidas repetidas).

Efeito do treinamento na fração exalada de óxido nítrico (FeNO)

Antes do tratamento, os grupos GA e GR apresentam valores semelhantes de FeNO (respectivamente, 30,8 e 33,7 ppb; $p>0,05$) e após as intervenções não foi observada melhora em nenhum dos grupos (Figura 7).

Figura 7: Efeito das intervenções nas frações exaladas de óxido nítrico (FeNO)

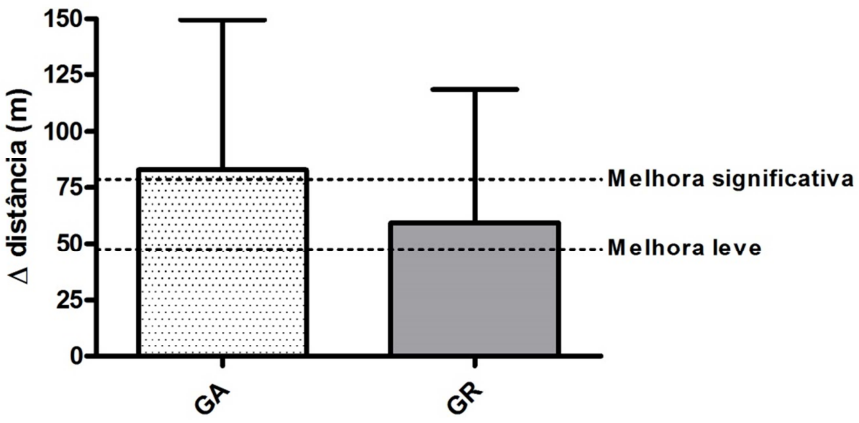


Legenda: Os valores estão apresentados em delta (valor final- inicial); GA = grupo aeróbio. GR = grupo respiratório; (teste ANOVA de dois fatores para medidas repetidas).

Efeito do treinamento na capacidade funcional e função pulmonar

Os pacientes do GA e GR apresentaram aumento significativo na distância percorrida no *Incremental Shuttle walking test* (Figura 7). O GA apresentou um melhor desempenho, considerado como melhora significante em relação ao GR, que apresentou melhora considerada leve (GR=59,3±4,2 vs. GA=82,8±6,5 metros; $p<0,01$). Não foi observada diferença estatisticamente significante entre os grupos. Além disso, não houve diferença nos valores de função pulmonar depois do tratamento em ambos os grupos (Tabela 2).

Figura 8: Efeito do treinamento na distância percorrida no *Incremental shuttle walking test.*



Legenda: As colunas expressam a média de distância e as barras o desvio padrão. GA = grupo aeróbio. GR = grupo respiratório. As linhas pontilhadas expressam a melhora significativa > 78,5 metros; melhora leve > 47,5 metros[78]; * p< 0,01 ANOVA de dois fatores para medidas repetidas. Δ = valor final – valor inicial**.**

Tabela 2: Valores de função pulmonar dos pacientes antes e depois das intervenções.

	Grupo Aeróbio (n=25)			**Grupo Respiratório (n=21)**		
Função Pulmonar	**Antes**	**Depois**	***p***	**Antes**	**Depois**	***p***
VEF_1 (L) †	1,84 (0,66)	1,80 (0,6)	NS	1,88 (0,59)	2,06 (0,7)	NS
%predito	70,9 (18,5)	68,5 (16)	NS	69,5 (17)	75,4 (20)	NS
CVF (L) †	2,62 (1)	2,60 (0,88)	NS	2,76 (0,85)	2,8 (0,8)	NS
%predito	82,2 (20)	79,6 (16,5)	NS	85 (19,2)	85,7 (18,4)	NS
VEF_1/CVF	0,69 (0,08)	0,68 (0,1)	NS	0,69 (0,13)	0,7 (0,15)	NS

Discussão

Os resultados do presente estudo demonstraram que pacientes submetidos a um programa de treinamento aeróbio apresentaram melhora do controle clínico da asma e redução dos níveis de inflamação pulmonar. Além disso, os dois treinamentos também demonstraram melhora na capacidade funcional dos pacientes.

Efeito do treinamento no controle clínico da asma

O objetivo do tratamento da asma é alcançar e manter o controle dos sintomas da doença. Isso porque o controle inadequado da asma gera maior risco de exacerbações, aumento da perda da função pulmonar e pode levar a efeitos colaterais do tratamento[64]. Segundo as recomendações do GINA (2014)[1], diversas intervenções não farmacológicas auxiliam no controle dos sintomas e reduzem riscos futuros, dentre elas, destacam-se a prática de atividade física regular e de exercícios respiratórios (evidência A). Para avaliar o controle da asma com precisão, vários instrumentos têm sido desenvolvidos, sendo amplamente utilizados em ensaios clínicos e também na prática clínica. Mesmo no tratamento clínico-medicamentoso, há uma grande variabilidade entre os estudos e não há um instrumento considerado "padrão-ouro" para essa avaliação. Por esse motivo, avaliamos os pacientes usando as 3 ferramentas mais utilizadas para a análise do controle clínico da asma: o ACQ, ACT e o diário de sintomas.

No presente estudo, verificamos que após as intervenções, um maior número de pacientes do grupo aeróbio melhorou quando o controle clínico foi avaliado pelo ACQ. Ao avaliarmos os efeitos pelo ACQ-6 (excluindo-se a questão referente a função pulmonar), nós observamos que essa melhora se manteve. Poucos estudos investigaram o efeito do exercício aeróbio e respiratório no controle clínico da asma usando o ACQ. Turner[35] não observaram melhora na ACQ-7 em pacientes asmáticos submetidos a um treinamento aeróbio; no entanto, Dogra[36] observaram uma melhora após um programa de exercícios aeróbicos, usando apenas o ACQ-

6. Em relação a exercícios respiratórios, um estudo recente comparou duas técnicas de respiração (Buteyko e Pranayama) e os autores não observaram mudança na pontuação do ACQ com significância clínica[48]. Estes estudos suportam os nossos resultados uma vez que observamos uma melhora apenas no grupo aeróbio. No entanto, Thomas[47] observaram uma melhora clinicamente significativa após 1 e 6 meses de intervenção, utilizando a técnica Papworth. Existem duas possíveis explicações para a diferença entre o estudo de Thomas e nosso estudo. Primeiro, a técnica de Papworth tem um efeito mais significativo do que exercícios de Buteyko e Pranayama; No entanto, não há nenhuma evidência comparando estas técnicas. Em segundo lugar, os benefícios dos exercícios respiratórios podem estar relacionados com a gravidade da doença do paciente já que nossos pacientes foram diagnosticados com asma moderada ou grave e recrutados em um hospital terciário, enquanto aqueles estudados por Thomas e colaboradores tinham asma leve a moderada e foram recrutados em um centro de atenção primária.

Ao avaliarmos o efeito das intervenções utilizando o ACT, verificamos que ao final das intervenções, tanto os pacientes que realizaram exercício aeróbio quanto os que realizaram exercício respiratório apresentaram melhora, porém apenas os pacientes submetidos ao exercício aeróbio atingiram a melhora clinicamente significativa, indicando que esse treinamento resulta em um benefício maior aos pacientes com asma persistente moderada e grave. Na literatura, somente um estudo avaliou o efeito do exercício aeróbio utilizando o ACT e os autores observaram que pacientes que praticam mais que 80 minutos de exercício por semana com intensidade maior que 3 unidades metabólicas (METs-h/semana), apresentam pontuação maior no score do ACT[76]. Há também, apenas um estudo que avaliou o efeito do treinamento respiratório no controle clínico pelo ACT, Grammatopoulou e colaboradores (2011)[77] observaram que após 12 sessões de exercícios respiratórios houve melhora do controle clínico com significância clínica em pacientes com asma leve a moderada. Essa melhora pode estar associada a redução dos sintomas de hiperventilação e a

redução da hipocapnia, que resultam em melhora e até reversão da broncoconstrição[77]. O ACT pode ser uma forma de avaliação mais simples de controle do que o ACQ por não exigir a avaliação da função pulmonar, podendo ser utilizado em atendimentos com grande volume de pacientes e pouco tempo, porém este instrumento parece ser menos sensível do que o ACQ na avaliação do controle clínico de pacientes com asma moderada e grave.

O diário de sintomas que utilizamos foi desenvolvido pelo nosso grupo e quantifica o número e o tipo de sintomas bem como o uso de medicação de resgate e o pico de fluxo expiratório. O nosso estudo quantificou o número de dias livres de sintomas de asma e demonstrou um aumento nesse número após o treinamento aeróbio. Estes resultados são compatíveis com os obtidos por Mendes *et al.* (2010; 2011)[24,39] e Gonçalves *et al.* (2008)[40] que também observaram um aumento no número de dias livres de sintomas de asma após um programa de treinamento aeróbio. Existem 2 estudos avaliando o efeito do exercício respiratório na redução dos sintomas utilizando o diário. Cooper *et al.* (2003)[50] compararam o efeito do Buteyko e da Yoga nos sintomas de pacientes asmáticos e verificaram que somente quem praticou Buteyko apresentou aumento nos dias livres de sintomas. Slader et al (2006)[51] compararam exercício respiratório e exercícios de membros superiores e obtiveram aumento no número de dias sem sintomas no grupo que realizou exercícios de membros superiores após 28 semanas de treinamento.

Vistos conjuntamente, nossos resultados sugerem que os exercícios aeróbio e respiratório são eficazes para melhorar o controle clínico da asma; No entanto, o exercício aeróbio parece mais eficaz na melhora do controle clínico avaliado pelo ACQ e pelo diário de sintomas em pacientes com asma moderada ou grave. Além disso, a quantificação dessa informação pelo diário de sintomas parece ser uma ferramenta bastante sensível.

Acreditamos que a melhora do controle clínico seja decorrente da redução da inflamação pulmonar evidenciada pela menor porcentagem de eosinófilos

encontrados no escarro, dessa forma, os pacientes menos inflamados podem apresentar menor frequência de sintomas e, consequentemente, melhor manejo da doença.

Efeito do treinamento na inflamação pulmonar

Existem diversas maneiras de avaliar a inflamação pulmonar, porém as duas técnicas de avaliação mais amplamente utilizadas por serem diretas e menos invasivas são a contagem de células no escarro induzido e a quantificação do FeNO. Podemos observar no presente estudo uma redução da porcentagem de eosinófilos no escarro induzido apenas nos pacientes que realizaram o exercício aeróbio. Existem poucos estudos sobre o efeito de tratamentos não farmacológicos na inflamação das vias aéreas. Mendes *et al*. (2011)[39] avaliaram o efeito do treinamento físico na celularidade do escarro induzido e verificaram uma redução na contagem de eosinófilos, assim como nosso estudo, que utilizou metodologia e intervenção semelhantes. Moreira *et al* (2008)[72] também avaliaram o efeito do treinamento físico na eosinofilia em crianças asmáticas e não observaram qualquer alteração. No entanto, estes autores utilizaram como metodologia a contagem sanguínea de eosínófilos, que é um método menos acurado que o escarro induzido para avaliar a inflamação pulmonar e que dificulta a comparação com nossos resultados[73]. O único estudo que avaliou o efeito do exercício respiratório na inflamação pulmonar foi Thomas *et al*, 2009[47], onde não observaram diferença na contagem de eosinófilos após treinamento respiratório. Esses dados sugerem que o treinamento aeróbio parece ser mais efetivo em reduzir a inflamação pulmonar quando comparado com os exercícios respiratórios.

Este estudo mostrou que os pacientes, após as intervenções, não apresentaram alterações significantes na FeNO independente do exercício realizado. Moreira *et al.* (2008)[72] e Bonsignore *et al.* (2008)[74] não observaram efeito do treinamento aeróbio na FeNO de

crianças com asma leve, enquanto Mendes e colaboradores (2011)[39] verificaram após três meses de treinamento aeróbio em adultos asmáticos a redução da FeNO, essa diferença pode ter ocorrido pelo fato de que os pacientes recrutados estavam com tratamento medicamentoso otimizado e, dessa forma, com níveis inflamatórios controlados. Thomas *et al.* (2009)[47] observaram redução dos níveis de FeNO apenas no grupo controle após treinamento com exercícios respiratórios. Isso pode ter ocorrido devido a todos os pacientes (treinados e controles) terem participado de um programa educacional, onde foram abordados temas como uso correto da medicação e técnicas de automonitoramento, que podem ter auxiliado para esse resultado.

Nossa hipótese é de que a redução da inflamação pulmonar seja decorrente da diminuição na inflamação sistêmica, já que estudos atuais mostram que o exercício aeróbio desempenha um papel importante na redução de citocinas inflamatórias e aumento das citocinas anti-inflamatórias circulantes[75,81].

Efeito do treinamento na capacidade funcional

O *incremental shuttle walking test* é um teste incremental desenvolvido há mais de 20 anos e tem sido amplamente utilizado para avaliar a capacidade máxima de exercício em uma grande variedade de doenças crônicas[78]. Nenhum estudo até o presente momento utilizou o ISWT para avaliar a resposta do treinamento físico em indivíduos com asma porém, sabe-se que o ISWT tem boa capacidade de resposta e interpretabilidade para pacientes com doença pulmonar crônica e é considerado um teste válido e confiável para avaliar a resposta tratamentos e monitorar o progresso nesta população[78].

Ao fim do treinamento, os pacientes de ambos os grupos obtiveram melhora na performance do ISWT porém, apenas os pacientes que foram submetidos ao treinamento aeróbio

alcançaram um aumento significativo na distância percorrida no teste. Esse fato pode ter ocorrido porque o exercício aeróbio melhora a aptidão cardiorrespiratória e a tolerância ao exercício em pacientes asmáticos[22]. Já a melhora dos pacientes submetidos ao treinamento respiratório foi inesperada e uma possível explicação é de que os exercícios respiratórios podem ter melhorado o controle ventilatório e aumentado a confiança dos pacientes, reduzindo assim sua percepção de limitação física.

melhora do controle ventilatório fazendo com que eles aumentassem suas atividades. Outra hipótese é de que os pacientes podem ter sentido maior confiança, já que tiveram menos sintomas ao longo do período de tratamento. Esses dados sugerem que o ISWT é um teste seguro para essa população e que ambas as intervenções melhoraram a capacidade funcional dos pacientes, porém o exercício aeróbio parece ser mais efetivo para esse desfecho.

Limitações

Algumas limitações devem ser destacadas nesse estudo. Em primeiro lugar, devido a rigidez dos critérios de inclusão, houve uma grande exclusão de pacientes. Por um lado, garantimos a homogeneidade da amostra (entendemos que isso seja necessário, a fim de reduzirmos a variabilidade nos resultados das análises biológicas), porém, por outro lado, estudamos apenas 7,3% (46 de 631) dos pacientes inicialmente triados para o estudo (Figura 1), o que dificulta a generalização de nossos resultados para toda a população de pacientes com asma moderada e grave. Em segundo lugar, utilizamos para a avaliação da capacidade funcional, o incremental shuttle walk test, teste incremental que não é o padrão ouro para esse tipo de avaliação, porém esse teste apresenta boa correlação com o VO2 pico 79,80 e tem boa aplicabilidade. Em terceiro lugar, embora haja diversas técnicas de exercícios respiratórios, nós escolhemos a técnica de Yoga. Infelizmente, não temos conhecimento de qualquer terapeuta brasileiro treinado nas técnicas Buteyko ou Papworth. Em contrapartida, a Yoga é largamente utilizada no Brasil e nós tivemos o apoio técnico de dois renomados professores de Yoga para o desenvolvimento de um programa específico para pacientes asmáticos.

Conclusão

Os resultados do presente estudo demonstram que pacientes com asma persistente moderada ou grave submetidos a um programa de exercício aeróbio e respiratório apresentaram melhora do controle clínico e da capacidade funcional, enquanto pacientes que foram submetidos ao treinamento aeróbio obtiveram redução da inflamação pulmonar e dos sintomas de asma. Esses dados sugerem que ambas as terapias trazem efeitos positivos aos pacientes, porém o exercício aeróbio parece proporcionar maiores benefícios para essa população.

Anexos

ANEXO I

Tabela 1: Programa de exercícios respiratórios

1ª Fase

Exercício	**Duração**	**Repetições**
Posição deitada		
Eleve o braço direito, braço esquerdo, e depois os dois, alongando os músculos intercostais.	20s	2
Puxe o joelho direito, joelho esquerdo, e depois os dois, alongando os músculos paravertebrais	20s	2
Gire o quadril lateralmente, mantendo os ombros em contato com o colchonete. Uma mão segura o joelho, enquanto levanta o outro braço.	20s	1 de cada lado
Em decúbito lateral, um braço apóia a cabeça, e o outro se mantém apoiado ao longo do corpo. Durante a inspiração, levante o braço acima da cabeça, retornando-o a posição inicial durante a expiração.	1 respiração	4 de cada lado
Mantenha um braço estendido, durante três inspirações profundas, retorne.	20s	1 de cada lado
Inspire segurando os joelhos e puxe-os durante a expiração.	1 respiração	4
Segurando a cabeça com as mãos, leva-a em direção ao peito.	20s	2
Posição sentada		
Com as pernas estendidas e os músculos posteriores alongados, estenda os braços em direção aos pés.	20s	1
Com os músculos intercostais e oblíquos alongados, levante o braço lateralmente e flexione o tronco.	1 respiração	2 de cada lado
Introdução para o exercício respiratório com as mãos no abdômen e estimulação diafragmática associada a expiração ativa.	1 respiração	10
Kapalabhati – expirações rápidas geradas por vigorosas contrações do músculo reto abdominal.	20s	3 séries de 30

Com as pernas estendidas e os músculos posteriores alongados, estenda os braços em direção aos pés.	20s	1

2ª Fase

Exercício	**Duração**	**Repetições**
Posição deitada		
Eleve o braço direito, braço esquerdo, e depois os dois, alongando os músculos intercostais.	20s	1
Puxe o joelho direito, joelho esquerdo, e depois os dois, alongando os músculos paravertebrais	20s	1
Em decúbito lateral, um braço apóia a cabeça, e o outro se mantém apoiado ao longo do corpo. Durante a inspiração, levante o braço acima da cabeça, retornando-o a posição inicial durante a expiração.	1 respiração	4 de cada lado
Mantenha um braço estendido, durante três inspirações profundas, retorne.	20s	1 de cada lado
Barco adaptado: Pés apoiados, joelhos fletidos e mãos na coxa, inspire profundamente e direcione as mãos em direção aos joelhos, contraia o abdomen.	20s	2
Inspire segurando os joelhos e puxe-os durante a expiração.	1 respiração	4
Preparação para Uddhiyana: Braços ao longo do corpo, levante os braços durante a inspiração, retorne na expiração.	1 respiração	4
Preparação para Uddhiyanna: Inspire e expire ativamente e, em apnéia, levante os braços.	1 respiração	4
Posição sentada		
Com as pernas estendidas e os músculos posteriores alongados, estenda os braços em direção aos pés.	20s	1
Preparação para Uddhiyana: Una as mãos acima da cabeça durante a inspiração, retorne na expiração.	1 respiração	4

Preparação para Uddhiyanna: Inspire e expire ativamente e, em apnéia, una as mãos acima da cabeça.	1 respiração	4
Uddhiyanna Bandha: Ao final da expiração, realize esforço inspiratório durante apnéia.	5s	4
Uddhiyana Bandha + Kapalabhati	1 respiração	3 séries de 45
Com as pernas estendidas e os músculos posteriores alongados, estenda os braços em direção aos pés.		1

3ª Fase

Exercício	**Duração**	**Repetições**
Posição deitada		
Eleve o braço direito, braço esquerdo, e depois os dois, alongando os músculos intercostais.	20s	1
Puxe o joelho direito, joelho esquerdo, e depois os dois, alongando os músculos paravertebrais	20s	1
Em decúbito lateral, um braço apóia a cabeça, e o outro se mantém apoiado ao longo do corpo. Durante a inspiração, levante o braço acima da cabeça, retornando-o a posição inicial durante a expiração.	1 respiração	4 de cada lado
Mantenha um braço estendido, durante três inspirações profundas, retorne.	20s	1 de cada lado
Barco adaptado: Pés apoiados, joelhos fletidos e as mãos na sua coxa, inspire profundamente e direcione as mãos em direção aos joelhos, contraia o abdomen.	20s	2
Inspire segurando os joelhos e puxe-os durante a expiração.	1 respiração	4
Posição sentada		
Com as pernas estendidas e os músculos posteriores alongados, estenda os braços em direção aos pés.	20s	1

Uddhiyana Bandha + Kapalabhati	5s e 1 respiração	2 séries de 1 e 60
Surya bedhana: Inspire pela narina direita, abaixe a cabeça em direção ao peito em apnéia, retorne para a posição inicial e expire pela narina esquerda.	5s	1 de cada lado
Surya bedhana + Kapalabhati	5s e 1 respiração	2 séries de 1 e 70
Com as pernas estendidas e os músculos posteriores alongados, estenda os braços em direção aos pés.	20s	1

ANEXO II

Questionário de Controle da Asma (ACQ)

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

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

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

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

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

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

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

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

3 Moderada

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

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

6. Em média, durante os últimos sete dias, quantos jatos de broncodilatador de

de resgate (Sabutamol, Fenoterol, etc) você usou por dia?

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

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

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

ANEXO III

Teste de controle da asma (ACT)

Nas últimas quatro semanas:

Q1. A asma prejudicou suas atividades no trabalho, na escola ou em casa?

( ) Nenhuma vez
( ) Poucas vezes
( ) Algumas vezes
( ) Maioria das vezes
( ) Todo o tempo

Q2. Como está o controle da sua asma?

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

Q3. Quantas vezes você teve falta de ar?

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

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

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

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

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

ANEXO IV

Diário de sintomas

Marque com um X

Datas	Pico de Fluxo			Tosse		Chiado		Falta de Ar		Acordar		Bombinha	

Observações:

1. Cinza escuro: teve sintomas

2. Cinza claro : não teve sintomas

ANEXO V

Escala de Borg modificada

0	**Nenhum**
0,5	**Muito, muito leve**
1	**Muito leve**
2	**Leve**
3	**Moderado**
4	**Pouco intenso**
5	**Intenso**
6	
7	**Muito intenso**
8	
9	**Muito, muito intenso**
10	**Máximo**

Referências

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of health / National Heart, Lung and Blood Institute of Health, Bethesda. 2014.

2. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. Lancet. 2013;382(9901):1360-72.

3. WHO. Chronic respiratory diseases: Asthma, 2014. [citado 14 jan. 2015]. Disponível em: http://www.who.int/respiratory/asthma/en/.

4. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, *et al*. Economic burden of asthma: a systematic review. BMC Pulm Med. 2009;9(24).

5. Schluger NW, Koppaka R. Lung disease in a global context. A call for public health action. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(3):407–16.

6. Damasceno E, Costa-carvalho BT, Wandalsen GF. Custos diretos e indiretos da asma: revisão de literatura. Rev bras alerg imunopatol. 2012;35(6):234–40.

7. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de informática do SUS [on line]. Brasília. DATASUS: Sistema Único de Saúde. Portal da Saúde. Sistema de informação sobre mortalidade (SIM). Disponível em: http://svs.aids.gov.br/cgiae/sim/. Acesso em: jan/2015.

8. Thorp RD, Felisberto DF, Britto MCA, Vidal SA, Filho FARG, Porto NPC. Análise do custo hospitalar de tratamento da asma em crianças do Recife - Pernambuco. Recife, Instituto de medicina integral professor Fernando Figueira, 2012.

9. AJ. W. Worldwide differences in asthma prevalence and mortality. Why is asthma mortality so low in the USA? Chest. 1986;9(5):40–5.

10. Burrows B, Martinez FD, Cline MG LM. The relationship between parental and children's serum IgE and asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(5):1497–500.

11. Custovic A, Rothers J, Stern D, Simpson A, Woodcock A, Wright AL, *et al*. Effect of day care attendance on sensitization and atopic wheezing differs by Toll-like receptor 2 genotype in 2 population-based birth cohort studies. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(2):390–7.

12. Maier RM, Palmer MW, Andersen GL, Halonen MJ, Josephson KC, Maier RS, *et al*. Environmental determinants of and impact on childhood asthma by the bacterial community in household dust. Appl Env Microbiol. 2010;76(8):2663–7.

13. Balkissoon R. Asthma Overview. Prim Care Clin Off Pr. 2008;35(1):41–60.

14. Reibman J, Hsu Y, Chen LC, Bleck B, Gordon T. Airway epithelial cells release MIP-3alpha/CCL20 in response to cytokines and ambient particulate matter. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003;28(6):648–54.

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

16. Stumbles PA, Thomas JA, Pimm CL, Lee PT, Venaille TJ, Proksch S, *et al*. Resting respiratory tract dendritic cells preferentially stimulate T helper cell type 2 (Th2) responses and require obligatory cytokine signals for induction of Th1 immunity. J Exp Med. 1998;188(11):2019–31.

17. Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. Respirology. 2010;15(1):57–70.

18. Warner SM, Knight DA. Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8(1):44–8.

19. Fixman ED, Stewart A, Martin JG. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. Eur Respir J. 2007;29(2):379–89.

20. Garcia-Araújo AS, Pires Di Lorenzo VA, Labadessa IG, Jürgensen SP, Di Thommazo-Luporini L, Garbim CL, *et al*. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. J Asthma. 2014; [Epub ahead of print];1–8.

21. Lunardi AC, Silva CCBM, Mendes FAR, Marques AP, Stelmach R, Carvalho CRF. Musculoskeletal dysfunction and pain in adults with asthma. J Asthma. 2010;48(1):105–10.

22. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;9.

23. Girdhar A, Kumar V, Singh A, Menon B Vijayan VK. Systemic inflammation and its response to treatment in patients with asthma. Respir Care. 2011;56(6):800–5.

24. Mendes FAR, Gonçalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, *et al*. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. Chest. 2010;138(2):331–7.

25. Barker NJ, Jones M, O'Connell NE Everard ML. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12.

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

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

28. Dogra S, Jamnik V, Baker J. Self-directed exercise improves perceived measures of health in adults with partly controlled asthma. J asthma. 2010;47(9): 972–7.

29. Jardim RJ, Mayer AF, Cardoso F, Cavalheiro L VM. Reabilitação Pulmonar. In: Tarantino AB, editor. Doenças Pulmonares. 5° edição. Rio de Janeiro; 2002. p. 524–35.

30. Lucas SR, Platts-Mills TAE. Physical activity and exercise in asthma: Relevance to etiology and treatment. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005; 116(2):298.

31. Freitas DA, Holloway EA, Bruno SS, Chaves GS, Fregonesi GA, Mendonça KP. Breathing exercises for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10.

32. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, *et al*. Pulmonary Rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2007;131(5 suppl):4–42S.

33. Singh SJ, ZuWallack RL, Garvey C, Spruit MA, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Pulmonary Rehabilitation. Learn from the past and create the future: the 2013 ATS/ERS statement on pulmonary rehabilitation. Eur Respir J. 2013;42(5):1169–74.

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

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

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

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

38. Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, Antó JM, Chinn S, de Marco R, *et al*. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. Thorax. 2007;62(5):403–10.

39. Mendes FAR, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins M a, *et al*. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. Med Sci Sports Exerc. 2011;43(2):197–203.

40. Gonçalves RC, Nunes MPT, Cukier A, Stelmach R, Martins MA, Carvalho CRF. Efeito de um programa de condicionamento físico aeróbio nos aspectos psicossociais, na qualidade de vida, nos sintomas e no óxido nítrico exalado de portadores de asma persistente moderada ou grave. Rev Bras. Fisioter. 2008;12(2):127–35.

41. Balkissoon R, Kenn K. Asthma: Vocal cord dysfunction (VCD) and other dysfunctional breathing disorders. Semin Respir Crit Care Med 2012;33(6)595–605.

42. Nagarathna R, Nagendra HR. Yoga for bronchial asthma: a controlled study. Brit Med J. 1985;291(6502):1077–9.

43. Bowler SD, Green A, Mitchell CA. Buteyko breathing techniques in asthma: a blinded randomised controlled trial. Med J Aust. 1998;169(11-12):575–8.

44. Cluff RA. Chronic hyperventilation and its treatment by physiotherapy. J R Soc Med. 1984;77(10):855–62.

45. Ritz T, Roth WT. Behavioral Interventions in Asthma: Breathing Training. Behav Modif. 2003;27(5):710–30

46. Cowie RL, Conley DP, Underwood MF, Reader PG. A randomised controlled trial of the Buteyko technique as an adjunct to conventional management of asthma. Respir Med. 2008;102(5):726–32.

47. Thomas M, McKinley RK, Mellor S, Watkin G, Holloway E, Scullion J, *et al*. Breathing exercises for asthma: a randomised controlled trial. Thorax. 2009;64(1):55–61.

48. Prem V, Sahoo RC, Adhikari P. Comparison of the effects of Buteyko and pranayama breathing techniques on quality of life in patients with asthma - a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2013;27(2):133-41.

49. Vedanthan PK, Kesavalu LN, Murthy KC, Duvall K, Hall MJ, Baker S, *et al*. Clinical study of yoga techniques in university students with asthma: a controlled study. Allergy Asthma Proc. 1998;19(1):3–9.

50. Cooper S, Oborne J, Newton S, Harrison V, Thompson Coon J, Lewis S, *et al*. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. Thorax. 2003;58(8):674–9.

51. Slader CA, Reddel HK, Spencer LM, Belousova EG, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, *et al*. Double blind randomised controlled trial of two different breathing techniques in the management of asthma. Thorax. 2006;61(8):651–6.

52. Manocha R, Marks GB, Kenchington P, Peters D, Salome CM. Sahaja yoga in the management of moderate to severe asthma: a randomised controlled trial. Thorax. 2002;57(2):110–5.

53. Global Iniciative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of health / National Heart, Lung and Blood Institute of Health, Bethesda. 2011.

54. Karvonen MJ, Kentala E, Mustala O. The effects of training on heart rate; a longitudinal study. Ann Med Exp Biol Fenn. 1957;35(3):307–15.

55. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. J Am Coll Cardiol. 2001;37(1):153–6.

56. Popov T, Gottschalk R, Kolendowicz R, Dolovich J, Powers P, Hargreave FE. The evaluation of a cell dispersion method of sputum examination. Clin Exp Allergy. 1994;24(8):778–83.

57. Popov T, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J *et al*. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. Eur Respir J. 1995;8(4):559–65.

58. Fahy JV, Boushey HA, Lazarus SC, Mauger EA, Cherniack RM, Chinchilli VM, *et al*. Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatic subjects in a multicenter study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(6):1470–5.

59. Cai Y, Carty K, Henry RL, Gibson PG. Persistence of sputum eosinophilia in children with controlled asthma when compared with heatlhy children. Eur Respir J. 1998;11(4):848–53.

60. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, *et al*. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(4):866–9.

61. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, *et al*. American Thoracic Society Documents An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):602–15.

62. Juniper EF, O′byrne PM, Guyatt G., Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14(4):902-7.

63. Leite M, Ponte EV, Petroni J, Júnior ADO, Pizzichini E, Cruz AA. Avaliação do Questionário de Controle da Asma validado para uso no Brasil. J Bras Pneumol. 2008;34(10):756–63.

64. Jia CE, Zhang HP, Yan Lv, Liang R, Jiang YQ, Powell H, *et al*. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2012;131(3):695–703.

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

66. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, *et al*. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):59–65.

67. Roxo JPF, Ponte EV, Campos D, Ramos DCB, Pimentel L, Júnior ADO, *et al*. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. J Bras Pneumol. 2010;36(2):159–66.

68. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, *et al*. General considerations for lung function testing. Eur Respir J. 2005;26(1):153–61.

69. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. J Bras Pneumol. 2007;33(4):397–406.

70. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. Thorax. 1992 Dec 1;47(12):1019–24.

71. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14(5):377–81.

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

73. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. J Allergy Clin Immunol.1997;99(4):539–44.

74. Bonsignore MR, La Grutta S, Cibella F, Scichilone N, Cuttitta G, Interrante A, *et al*. Effects of exercise training and montelukast in children with mild asthma. Med Sci Sports Exerc. 2008;40(3):405–12.

75. Silva RA, Vieira RP, Duarte AC, Lopes FD, Perini A, Mauad T, *et al*. Aerobic training reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model. Eur Respir J. 2010;35(5):994–1002.

76. Iikura M, Yi S, Ichimura Y, Hori A, Izumi S, Sugiyama H, *et al*. Effect of lifestyle on asthma control in Japanese patients: importance of periodical exercise and raw vegetable diet. PLoS One. 2013;8(7):e68290.

77. Grammatopoulou EP, Skordilis EK, Stavrou N, Myrianthefs P, Karteroliotis K, Baltopoulos G, *et al*. The effect of physiotherapy-based breathing retraining on asthma control. J asthma. 2011;48(6):593–601.

78. Parreira VF, Janaudis-Ferreira T, Evans RA, Mathur S, Goldstein RS, Brooks D. Measurement properties of the incremental shuttle walk test. a systematic review. Chest. 2014;145(6):1357–69.

79. Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, Rowe C, Bardsley PA. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. Eur Respir J. 1994;7(11):2016–20.

80. Benzo RP, Sciurba FC. Oxygen consumption, shuttle walking test and the evaluation of lung resection. Respiration. 2010;80(1):19–23.

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