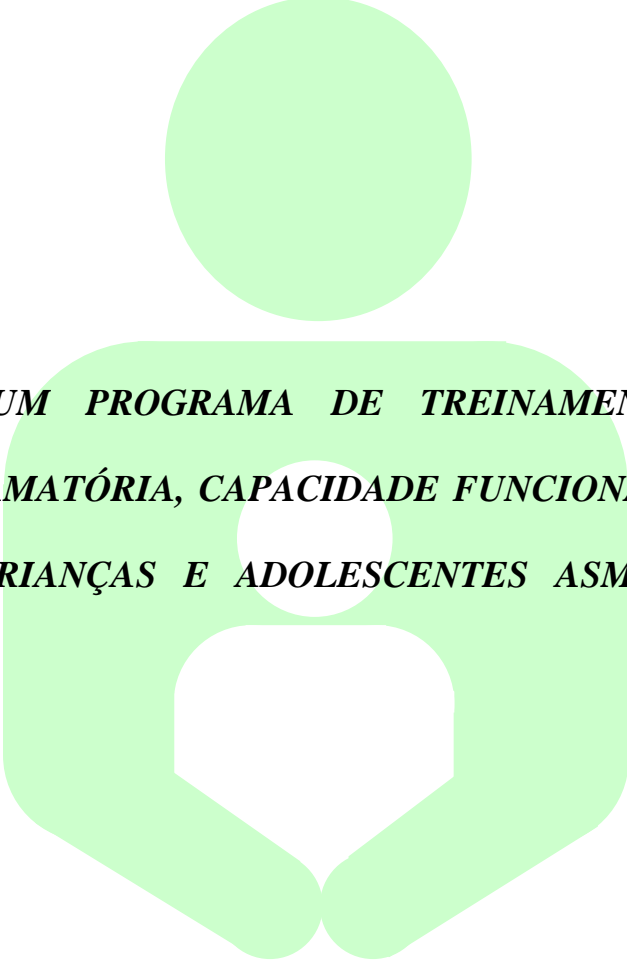


LÍVIA BARBOZA DE ANDRADE



***EFICÁCIA DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO NA  
RESPOSTA INFLAMATÓRIA, CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE  
DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS. ENSAIO  
RANDOMIZADO.***

RECIFE

2014

LÍVIA BARBOZA DE ANDRADE

***EFICÁCIA DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO NA  
RESPOSTA INFLAMATÓRIA, CAPACIDADE FUNCIONAL E  
QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
ASMÁTICOS. ENSAIO RANDOMIZADO.***

Tese apresentada à Pós-graduação do Instituto de  
Medicina Integral Prof. Fernando Figueira como parte  
dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em  
Saúde Materno Infantil.

**LINHA DE PESQUISA:** ESTUDOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DE DOENÇAS  
NÃO TRANSMISSÍVEIS E AGRAVOS PREVALENTES NA INFÂNCIA E  
ADOLESCÊNCIA.

**ORIENTADOR:** MURILO CARLOS AMORIM DE BRITTO

**CO-ORIENTADORES:** NORMA LUCENA CAVALCANTI LICÍNIO DA SILVA

RECIFE

2014

Ficha Catalográfica  
Preparada pela Biblioteca Ana Bove  
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Imip

---

A553e Andrade, Lívia Barboza de

Eficácia de um programa de treinamento físico na resposta inflamatória, capacidade funcional e qualidade de vida em crianças e adolescentes asmáticos: ensaio randomizado / Lívia Barboza de Andrade; orientador Murilo Carlos Amorim de Britto; coorientadora Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva. – Recife: Do Autor, 2014.

140 f.: il.

Tese (Doutorado) – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, 2014.

1. Asma. 2. Saúde da criança – Problemas respiratórios. 3. Saúde do adolescente – Problemas respiratórios. 4. Doenças respiratórias – Exercício aeróbico – Qualidade de vida. I. Britto, Murilo Carlos Amorim de, orientador. II. Silva, Norma Lucena Cavalcanti Licínio da, coorientadora. III. Título.

CDD 616.238

---

LÍVIA BARBOZA DE ANDRADE

**EFICÁCIA DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO, NA  
RESPOSTA INFLAMATÓRIA, CAPACIDADE FUNCIONAL E  
QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
ASMÁTICOS. ENSAIO RANDOMIZADO.**

Tese de Doutorado em Saúde Materno Infantil do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, submetida à defesa pública e aprovada pela banca examinadora em 06 de fevereiro de 2014.

Orientador: Murilo Carlos Amorim de Britto

Examinadores: Emanuel Sávio\_Cavalcanti Sarinho\_

Cíntia Rodrigues de Vasconcelos Câmara

Patrícia Gomes de Matos Bezerra

Maria Júlia Gonçalves de Melo

RECIFE

2014

## ***DEDICATÓRIA***

---

---

*Dedico essa tese as minhas filhas Luíza e Letícia  
e ao meu Esposo Francimar Ferrari.*

*Não existem palavras para descrever minha felicidade  
em construir essa família. Dedico a vocês meus amados,  
para minimizar um pouco minhas ausências nesse tempo tão difícil e duradouro.*

## ***AGRADECIMENTOS***

---

---

Aos meus pais pelo esforço, incentivo interminável e constante entusiasmo que sempre me proporcionou desde muito cedo, na busca pelo conhecimento. Não posso deixar de lembrar das tardes fazendo tarefas com a minha mãe e das idas ao correio com meu pai para buscar várias encomendas de livros para ler, sei que tudo se constrói desde muito cedo. A eles meu agradecimento, dedico e agradeço não só essa obra mas toda minha vida acadêmica e profissional.

Ao meu querido marido Francimar Ferrari pela compreensão, amizade e carinho e por me ajudar a percorrer o caminho trilhado na realização deste trabalho de forma serena e companheira. Tenho que agradecer pelo equilíbrio que me proporciona e por me substituir em tantos papéis no trabalho com a intenção de me poupar durante esse tempo difícil. Também dedico também a ele esse trabalho. Com todo meu amor e carinho.

As minhas amadas filhas Luíza e Letícia...não tenho palavras para me desculpar pela ausência que se fez presente nesse tempo. Mas, dedico a vocês esse trabalho na certeza de que os filhos seguem muito mais o exemplo do que os conselhos. Com esse desejo de que vocês sejam determinadas em qualquer função que escolham para exercer. Estarei até o infinito com vocês. Um amor imenso e inexplicável sempre nos acompanhará.

As minhas amigas fisioterapeutas e companheiras de trabalho no IMIP (Aninha, Marcela, Giselle, Dani, Fabi, agradeço de coração. Obrigada por toda compreensão e paciência nesse tempo, pelas minhas ausências e faltas. Especialmente a minha coordenadora Doralice

Ribeiro, sua compreensão, paciência e atenção jamais esquecerei. Muito obrigada pelo apoio e paciência.

As minhas crianças e suas famílias que tiveram a disponibilidade, paciência e confiança na nossa pesquisa e participaram de forma tão maravilhosa e alegre das nossas sessões de treinamento e avaliações. Agradeço imensamente esse trabalho a vocês. Ficaré sempre na minha memória.

Ao meu orientador Dr. Murilo Britto por ter acreditado na minha ideia inicial, mergulhado na reabilitação pulmonar e acompanhado nas etapas seguintes sempre de forma bastante positiva.

A minha co-orientadora Dra Norma Lucena que sem me conhecer abriu as portas de seu laboratório, me apresentou um novo mundo, o qual me apaixonei de verdade. Me fez acreditar que estudar imunologia é legal e nem é tão difícil. Mergulhou no meu trabalho, me defendeu e acreditou que tudo daria certo. Me apoiou sempre e em todos os momentos com confiança e companheirismo. Obrigada por tudo. Meus sinceros agradecimentos.

Aos meus novos amigos e colaboradores do laboratório de biologia molecular do IMIP (Alessandra Luna, Ester Vinhas, Renan Garcia e Rossana Nascimento) meu muito obrigado pelo apoio, dedicação e execução de uma etapa tão importante dessa pesquisa. Jamais teria feito sem vocês. No final dessa trilha, nos restou uma sincera amizade.

A Patrícia Pereira (nossa técnica) pela disponibilidade nas coletas de sangue sempre com muita disposição e profissionalismo. Muito obrigada.

A todo o corpo docente da pós-graduação, pelas experiências e pelos conhecimentos transmitidos de maneira crítica, oportuna e sábia.

Aos meus residentes e estudantes, fonte diária de inspiração e curiosidade. Suas ideias e questionamentos são inegavelmente uma eterna alavanca que me move, me emociona e me faz vibrar a cada projeto, a cada desfecho, a cada mudança de hábito, tornando a fisioterapia uma ciência que movimenta, busca e se renova. A docência sem dúvida é minha maior vocação. Obrigada meninos por tudo!!!

Agradeço aos meus grandes amigos do grupo PULMOCARDIO Fisioterapia (Francimar, Eduardo e Indianara) pelo companheirismo, amizade e cooperação de tantos anos e principalmente por compreenderem minhas ausências nesse tempo.

As minhas queridas amigas e companheiras da equipe de Fisioterapia da UTIN e UTIP do Hospital Esperança (Aline Barros, Marina Ramos, Renata Ribeiro, Marina Proto, Mirela Ferraz, Flávia Barbosa). Meus agradecimentos pela compreensão de minhas tantas faltas. Como vocês me pouparam meninas!!! Obrigada por tudo. Vocês são muito especiais.



## ***APRESENTAÇÃO***

---

---

“Para ser grande, sê inteiro: Nada teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és no mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda brilha, porque alta vive”.

*Fernando Pessoa*

## ***SUMÁRIO***

---

---

|   | <b>Página</b> |
|---|---------------|
| I. INTRODUÇÃO   | 24            |
| 1.1. Relação exercício físico X Asma                              | 24            |
| 1.2. Asma e sedentarismo  | 25            |
| 1.3. Componente inflamatório da asma                              | 28            |
| 1.4. Exercício e inflamação                                       | 29            |
| 1.5. O papel do exercício físico em crianças asmáticas            | 31            |
| 1.6. Estudos experimentais em modelos animais com asma alérgica   | 34            |
| 1.6.1. Análise do componente inflamatório por citometria de fluxo | 35            |
| 1.7. Marcadores funcionais para avaliação de atividade física     | 36            |
| 1.7.1. Testes da caminhada de seis minutos                        | 37            |
| 1.7.2. Testes de função pulmonar                                  | 38            |
| 1.7.3. Avaliação de qualidade de vida                             | 39            |
| II. HIPÓTESES   | 42            |
| III. OBJETIVOS  | 43            |
| 3.1. Objetivo Geral   | 43            |
| 3.2. Objetivos Específicos  | 43            |
| IV. MÉTODOS   | 44            |
| 4.1. Desenho do Estudo  | 44            |
| 4.2. Local do Estudo  | 44            |
| 4.3. Período do Estudo  | 44            |
| 4.4. População do Estudo  | 44            |
| 4.5. Amostra  | 45            |

|   |    |
|---|----|
| 4.5.1. Tamanho Amostral   | 45 |
| 4.6. Critérios de elegibilidade e procedimento para seleção dos participantes | 45 |
| 4.6.1. Critérios de Inclusão  | 45 |
| 4.6.2. Critérios de Exclusão  | 46 |
| 4.6.3. Randomização   | 46 |
| 4.6.4. Ocultação da alocação  | 46 |
| 4.6.5. Procedimentos para seleção dos participantes                           | 47 |
| 4.7. Fluxograma de captação e acompanhamento das participantes                | 48 |
| 4.8. Variáveis  | 48 |
| 4.8.1. Variáveis Descritivas  | 48 |
| 4.8.1.1. Variáveis Sociodemográficas  | 48 |
| 4.8.1.2. Variáveis Clínicas   | 49 |
| 4.8.2. Variáveis de Análise   | 49 |
| 4.8.2.1. Variável Independente  | 49 |
| 4.8.2.2. Variáveis Dependentes  | 50 |
| 4.9. Definição de Termos e Variáveis  | 50 |
| 4.9.1. Definição de Termos  | 50 |
| 4.9.2. Definição de Variáveis do Estudo                                       | 51 |
| 4.10 Coleta de dados  | 54 |
| 4.10.1. Instrumento de coleta de dados  | 54 |
| 4.10.2. Procedimento para coleta de dados                                     | 54 |
| 4.11. Descrição de Procedimentos, Testes, Técnicas e Exames                   | 55 |
| 4.11.1. Avaliação da capacidade funcional                                     | 56 |
| 4.11.2. Pressões Respiratórias Máximas (Manuvacuometria)                      | 56 |
| 4.11.3. Teste de função pulmonar  | 57 |

|  |     |
|--|-----|
|  | 26  |
| 4.11.4. Monitoração dos sintomas   | 57  |
| 4.11.5. Medicação para asma em uso   | 58  |
| 4.11.6. Avaliação do nível de atividade física basal   | 58  |
| 4.11.7. Escore de qualidade de vida  | 59  |
| 4.11.8. Medida da pressão arterial sistêmica   | 59  |
| 4.11.9. Avaliação de mediadores inflamatórios  | 60  |
| 4.12. Critérios para descontinuação de participantes no estudo   | 61  |
| 4.13. Intervenção  | 61  |
| 4.14. Cointervenções   | 63  |
| 4.15. Processamento e análise dos dados  | 63  |
| 4.16. Aspectos Éticos  | 64  |
| 4.17. Conflitos de Interesse   | 65  |
| V. RESULTADOS  | 66  |
| 5.1. Artigo 1: Comparação do teste de caminhada de 6 minutos em crianças com asma moderada/grave com valores de referência para saudáveis. | 67  |
| 5.2. Artigo 2: Eficácia do treinamento aeróbico no componente inflamatório em crianças e adolescentes asmáticos.                           | 83  |
| VI. CONCLUSÕES   | 108 |
| VII. LIMITAÇÕES DO ESTUDO  | 109 |
| VIII. SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES  | 110 |
| 7.1. Recomendações para a prática  | 110 |
| 7.2. Recomendações para a pesquisa   | 110 |
| VIX. REFERÊNCIAS   | 111 |

|   |     |
|---|-----|
| APÊNDICES   | 122 |
| APÊNDICE 1 – Instrumento de coleta de dados             | 122 |
| APÊNDICE 2 – Lista de Checagem                          | 126 |
| APÊNDICE 3 – Termo de consentimento livre e esclarecido | 127 |
| APÊNDICE 4 – Diário de sintomas                         | 130 |
| APÊNDICE 5 – Escore para quantificar uso de medicações  | 131 |
| ANEXOS  | 132 |
| ANEXO 1 – Escala de Borg                                | 132 |
| ANEXO 2 – Questionário de atividade física basal (HLPA) | 132 |
| ANEXO 3 – Questionário de qualidade de vida (PAQLQ)     | 133 |
| ANEXO 4 – Declaração do Comitê de Ética em Pesquisa     | 138 |
| ANEXO 5 – Regras (Jornal de Pediatria)                  | 139 |
| ANEXO 6 – Regras da revista Respiratory Medicine        | 140 |

---

---

### ***LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS***

|     |                                      |
|-----|--------------------------------------|
| ATS | <i>American Thoracic Society</i>     |
| BIE | Broncoespasmo induzido por exercício |

|               |   |
|---------------|---|
| bpm           | batimentos por minuto                   |
| CBA           | <i>Cytometric beads array</i>           |
| CEP           | Comitê de ética em pesquisa             |
| CPT           | Capacidade pulmonar total               |
| CF            | Citometria de fluxo                     |
| Cm            | Centímetro(s)                           |
| CVF           | Capacidade vital forçada                |
| DNA           | Ácido desoxirribonucléico               |
| DPOC          | Doença pulmonar obstrutiva crônica      |
| DP            | Desvio padrão                           |
| ECR           | Ensaio clínico randomizado              |
| <i>et al.</i> | <i>et alii</i>                          |
| FC            | Frequência cardíaca                     |
| FCM           | Frequencia cardíaca maxima              |
| FCR           | Frequencia cardíaca de repouso          |
| FCT           | Frequencia cardíaca de treinamento      |
| FR            | Frequencia respiratória                 |
| G             | Gramas(s)                               |
| GINA          | <i>Global Initiative for Asthma</i>     |
| GC            | Grupo comparativo ou controle           |
| GT            | Grupo treinamento                       |
| h             | Hora(s)                                 |
| HLPA          | <i>Habitual Level Physical Activity</i> |
| IC            | Intervalo de confiança                  |
| IFN           | Interferon                              |

|                  |  |
|------------------|--|
| Ig               | Imunoglobina   |
| IgF-I            | Fator de crescimento da insulina                                 |
| IL               | Interleucina   |
| IMC              | Índice de massa corporal   |
| IMIP             | Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira           |
| ISAAC            | <i>International study for asthma and allergies in childhood</i> |
| Kg               | quilograma   |
| MCP-1            | Quimiocina   |
| mcg              | Micrograma(s)  |
| mg               | Miligrama(s)   |
| min              | Minuto(s)  |
| mm Hg            | Milímetro de mercúrio  |
| µg               | Micrograma   |
| m                | metro  |
| m <sup>2</sup>   | Metro quadrado   |
| ml               | Mililitro(s)   |
| N                | Número de participantes em cada grupo                            |
| n                | Número absoluto nos desfechos                                    |
| NFκB             | Fator nuclear (fator de transcrição regulada pró-inflamação)     |
| NCHS             | <i>National Center for Health Statistics</i>                     |
| PAQLQ            | Pediatric Asthma Quality of life Questionnaire                   |
| PA               | pressão arterial   |
| pg/mL            | Picograma por mililitro  |
| PFE              | Pico de fluxo expiratório  |
| PGE <sub>2</sub> | Prostaglandina E <sub>2</sub>                                    |



|                    |  |
|--------------------|--|
| $P_{i\text{máx}}$  | Pressão inspiratória máxima                    |
| $P_{e\text{máx}}$  | Pressão expiratória máxima                     |
| QV                 | Qualidade de vida                              |
| RANTES             | Quimiocina                                     |
| RNA                | Ácido ribonucléico                             |
| $SpO_2$            | Saturação de pulso de oxigênio                 |
| TCLE               | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido     |
| Th                 | Linfócitos T helper                            |
| TC6                | Teste da caminhada de seis minutos             |
| TNF                | Fator de necrose tumoral                       |
| $VEF_1$            | Volume expiratório forçado no primeiro segundo |
| $VO_2 \text{ máx}$ | Consumo máximo de oxigênio                     |
| vs.                | Versus   |
| %                  | Percentual                                     |
| <                  | Menor que                                      |
| $\geq$             | Maior ou igual que                             |
| $\leq$             | Menor ou igual que                             |
| $\pm$              | Mais ou menos                                  |

---



---

## *LISTA DE FIGURAS*

**Página**

**Figura 1.** Procedimentos para seleção e acompanhamento dos participantes (Fluxograma) 24

CONSORT, 2010)<sup>103</sup>.

## Artigo 1

**Figura 1.** Coeficiente de correlação de entre a diferença da distância percorrida no TC6min 59 e a prevista com a idade (acima), diferença da frequência cardíaca antes e após o teste de caminhada de 6 minutos (esquerda abaixo) e a correlação com a frequência cardíaca ao final do teste (direita abaixo).

**Figura 2.** Coeficiente de correlação de entre a diferença da distância percorrida no TC6min 60 e os escores do PAQLQ (limitações das atividades físicas, emoções, sintomas e escore total) respectivamente da esquerda para direita.

## Artigo 2

**Figura 1.** Fluxograma de admissão e seguimento dos participantes. 69  
(CONSORT, 2010).

---



---

## *LISTA DE TABELAS*

**Página**

**Artigo 1 (Jornal de Pediatria)**

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> Caracterização da amostra do estudo  | 57 |
| <b>Tabela 2.</b> Comparação da distância percorrida, segundo variáveis demográficas e clínicas. | 58 |

## **Artigo 2 (Respiratory Medicine)**

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Características basais da amostra | 77 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 2.</b> Comparação de médias intra e entre grupos, segundo as dosagens de citocinas plasmáticas nos períodos antes e após programa de treinamento aeróbico em crianças asmáticas. | 78 |
|--|----|

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 3.</b> Comparação de médias intra e entre grupos, segundo as variáveis de função pulmonar e distância percorrida no teste de caminhada, nos períodos antes e após programa de treinamento aeróbico em crianças asmáticas. | 79 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 4.</b> Comparação de médias intra e entre grupos, segundo as variáveis do questionário de qualidade de vida (PAQLQ) nos momentos antes e após treinamento aeróbico em crianças asmáticas. | 80 |
|---|----|

## **RESUMO**

---

---

**Introdução:** A asma é uma afecção comum na faixa etária pediátrica, caracteriza-se numa doença inflamatória na qual, diversas células e mediadores têm forte participação. Postula-se que o processo inflamatório crônico da asma seja resultante de complexas interações entre células

inflamatórias e estruturais das vias aéreas. A progressiva redução da capacidade de exercício é uma grande dificuldade para indivíduos portadores de asma, o que limita suas atividades funcionais, de modo que, cria-se um ciclo vicioso de imobilismo que provoca decréscimo importante e progressivo no desempenho cardiorrespiratório. Estudos sugerem que a prática de exercício aeróbico em pacientes portadores de asma tem associação com redução do processo inflamatório, da sensação de dispneia, da frequência de crises e sintomas relacionados à doença. Existem poucos estudos sobre os efeitos de exercícios aeróbicos em crianças asmáticas e seu papel sobre o componente inflamatório e desfechos funcionais. **Objetivos:** Verificar a eficácia do treinamento físico aeróbico em crianças asmáticas sobre o componente inflamatório, capacidade funcional, força muscular respiratória, qualidade de vida e escore de sintomas. **Métodos:** ensaio randomizado com crianças asmáticas classificadas como moderada e grave submetidas a treinamento aeróbico, grupo exercício (GE) por seis semanas (N=14) versus grupo comparativo (GC) (N=19). Avaliou-se citocinas séricas (IL17, IFN, TNF, IL10, IL6, IL4 e IL2 através de citometria de fluxo), distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos, função pulmonar (espirometria e pressões respiratórias máximas), qualidade de vida (pediatric asthma quality of life questionnaire- PAQLQ) e escore de sintomas (dias livre de asma). Para análise da inflamação utilizou-se Mann-Whitney para as variáveis independentes e Wilcoxon quando pareadas, as demais variáveis Teste *t*. Nível de significância de 5%. **Resultados:** Não foram encontradas modificações do componente inflamatório no plasma após programa de treino aeróbico nos grupos estudados. Nos demais desfechos observou-se aumento na capacidade funcional no GE ( $p < 0,01$ ), melhora no pico de fluxo expiratório ( $p = 0,002$ ), pressões inspiratória ( $p = 0,005$ ) e expiratória ( $p < 0,01$ ) máximas, entre grupos. Além disso, houve incremento significativo de todos os domínios do PAQLQ no GE. O grupo exercício obteve uma média de dias livre de asma maior que o controle ( $p = 0,012$ ) e menor sensação de dispneia no final do estudo ( $p < 0,01$ ). **Conclusões:** Seis semanas de exercício aeróbico demonstrou melhora em

desfechos importantes como a capacidade funcional, pressão respiratórias máximas, qualidade de vida e sintomas relacionados a doença em crianças asmáticas. Porém, alterações significativas em citocinas plasmáticas não foram possíveis de demonstrar nos indivíduos estudados.

**Palavras-chave:** asma; exercício aeróbico; criança; adolescente; qualidade de vida; inflamação.

**REGISTRO NO CLINICAL TRIALS:** Clinical Trials.gov Identifier: NCT0192052

## ***ABSTRACT***

---

---

***Introduction:*** Asthma, a common affliction in children, is an inflammatory disease in which various cells and mediators play an important role. The chronic inflammatory process present in asthma is presumed to be a consequence of complex interactions between inflammatory and structural cells in the airways. Individuals with asthma experience a progressive reduction in exercise capacity that limits their functional activities to such an extent that a vicious cycle is created in which immobility leads to a significant and progressive decrease in cardiorespiratory fitness, creating a major difficulty for asthma patients. Studies suggest that the practice of

aerobic exercise by these patients is associated with a reduction in the inflammatory process, in the sensation of dyspnea, the frequency of crises and in disease-related symptoms. Few studies have been conducted on the effects of aerobic exercise in asthmatic children and the role of exercise on the inflammatory component of asthma and on functional endpoints. **Objectives:** To verify the efficacy of aerobic training in asthmatic children, particularly on the inflammatory component of the disease, functional capacity, respiratory muscle strength, quality of life and symptoms score. **Methods:** A randomized trial was conducted with children classified as having moderate or severe asthma, either submitted to aerobic training for six weeks (the exercise group; n=14) or as a control group not submitted to exercise (n=19). Serum cytokines (IL-17, IFN, TNF, IL-10, IL-6, IL-4 and IL-2) were evaluated using flow cytometry. In addition, the distance covered in the six-minute walk test, pulmonary function (spirometry and maximal respiratory pressures), quality of life (the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire [PAQLQ]) and symptoms score (asthma-free days) were evaluated. The Mann-Whitney test was used to analyze inflammation in the case of independent variables, while the Wilcoxon test was used for the paired variables. The t-test was used for all other variables evaluated. Significance was established at 5%. **Results:** No changes were found in the plasma inflammatory markers following an aerobic training program compared to the control group. With respect to the other endpoints, there was an increase in functional capacity ( $p<0.01$ ), and a significant improvement in peak expiratory flow ( $p=0.002$ ) and in maximal inspiratory ( $p=0.005$ ) and expiratory ( $p<0.01$ ) pressure in the exercise group compared to the control group. Furthermore, there was a significant increase in all the domains of the PAQLQ in the exercise group. The mean number of asthma-free days was higher in the exercise group compared to the control group ( $p=0.012$ ) and the sensation of dyspnea was less at the end of the study in the exercise group ( $p<0.01$ ). **Conclusions:** Six weeks of aerobic exercise resulted in an improvement in important endpoints such as functional capacity, maximal respiratory pressure, quality of life and in disease-related symptoms in asthmatic children. Nevertheless, no significant changes in plasma cytokines were found in this study population.

**Key words:** asthma; aerobic exercise; child; adolescent; quality of life; inflammation.

**Registration in Clinical Trials:** Clinical trials.gov identifier NCT0192052.

## **I. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Relação exercício físico x Asma**

A participação em atividade física influencia beneficemente no desenvolvimento psicossocial, motor e autoimagem, sendo um aspecto importante para uma vida saudável,

devendo fazer parte da rotina diária de toda criança<sup>1</sup>. Inversamente, o sedentarismo leva ao descondição crônico, por esta razão, não é surpresa que crianças com asma brônquica, especialmente nas formas moderada e grave, geralmente são menos ativas e apresentam baixa aptidão cardiorrespiratória comparadas as saudáveis da mesma faixa etária<sup>2</sup>. A participação reduzida destas crianças em atividades físicas pode ser influenciada por diversos fatores tais como: comportamento em relação à doença, crenças da família, orientações não embasadas cientificamente dos serviços e profissionais de saúde, percepção inaccurada dos sintomas, informações mal entendidas, dentre outros<sup>1,2,3</sup>.

O sedentarismo tem crescido nas comunidades urbanas ocidentais e a inatividade em crianças é citada como um fator de risco para aumento da gravidade da asma<sup>2,4,5</sup>. Muitos estudos tem demonstrado que o exercício físico melhora o *fitness* cardiopulmonar, os sintomas da asma e a qualidade de vida<sup>4-6</sup>. Essas evidências sugerem que o treinamento físico tem um papel no curso e gravidade da doença, e uma hipótese possível para explicar o caráter protetor da atividade física seria uma diminuição da inflamação das vias aéreas<sup>5,6</sup>. No atual período de transição epidemiológica do Brasil, onde as doenças crônicas não transmissíveis tornaram-se prevalentes, a atividade física é um meio efetivo de promoção da saúde por diminuir o risco de doença arterial coronariana, diabetes, hipertensão, osteoporose e outras.<sup>7</sup>

Os efeitos da atividade física são classificados em agudos imediatos, agudos tardios e crônicos. Os efeitos agudos são expressos pelo aumento da frequência cardíaca (FC), ventilação pulmonar e sudorese. Os efeitos agudos tardios podem ser identificados como redução dos níveis tensionais e aumento do número de receptores de insulina nas membranas das células musculares<sup>8,9</sup>. Por fim, os efeitos crônicos a exposição regular ao exercício físico gera adaptações morfofuncionais, dentre elas a hipertrofia muscular, melhor na troca gasosa, redução na dispneia aos esforços e aumento do consumo máximo de oxigênio<sup>8,9</sup>, além de todos os benefícios gerais



conhecidos como redução do risco de doenças, maior motivação, aumento da longevidade e qualidade de vida<sup>9,10,11</sup>.

A progressiva redução da capacidade de realizar exercícios é uma grande dificuldade para indivíduos portadores de doenças respiratórias, o que limita suas atividades funcionais, de modo que, cria-se um ciclo vicioso de imobilismo ou inatividade que provoca um decréscimo importante e progressivo na *performance* cardiorrespiratória<sup>9,10,11</sup>.

Diante dos benefícios do exercício físico, vários programas de treinamento foram desenvolvidos com o objetivo de oferecer assistência ao indivíduo portador de doença respiratória crônica, aperfeiçoando seu rendimento físico, social e sua autonomia<sup>11,12</sup>.

Há um número reduzido de estudos que abordam as consequências do treinamento físico e/ou programas de reabilitação pulmonar em portadores asma brônquica.<sup>6,13</sup>

## 1.2 Asma e sedentarismo

A asma é uma afecção comum na faixa etária pediátrica, caracteriza-se numa doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por intensa imunoregulação. Se manifesta clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, dispneia, aperto no peito e tosse<sup>14,15</sup>.

Sua prevalência em crianças é bastante variável no mundo, oscilando de menos de 1% no Tibet (China) para mais de 30% na Nova Zelândia<sup>16,17,18</sup>. Estudos recentes sobre seu caráter genético revelam que já foram identificados mais de 100 genes em 22 cromossomos associados a essa enfermidade<sup>16,17,18</sup>.

O estudo multicêntrico *International Study for Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) realizado em 56 países demonstrou uma prevalência de asma ativa de 1,6 a 36,8%, estando o Brasil em 8º lugar com prevalência média de 20%<sup>19</sup>. Esses dados sobre a prevalência dos sintomas da asma (Fase 3- ISAAC) indicam que a diferença na prevalência dos sintomas tem

sido reduzida mundialmente, porém, algumas regiões como África, América Latina e algumas partes da Ásia mostraram aumento da doença<sup>19</sup>. No Brasil, Solé *et al*<sup>20</sup> observaram uma prevalência média da asma ativa em escolares e adolescentes de 24,3 e 19% respectivamente. Anualmente ocorrem cerca de 350.000 internações por asma no Brasil, constituindo-se ela a quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (2,3% do total) e a terceira causa entre crianças e adultos jovens.<sup>20</sup>

Suas repercussões atingem tanto o portador como o universo familiar, podendo trazer problemas complexos e implicações em longo prazo, que irão se traduzir em prejuízo na qualidade de vida de todo grupo<sup>21,22</sup>.

A dispneia em crianças asmáticas é descrita como responsável por provocar limitações importantes na vida diária e recreativa e tornar seus portadores menos ativos fisicamente, inclinando as crianças a evitarem atividades físicas<sup>13,15,22</sup>. O efeito da inatividade é direto e pode causar estreitamento das vias aéreas por redução da distensibilidade da musculatura lisa do brônquio<sup>1,2,5,6</sup>.

O nível de atividade física e o sedentarismo em crianças asmáticas modificam em diferentes estudos, pois ocorrem variações significantes na metodologia dos estudos, nas formas de quantificação da atividade física, nos graus de gravidade da doença e ainda no relato equivocado dos familiares<sup>1,23</sup>.

Um estudo nos Estados Unidos com 137 crianças asmáticas observou-se que as crianças foram menos ativas que seus pares em todas as classificações utilizadas para definir nível de atividade física<sup>1</sup>. Na Alemanha foi realizado um inquérito em 46 escolas e entrevistou-se 254 educadores físicos onde foi verificado que 60% das crianças asmáticas participavam de atividades físicas<sup>24</sup>.

Rasmussen *et al* num estudo prospectivo com 757 crianças asmáticas observaram que a diminuição da atividade física na infância teve correlação significativa com o agravamento da

doença na adolescência e a hiperreatividade brônquica aumenta quando as horas semanais de exercício físico diminuem <sup>25</sup>. Mais recentemente observou-se que crianças com asma grave apresentam redução do consumo máximo de oxigênio e da *endurance* dos músculos de membros inferiores quando comparado a saudáveis <sup>26</sup>. Outro estudo demonstrou que em crianças asmáticas estáveis clinicamente, o nível de atividade física basal parece ser o fator determinante para que exibam uma *performance* inadequada durante o exercício <sup>27</sup>.

Um inquérito com escolares de sete a 16 anos na Noruega sobre o nível de atividade física basal não revelou diferenças na frequência de atividades entre asmáticos e saudáveis, e, os autores associaram esse resultado a uma forte campanha publicitária que houve nessa época sobre os benefícios do exercício físico em pessoas asmáticas <sup>28</sup>.

Historicamente a participação em atividades físicas, mesmo as escolares, foi desencorajada nas crianças asmáticas, a despeito de *guidelines* atuais enfatizarem a prática de exercício físico como segura e indicada para diminuir a incidência e gravidade da doença e melhorar os escores globais de qualidade de vida <sup>29,30</sup>.

Estudo recente realizado em Recife avaliou a influência de fatores como broncoespasmo induzido e crenças e atitudes da família sobre o nível de atividade física de 134 adolescentes asmáticos onde observou-se que 78% das mães acreditam que as crianças não podem participar de atividades físicas, 44% acham que pode ser prejudicial e 52% restringem as atividades das crianças <sup>31</sup>.

Vários fatores poderiam influenciar a habilidade do asmático para a prática de atividades físicas: o nível de obstrução ao fluxo aéreo que determina a limitação ventilatória ao exercício aeróbico, o grau de hiperresponsividade brônquica que pode impor limitações na tolerância e o nível de atividade física habitual basal que afeta diretamente a aptidão física <sup>4,29</sup>, afora crenças e atitudes dos pais e cuidadores a respeito do cuidado e manuseio da criança com asma <sup>31</sup>.

### 1.3. Componente inflamatório da asma

O processo inflamatório crônico da asma resulta de complexas interações entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas sendo um evento orquestrado pelos linfócitos Th (T helper) 2<sup>32</sup>. A liberação de mediadores inflamatórios a longo prazo ocasiona alterações estruturais irreversíveis nessas vias.<sup>14, 33-35</sup> O processo está presente desde o início da doença, mesmo nas formas leves em indivíduos assintomáticos, porém, é na idade escolar que se detectam mais facilmente as reações mediadas pela imunoglobulina (Ig) E onde, a alergia e a atividade física passam a ter papel relevante no desencadeamento das crises<sup>34-36</sup>.

Este processo inflamatório é resultado de uma resposta imune inapropriada e sustentada para antígenos inócuos e envolve aumento dos níveis de quimiocinas, citocinas, prostaglandinas que perpetuam o dano tissular e o remodelamento das vias aéreas, o recrutamento e ativação de leucócitos (predominantemente eosinófilos), incluindo linfócitos Th2<sup>15,37,38</sup>. O gatilho para iniciar a resposta inflamatória alérgica é disparado quando algumas células que possuem a função de apresentar antígenos ao sistema imune, especificamente, aos linfócitos Th2, iniciam esse trabalho. Relata-se ainda que, por alterações genéticas, a maturação de linfócitos Th1, cuja resposta é imunoprotetora, é mais lenta, favorecendo o predomínio Th2<sup>15,37,38</sup>.

Estudos mais recentes sugerem aumento na expressão de interleucina (IL) 17A e IL 17F em pacientes com asma moderada e grave e em modelos experimentais. Essas citocinas produzidas por uma linhagem distinta de células T podem induzir a expressão de uma variedade de citocinas proinflamatórias e quimiocinas nas células endoteliais vasculares e epiteliais, fibroblastos, neutrófilos, eosinófilos, fator estimulador de colônias, dentre outros<sup>39</sup>. A IL 17 pode estimular a expressão de IL6 e cicloxigenase 2, assim como aumenta a produção de óxido nítrico, além disso, age sinergicamente com outras citocinas como fator de necrose tumoral (TNF) e IL1<sup>40</sup>.

Em fases mais avançadas da doença observa-se ruptura do epitélio ciliado, proliferação de células epiteliais e miofibroblastos, depósito de colágeno e espessamento da membrana basal, levando a lesões irreversíveis. Todas essas lesões culminam com o remodelamento das vias respiratórias e a irreversibilidade da obstrução devido as alterações causadas pela hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, aumento do número de células caliciformes e aumento do número de glândulas submucosas, fibrose subepitelial e aumento da angiogênese<sup>41-44</sup>. Estudos mais atuais têm voltado a atenção para a determinação das citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento liberados pelas células inflamatórias na tentativa de melhor compreender o processo do remodelamento das vias aéreas.

#### **1.4 Exercício e inflamação**

O exercício físico apresenta efeitos antiinflamatórios e imunomoduladores tanto agudos como crônicos, na medida em que altera o perfil de células inflamatórias na circulação sanguínea e podem ser importantes no manejo clínico da asma, entretanto, esses efeitos estão pouco esclarecidos.

É mundialmente aceito que os efeitos agudos e crônicos do exercício físico alteram o número e função de células circulantes do sistema imune inato como neutrófilos, monócitos e células natural killer, assim como, hormônios e outras moléculas sinalizadoras que controlam a resposta a uma sessão de exercício isolado, como também, direcionam as adaptações decorrente do treino prolongado<sup>45,46</sup>. Além disso, a linfocitose é observada durante e imediatamente após exercícios sendo proporcional a sua intensidade e duração. Observa-se que, numa maior extensão as células T em relação as células B, caem abaixo dos níveis pré-exercício durante os primeiros estágios de recuperação, antes de voltar aos valores de repouso normalmente dentro de 24 horas<sup>45,46</sup>. De forma geral, uma única sessão de exercício intenso pode induzir um estado pró-

inflamatório representado por leucocitose transitória, em decorrência de neutrofilia, monocitose e linfocitose, seguida de supressão parcial da imunidade celular. Também têm sido observados na concentração sérica da creatina quinase e proteína C reativa, moléculas de adesão celular além do aumento do cortisol e citocinas <sup>45,46</sup>.

Nos exercícios de alta intensidade em atletas treinados a queda aparente da imunidade adquirida pode estar relacionada com a elevada circulação de hormônios de estresse e alteração no balanço de citocinas pro e anti-inflamatórias em resposta ao exercício por provável inibição temporária da resposta mediada por células Th1 <sup>46</sup>.

Em contra-partida, a atividade física moderada realizada de forma regular pode exercer um efeito anti-inflamatório nas vias aéreas (local) e também sistêmico. Esta hipótese pode ser atribuída a algumas associações observadas em estudos como: a redução dos níveis de proteína C reativa <sup>47,48</sup>, aumento de citocinas anti-inflamatórias como IL1 e IL10 <sup>45</sup>, redução dos níveis de IgE <sup>49</sup>. Além disso, o exercício resulta em uma redução na expressão de receptores *Toll-like* pelos monócitos sugerindo estar envolvido na modulação da inflamação inata orgânica <sup>50</sup>.

Porém, não está claramente estabelecido se os benefícios da atividade física ocorrem na modulação direta da quantidade de células e citocinas ou em mudanças na atividade de fatores de transcrição de citocinas pro-inflamatórias. Num futuro próximo, os estudos em imunologia do exercício poderão esclarecer melhor os mecanismos relacionados com a modulação do sistema imunológico induzido pelo exercício e a prevenção ou redução do risco de doenças através do treinamento físico.

## **1.5 O papel do exercício físico em crianças asmáticas**

O papel do exercício físico aeróbico no controle da asma tem ganho considerável atenção, demonstrando benefício tanto para crianças asmáticas quanto para seus pares não

asmáticos<sup>23,51,52</sup>. Exercícios regulares podem induzir mudanças benéficas no sistema imune, como redução nas citocinas pro-inflamatórias e mudança para um perfil Th1, diminuindo assim a inflamação alérgica; essas afirmações recentes sugerem uma nova teoria do efeito protetor do exercício físico regular e moderado. Essas mudanças dependem porém da intensidade, duração e tipo do exercício e ainda permanecem incertas<sup>5,45</sup>.

É importante ressaltar que o exercício físico pode levar ao incremento de resistência de vias aéreas predispondo ao broncoespasmo induzido por exercício (BIE), entretanto, descreve-se que a incidência do broncoespasmo induzido após uso de medicação profilática é baixa<sup>6,23</sup>. O BIE é descrito como o aumento transitório da resistência das vias aéreas ao fluxo de ar consequente ao broncoespasmo que ocorre após ou durante o exercício vigoroso em resposta ao ressecamento e/ou resfriamento de epitélio brônquico resultante da hiperventilação provocada pelo esforço físico<sup>53</sup>. A evaporação de água da mucosa induz alterações de osmolaridade no líquido periciliar que, resulta então na ativação de mastócitos e mediadores pró-inflamatórios, causando aumento na produção de secreção e do tônus da via aérea, hiperemia, edema e congestão vascular<sup>53</sup>.

Além disso, a atividade realizada de modo regular pode ser considerada útil para o tratamento e não está associada a agravo nos sintomas e gravidade do quadro<sup>23,49,52,54</sup>. Alguns estudos já demonstram redução no percentual de broncoespasmo induzido onde foi demonstrado em crianças asmáticas redução do percentual de BIE em 27% após seis semanas de treino aeróbico<sup>55</sup>. Svenonius *et al.* envolveram 50 crianças com asma induzida por exercício num programa de treinamento durante 12 a 16 semanas e observaram melhora funcional de grandes vias aéreas avaliada pela diminuição da porcentagem de queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e redução do aprisionamento em pequenas vias aéreas mensurado pela reinalação de oxigênio com a técnica de lavagem de nitrogênio<sup>56</sup>.

Embora a maioria dos estudos sobre atividade física e programas de treinamento físico para crianças e adolescentes asmáticos não demonstrem alterações na função pulmonar basal<sup>23,52,57</sup>, os efeitos descritos do condicionamento físico mostram: melhora da *performance* aeróbica, diminuição do lactato sanguíneo ao esforço, diminuição da ventilação minuto, aumento da captação de oxigênio, redução do número de crises e uso de medicações de alívio e antiinflamatória, redução dos sintomas relacionados à asma, melhor capacidade de trabalho, diminuição da variabilidade do pico de fluxo expiratório, diminuição do uso de corticóides inalatórios, perda de peso nos obesos, melhor controle da asma e qualidade de vida<sup>6, 25,49,58</sup>.

A depender da intensidade do exercício, é descrito que o treinamento físico pode modular a resposta imune em indivíduos saudáveis e atletas, de modo que, baixa ou moderada intensidade de treino aeróbico aumenta a função imune e treino de alta intensidade diminui esta função<sup>6,59-62</sup>. Apesar dos efeitos conhecidos do exercício em saudáveis, poucos estudos têm investigado os efeitos do treinamento na resposta inflamatória alérgica,<sup>60,63</sup> alguns autores sugerem em modelos animais que o efeito anti-inflamatório do exercício poderia ser atribuído a diminuição dos níveis de IL4, IL5, IgE e aumento de citocinas anti-inflamatórias como a IL10<sup>64,65</sup>.

A melhora do sistema imune observada após treinos de moderada intensidade é observada por aumento da capacidade de fagocitose dos neutrófilos e macrófagos, diminuição da inflamação eosinofílica e produção de espécies reativas de oxigênio, enquanto que o treino de alta intensidade produz efeito oposto<sup>60,61,63</sup>. Em indivíduos normais, o condicionamento aeróbico aumenta a resposta Th1<sup>60,61,63</sup> entretanto, seu efeito nas respostas Th2 permanece pobremente avaliado.

Os estudos sobre o impacto do treinamento na evolução clínica da asma permanecem controversos, com metodologia e desenho bastante distintos, particularmente em suas formas graves. Neder *et al*<sup>52</sup> avaliaram os efeitos em curto prazo do treinamento aeróbico por dois meses num grupo de crianças portadoras de asma moderada e grave e observaram diminuição do



uso diário de corticóides, independente da gravidade da doença, não se observou alterações na função pulmonar. Ludwich *et al*<sup>66</sup> num estudo clínico não randomizado demonstraram melhora na *endurance* cardiopulmonar em 65 crianças com asma grave, entretanto, também não demonstram incremento na função pulmonar. Cochrane & Clark<sup>67</sup> relatam que o nível de atividade física em asmáticos não foi associada com características clínicas e funcionais da doença e sim com a inatividade. Mais recentemente, Silva *et al*<sup>51</sup> demonstraram após programa de treinamento físico durante quatro meses em crianças asmáticas, melhora no condicionamento físico através do incremento da distância percorrida, melhora na força muscular através do aumento do número de flexões abdominais e das pressões respiratórias máximas. Além disso, também observaram uma diminuição significativa na frequência cardíaca de repouso do grupo treinado.

Basaran *et al*<sup>68</sup> investigaram os efeitos do exercício submáximo na qualidade de vida, capacidade de exercício e função pulmonar de 62 crianças com asma leve e moderada num estudo randomizado. Após oito semanas de treinamento aeróbico (basquetebol) observaram efeitos benéficos significantes na qualidade de vida, capacidade de exercício, escores de sintomas, escore de medicação e pico de fluxo expiratório no grupo exercício.

Fanelli *et al*<sup>54</sup> num estudo randomizado avaliaram a eficácia do treinamento físico de 16 semanas no controle da doença e qualidade de vida em 38 crianças com asma moderada e severa e observaram melhora na capacidade funcional, nos escores de qualidade de vida e redução do uso de corticóides inalatórios no grupo treinado em relação ao controle.

Mais recentemente Moreira *et al*<sup>49</sup> num ensaio controlado e randomizado com 34 crianças asmáticas onde o grupo treinado foi submetido a 12 semanas de treino aeróbico com objetivo de avaliar a inflamação nas vias aéreas através do óxido nítrico exalado, eosinófilos sanguíneos, proteína C reativa e IgE total e específica, além de outros desfechos clínicos como função pulmonar, responsividade brônquica, qualidade de vida e capacidade funcional por meio

de acelerômetro. Não observou-se diferenças entre os grupos em relação ao componente inflamatório, exceto diminuição dos níveis de IgE específica. Os demais desfechos avaliados não apresentaram diferença entre grupos.

## 1.6. Estudos experimentais em modelos animais com asma alérgica

Estudos de eficácia do treinamento físico aeróbico em cobaias com asma atópica evidenciaram redução dos níveis de citocinas Th2 e aumento da resposta Th1 e T regulatório (Treg)<sup>65,69-71</sup>.

Pastva *et al*<sup>65</sup> examinaram o papel do exercício aeróbico na modulação da resposta inflamatória associada a asma atópica em ratos e observaram diminuição da infiltração leucocitária, da produção de citocinas, da expressão de moléculas de adesão e do remodelamento estrutural das vias aéreas.

Vieira *et al*<sup>69</sup> avaliaram os efeitos de exercícios aeróbicos sobre a inflamação e remodelamento das vias aéreas num modelo de ratos com inflamação alérgica crônica e concluíram que tanto o exercício leve quanto o moderado foi capaz de reduzir os níveis de IL4 e IL5 e o remodelamento das vias aéreas.

Hewitt *et al*<sup>70</sup> em modelos de ratos com asma submetidos a treino aeróbico de moderada intensidade, demonstraram que o remodelamento das vias aéreas e a hiperresponsividade brônquica persistem mesmo na ausência de inflamação. Estes achados sugerem que o exercício atenuou a resposta inflamatória (diminuiu os níveis de IL5, IL13 e prostaglandina PGE<sub>2</sub>), mas não a hiper-reatividade brônquica e o remodelamento das vias.

Silva *et al*<sup>71</sup> avaliaram os efeitos do treinamento num modelo de ratos com inflamação pulmonar alérgica onde demonstraram que no grupo treinado houve reversão da inflamação nas

vias aéreas através da resposta Th2, aumento da IL-10 e IL-1ra (ação anti-inflamatória) e redução do fator nuclear (NF- $\kappa$ B) e melhora na mecânica respiratória.

Mais recentemente, Olivo *et al*, num modelo de inflamação alérgica crônica em vias aéreas induzido por ovalbumina inalada em porcos da Índia, demonstraram que o exercício aeróbico realizado durante seis semanas reduziu a densidade de eosinófilos e linfócitos, reduziu expressão de IL4 e IL13 e induziu remodelamento das vias aéreas e diminuiu a quantidade de edema na área peribrônquica<sup>72</sup>.

### 1.6.1 Análise do componente inflamatório por citometria de fluxo

Nos últimos anos, observou-se uma importante evolução das técnicas laboratoriais aplicáveis a clínica cuja investigação envolve a quantificação de proteínas, avaliação da quantidade e função de linfócitos, função de neutrófilos e outras moléculas. Dentre diversos métodos laboratoriais, a citometria de fluxo (CF) surge como mais uma nova técnica que possibilita o estudo de células através do uso de anticorpos monoclonais específicos para moléculas de interesse (ex. Anti-IL4, anti IL10). Esses anticorpos são conjugados a compostos fluorescentes (fluorocromos) que vão permitir sua visualização e quantificação através de diferentes intensidades de fluorescência<sup>73</sup>.

Nesse processo as células ou outras partículas são forçadas a passar, uma a uma, por sensores que são capazes de analisar as características físico-químicas além de realizar a separação celular. Na CF podem ser analisadas tamanho e forma das células, granularidade, conteúdo de DNA e RNA, moléculas de superfície, atividades enzimáticas, dentre outras<sup>73</sup>.

Durante o procedimento as partículas (*beads*) de captura das citocinas a serem estudadas deverão se misturar a padrões recombinantes e serem incubadas com os anticorpos de detecção conjugados (fluorocromos) formando complexos denominados sanduíches. A intensidade de

fluorescência de cada complexo irá revelar a concentração da citocina estudada. Após a aquisição das amostras num citômetro, utiliza-se um software específico para gerar resultados em formato de gráficos ou tabelas<sup>73,74</sup>.

## 1.7 Marcadores funcionais para avaliação de atividade física

Sabe-se que a intolerância ao exercício, geralmente observada nas crianças com enfermidades crônicas, pode ser minimizada com a realização de atividade física regular. No entanto, para que o efeito de recondicionamento seja atingido, é necessária uma avaliação detalhada das condições cardiorrespiratórias e musculoesqueléticas, a fim de que o esforço realizado garanta o efeito de treinamento desejado e, ao mesmo tempo, não promova fadiga.

Exercícios físicos são atividades complexas que requerem envolvimento integrado de múltiplos sistemas como: pulmonar, cardiovascular, hematopoiético, musculoesquelético e neuropsicológico. Testes de exercícios realizados em nível submáximo são capazes de avaliar a capacidade de exercícios e são importantes ferramentas para acompanhamento do *status* cardiorrespiratório da criança<sup>75</sup>.

A aptidão cardiorrespiratória está relacionada à capacidade de realizar um exercício dinâmico de intensidade moderada a alta com grandes grupos musculares por longos períodos de tempo e pode ser avaliada através de testes de esforço em nível máximo e submáximo de exercício<sup>76</sup>. O objetivo básico do teste de esforço submáximo consiste em determinar a resposta da frequência cardíaca a ritmos de trabalho submáximo e utilizar os resultados para prever o consumo máximo de oxigênio.

Em crianças e adolescentes deve ser realizada como rotina do acompanhamento da capacidade funcional, pois possibilita informações úteis sobre o impacto da doença na vida do paciente, orientando quanto a prescrição adequada de atividade física<sup>68,75</sup>. Sabe-se que o padrão-

ouro para avaliar a resposta aeróbica são os testes cardiopulmonares em nível máximo, porém a maioria das atividades de vida diária são realizadas em nível submáximo<sup>77</sup>.

### **1.7.1 Testes da caminhada de seis minutos**

Testes submáximos são bastante utilizados nas avaliações periódicas da capacidade submáxima de exercício, possuem a vantagem de ser de fácil execução, reproduzível, de baixo custo, acessíveis a rotina clínica e demonstra similaridade com os esforços realizados nas atividades de vida diária<sup>78,79</sup>.

Nesse sentido, os testes de caminhada são utilizados na avaliação da capacidade funcional de pneumopatas com limitação ao esforço físico, foi originalmente desenvolvido para monitorar a efetividade de tratamentos diversos e estabelecer o prognóstico de pacientes com doenças cardiorrespiratórias<sup>80</sup>. Apresentam-se fáceis de executar e demonstram boa correlação com o consumo de oxigênio máximo ( $VO_2$  máx.) obtido em testes cardiopulmonar máximo<sup>78-80</sup>. O teste de caminhada de seis minutos (TC6) avalia a distância que o participante pode rapidamente caminhar num superfície rígida por um período de 6 minutos, avaliando respostas globais e integradas de todos os sistemas envolvidos durante o exercício,<sup>78-80</sup> sendo um importante preditor da resposta terapêutica e de morbimortalidade<sup>80</sup>. Na prática tem a finalidade de avaliar a capacidade aeróbica para a prática de exercícios e esportes, avaliar as respostas globais dos sistemas respiratório, cardíaco e circulação periférica e avaliar programas de prevenção, terapêuticos e de reabilitação<sup>79-81</sup>.

Diversos fatores demográficos, antropométricos, clínicos e fisiológicos podem influenciar a distância percorrida no TC6 em saudáveis e com doenças crônicas, dentre eles são citados: força muscular, sintomas de depressão e ansiedade, prejuízo da qualidade de vida, uso de medicamentos, função pulmonar alterada, conferindo assim, limitações ao teste<sup>81</sup>.

Em pacientes com doença cardiorrespiratória, o consumo de oxigênio no TC6 não difere significativamente do  $VO_{2máx}$  obtido em teste incremental de laboratório realizado com cicloergômetro. Sendo assim, é possível estimar adequadamente o  $VO_{2máx}$  por meio da distância percorrida no teste de caminhada. Isto torna o TC6 uma ferramenta simples e menos onerosa de avaliação da aptidão cardiorrespiratória<sup>80,81</sup>.

Apesar da descrição de testes submáximos em pneumopatas, há uma menor experiência clínica documentada sobre a aplicação em crianças com asma, especialmente com doença grave, justificando a sua utilização neste estudo.

### **1.7.2 Testes de função pulmonar**

O teste de função pulmonar, realizado por meio da espirometria, tem sido utilizado em diversos estudos de forma padronizada, conforme recomendação da American Thoracic Society (ATS).<sup>100</sup> Os resultados obtidos em diversos estudos com programas de atividade física em crianças observam pouca ou nenhuma mudança na função pulmonar basal<sup>101,102</sup> e na ocorrência ou no nível de broncoespasmo induzido por exercício<sup>4</sup>, são descritos benefícios como: diminuição da frequência de sibilos, número de hospitalizações, absenteísmo escolar, consultas médicas não agendadas, necessidade de uso de medicação de controle, perda de peso nos obesos, bem-estar psicológico, melhora do controle e qualidade de vida<sup>29,51,58</sup>.

É importante ressaltar que o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), por sua boa reprodutibilidade, tem sido a medida isolada mais acurada para estabelecer a gravidade da limitação ao fluxo aéreo, porém, não determina desfechos clínicos.

### **1.7.3 Avaliação da Qualidade de vida**

Outro avaliador de saúde útil para portadores de doenças crônicas como os asmáticos é a qualidade de vida (QV) <sup>85</sup>, também referida como “desfecho relatado pelo paciente”. Nesse contexto, pode-se considerar qualidade de vida relacionada a saúde e defini-la como: ‘...repercussões que doenças e/ou seu tratamento podem provocar no estilo de vida, equilíbrio psicológico e bem estar do paciente, tais como ele a percebe, julgue e valorize’

Existem instrumentos para a avaliação da QV gerais e específicos. Os últimos são mais acurados para determinar comprometimento específico da doença sobre a QV do sujeito <sup>85-87</sup>. No Brasil, o Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ-A) proposto por Juniper *et al* <sup>88</sup>, foi traduzido e validado para a língua portuguesa em 2005 por La Scala *et al* <sup>89</sup>, consiste de 23 perguntas subdivididas em três domínios onde, os aspectos físicos são avaliados no domínio sintomas e limitação das atividades físicas e os aspectos psicológicos no domínio emoções. É um questionário de fácil aplicação, reprodutível e foi desenvolvido para avaliar crianças e adolescentes com asma de 07 a 17 anos <sup>89</sup>. O PAQLQ atende aos seguintes critérios: reflete áreas de função (físicas e emocionais) que são importantes para criança com asma, é reprodutível quando o estado clínico é estável e possui sensibilidade às alterações ou mudanças, mesmo que mínimas <sup>88</sup>.

As perguntas são realizadas face a face, sem a presença dos pais ou cuidadores e direcionadas às experiências vivenciadas na semana anterior à entrevista. A aplicação do questionário tem duração média de dez minutos. Na primeira visita, o paciente é convidado a identificar três atividades físicas ou esportes que ele/ela pratica e considera importantes, onde, essas atividades são mantidas individualizadas para cada paciente ao longo do seu acompanhamento. A avaliação da QV é medida por uma escala de respostas de 7 pontos, onde 1 indica o máximo prejuízo e 7 nenhum prejuízo, de maneira que, quanto maior o valor final, melhor será a QV do paciente <sup>89,90</sup>. Já foram avaliadas a validade de construto, reprodutibilidade e sensibilidade as mudanças; a diferença mínima importante foi estimada em 0,5 pontos. O

índice de visibilidade desse instrumento é de 3,56 artigos/ano <sup>91</sup>. Alguns estudos mostraram que pacientes asmáticos apresentam baixa QV autorrelatada <sup>92-94</sup>, independente da gravidade da doença, há redução nos domínios físico, psicológico e social da avaliação geral onde apresentam restrições em sua vida e pior *status* de saúde comparados a indivíduos sem asma.

A maioria dos estudos que utilizaram o PAQLQ não mostram relação entre QV com fatores socioeconômicos, estando relacionada principalmente com a gravidade da doença<sup>90</sup>. Alguns estudos demonstraram que a QV de crianças asmáticas é influenciada por um conjunto de fatores que interagem: gravidade dos sintomas, morbidade, gênero, capacidade de lidar com dificuldades e estilo de vida mais sedentário. Porém, não observam associação da QV com medidas de função pulmonar<sup>95,96</sup>.

Num estudo Brasileiro e outro Italiano, os autores relatam que os principais domínios afetados na criança com asma são sintomas e limitação das atividades, onde no sexo masculino o incômodo maior foi na limitação das atividades e em meninas o baixo índice foi encontrado no domínio sintomas <sup>97,98</sup>.

A mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde tornou-se um importante indicador em testes clínicos, estratégias de melhoria na prática clínica, pesquisa e avaliação dos serviços de saúde, sendo importante para a identificação de crianças e adolescentes com maiores necessidades. Além disso, a discussão do modelo de abordagem global do indivíduo inserido em um contexto biopsicossocial torna a avaliação da qualidade de vida um parâmetro essencial nos programas de reabilitação <sup>99</sup>.

Existem poucos estudos, especialmente em crianças, que demonstrem os efeitos do treinamento físico em asmáticos sobre variáveis como função pulmonar, pressões respiratórias máximas, capacidade funcional, resposta inflamatória, qualidade de vida, dentre outros aspectos.

Muitas questões ainda permanecem sem respostas, como o tempo mínimo de atividades físicas para que existam desfechos favoráveis e a duração dos resultados adquiridos com o



programa de condicionamento físico para crianças e adolescentes portadores de asma. Sabe-se que é provável que o desconforto respiratório advindo do esforço físico, o medo do surgimento de novas crises resultem em evasão da prática de atividade física nessa população, gerando sedentarismo e baixa aptidão física.

O objetivo deste estudo foi verificar a eficácia em curto prazo de um programa de treinamento físico aeróbico, na resposta inflamatória, função pulmonar, capacidade funcional e qualidade de vida em crianças e adolescentes com asma moderada e grave.

## **II. HIPÓTESES**

Em crianças com asma moderada e grave a atividade física aeróbica regular em curto prazo melhora o perfil de citocinas plasmáticas antes e após período de treinamento. Além disso, é capaz de:

- Melhorar a capacidade funcional observada através do teste da caminhada de seis minutos.
- Melhorar nos parâmetros de função pulmonar e pressões respiratórias máximas.
- Melhorar na qualidade de vida.
- Melhorar sintomas (dias livre de asma).

### **III. OBJETIVOS**

### **3.1 Geral**

Avaliar a eficácia, em curto prazo, de um programa de treinamento físico aeróbico no componente inflamatório da asma em crianças portadores de asma moderada e grave.

### **3.2 Específicos**

Avaliar a eficácia, em curto prazo, de um programa de treinamento físico aeróbico em crianças com asma moderada e grave sobre:

- A capacidade funcional;
- Função pulmonar e pressões respiratórias máximas;
- Qualidade de vida;
- Sensação de dispneia;
- Escore de sintomas.

## **IV. MÉTODOS**

#### **4.1. Desenho do estudo**

Realizou-se um estudo do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) que seguiu os padrões do “*Consort Statement*” para ensaios randomizados<sup>103</sup>. O estudo foi registrado no Clinical Trials sob número de identificação: NCT0192052.

#### **4.2. Local do estudo**

O estudo foi realizado no Ambulatório de Fisioterapia Respiratória do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira IMIP, situado em Recife, Pernambuco. É um hospital terciário, de ensino e o centro de atendimento de referência em asma do estado de PE.

#### **4.3. Período do estudo**

A coleta dos dados foi realizada no período compreendido entre os meses de agosto de 2011 a março de 2013.

#### **4.4. População do estudo**

A população do estudo foi formada por crianças e adolescentes portadores de asma, que são atendidos regularmente no ambulatório de Pneumologia Pediátrica e Fisioterapia Respiratória do IMIP.

## **4.5. Amostra**

Foram selecionados de forma consecutiva, crianças e adolescentes portadores de asma persistente moderada e grave, residentes na região metropolitana do Recife, atendidas no serviço no período do estudo.

### **4.5.1 Tamanho Amostral**

Pelo tempo de realização disponível para pesquisa apenas foi possível inserir 33 pacientes. Não foi encontrada literatura disponível para realização de cálculo amostral baseado no objetivo primário (inflamação).

## **4.6. Critérios de Elegibilidade e procedimento para seleção dos participantes**

### **4.6.1 Critérios de Inclusão**

- ❖ Idade maior que seis e menor que dezoito anos;
- ❖ Diagnóstico de asma persistente moderada e grave segundo critérios do Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>21</sup>;
- ❖ Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) abaixo de 80% do predito.<sup>100</sup>
- ❖ Início do tratamento com corticoide inalatório há pelo menos oito semanas do início da coleta.
- ❖ Fase estável da doença (sem exacerbação ou mudança de medicação nos últimos 15 dias)

## 4.6.2 Critérios de Exclusão

- ❖ Doença associada que limite a atividade física, como doença neuromuscular, cardiopatia congênita ou adquirida, *cor pulmonale* grave, malformação congênita grave;
- ❖ Pneumopatia crônica associada (fibrose cística, bronquiectasias, displasia broncopulmonar, doenças intersticiais);
- ❖ Déficit cognitivo importante, que impossibilite o participante a responder adequadamente o questionário e/ou incapacidade para atender os comandos;
- ❖ Déficit mental.

## 4.6.3 Randomização

A randomização para os grupos comparativo e de intervenção foi realizada de acordo com uma tabela de números sequenciais de um a 40 (número de participantes a serem randomizados), por um profissional não envolvido na avaliação fisioterapêutica, clínica, ou estatística. Utilizou-se o software “Epi-Info” versão 6.04b.

Por tratar-se de um estudo de intervenção com exercício físico, não houve mascaramento quanto aos pesquisadores que avaliaram os participantes, nem quanto aos participantes, que estiveram cientes que estão sendo submetidos a um grupo que realizou exercício físico ou não.

## 4.6.4 Ocultação da alocação

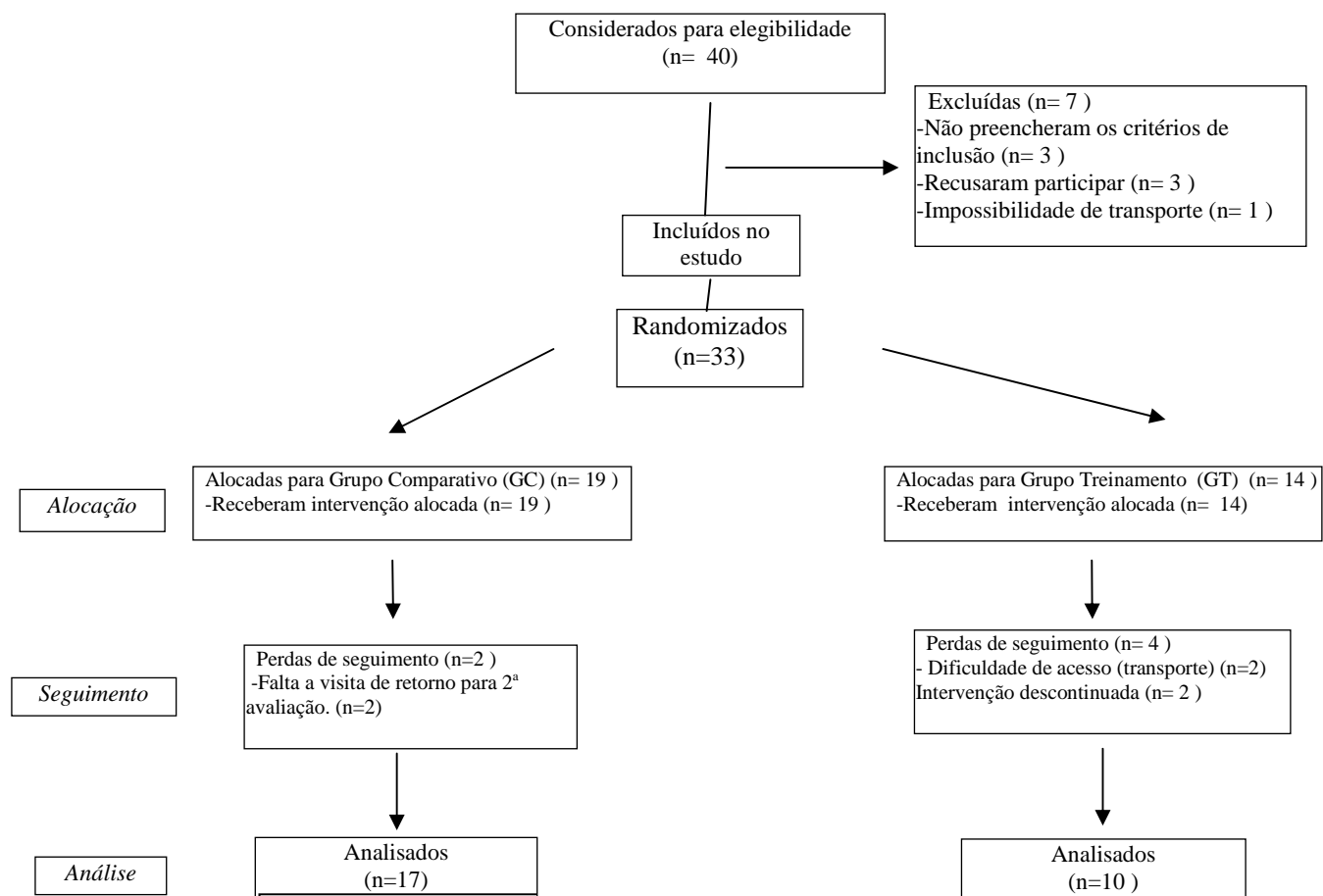
A lista de alocação dos participantes foi mantida em sigilo até a inclusão nos grupos de intervenção e de comparação. A randomização de cada participante foi entregue em envelope lacrado e opaco. Efetuada por estatístico que não participou do estudo.

#### **4.6.5 Procedimentos para seleção dos participantes**

Como forma de sensibilização, todos os pneumologistas pediátricos e residentes do setor, antes do início da coleta participaram de uma reunião clínica onde houve apresentação e discussão do projeto. Os médicos do ambulatório de pneumologia pediátrica identificaram os possíveis pacientes candidatos ao estudo e em ficha de encaminhamento padronizada, enviavam o candidato ao setor de fisioterapia respiratória.

Todas as crianças e seus responsáveis incluídas no estudo foram devidamente esclarecidas sobre os objetivos e ainda informadas que, caso não aceitassem participar do estudo, o seu acompanhamento seria realizado segundo a rotina habitual do serviço de pneumologia.

## 4.7 Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes



**Figura 1** – Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes do estudo (Fluxograma do CONSORT, 2010) <sup>103</sup>

## 4.8. Variáveis

### 4.8.1. Variáveis Descritivas

#### 4.8.1.1. Variáveis Sociodemográficas



- Idade (anos);
- Sexo;
- Renda familiar;
- Grau de instrução do chefe da família;
- Nível de escolaridade da criança.

#### **4.8.1.2. Variáveis Clínicas**

- Altura;
- Peso;
- Índice de Massa Corpórea (IMC);
- Nível de atividade física;
- Tipo de asma;
- Medicação para asma em uso.

#### **4.8.2. Variáveis de Análise**

##### **4.8.2.1. Variável Independente**

- Exercício físico aeróbico em esteira

##### **4.8.2.2. Variáveis Dependentes**

- Citocinas séricas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- $\gamma$ , IL-17) analisadas através da citometria de fluxo
- Capacidade funcional através da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos.
- Qualidade de vida (PAQLQ)
- Função pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), capacidade vital forçada (CVF), Relação VEF<sub>1</sub>/CVF, pico de fluxo expiratório (PFE));
- Pressões respiratórias máximas (pressão inspiratória máxima (Pi<sub>máx</sub>) e pressão expiratória máxima (Pe<sub>máx</sub>));
- Sintomas relacionados a doença;
- Sensação de dispneia (Índice de percepção de esforço de Borg)<sup>104</sup>;
- Dias livre de asma.

## 4.9. Definição de termos e variáveis

### 4.9.1. Definição de termos

**Qualidade de vida:** é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como: "a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações". Será utilizado no presente estudo o questionário PAQLQ validado para crianças portadores

de asma no Brasil em 2005 <sup>89</sup>. É composto por uma escala de pontuação de 0 a 7 que avalia aspectos físicos (sintomas e atividade) e psicológicos (emoções).

#### 4.9.2. Definição de Variáveis do estudo

- **Sexo:** variável categórica nominal dicotômica (masculino/feminino)
- **Idade:** variável numérica contínua expressa em anos, determinada a partir da data de nascimento do registro de nascimento ou cartão da criança ou por informação do acompanhante.
- **Altura:** refere-se à distância do vértice do crânio ao solo. Variável numérica, escalar, e expressa em metros (m) obtida através do estadiômetro.
- **Peso:** refere-se à massa corporal. Variável numérica, escalar, e expressa em quilogramas (Kg) obtida através da balança digital.
- **Índice de massa corpórea (IMC):** Determina a relação de peso corporal para a estatura do indivíduo. É calculado dividindo o valor de peso (Kg) pela estatura em metros ao quadrado ( $m^2$ ) considerando-se gênero e idade da criança. Variável numérica, escalar, e expressa em quilogramas/metros ao quadrado ( $Kg/m^2$ ).
- **Grau de instrução do chefe da família:** variável numérica discreta correspondente ao número de anos completos estudados pelo chefe da família (pai ou mãe), sendo classificado posteriormente em analfabeto, fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, superior incompleto e superior completo.
- **Renda familiar:** variável numérica discreta correspondente ao número de salários mínimos da renda total familiar para classificar em menos de um salário, um salário completo, entre um e dois e mais que dois salários mínimos.
- **Tipo de asma:** variável categórica nominal dicotômica de acordo com o grau de

gravidade da doença (moderada ou grave) de acordo com critérios do GINA<sup>21</sup>.

- **Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>):** representa o volume de ar exalado no primeiro segundo, expresso em litros, transformado em percentual do previsto, conforme padronização da *American Thoracic Society (ATS)*.<sup>105</sup> Variável do tipo contínua.
- **Capacidade vital forçada (CVF):** representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração. Esta grandeza é expressa em litros, transformado em percentual do previsto, conforme parâmetros da ATS.<sup>105</sup> Variável do tipo contínua.
- **Relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF<sub>1</sub>/CVF):** Relação entre o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração e o volume de ar exalado no primeiro segundo. Variável do tipo contínua.
- **Pico de fluxo expiratório (PFE):** é o valor máximo de fluxo forçado detectado através do Peak Flow, expresso em litros por minuto. Variável do tipo contínua.
- **Saturação de pulso de oxigênio (SpO<sub>2</sub>):** porcentagem de hemoglobina arterial na configuração de oxihemoglobina, detectada através de absorção transcutânea de luz infravermelha. Variável do tipo contínua.
- **Pi<sub>máx</sub>:** definida como a pressão respiratória máxima, gerada durante o esforço de inspiração. Variável numérica contínua. Expressa em cmH<sub>2</sub>O.
- **Pe<sub>máx</sub>:** definida como a pressão respiratória máxima, gerada durante o esforço de expiração. Variável numérica contínua. Expressa em cmH<sub>2</sub>O.
- **Dispneia:** dificuldade de respirar acompanhada de sensação subjetiva de opressão e de incômodo. Operacionalizada através da escala de dispneia de Borg,<sup>104</sup> escala que utiliza categorias nominais, representando dificuldade respiratória associada a uma

quantificação numérica variando de zero (sem esforço) a 10 (esforço máximo). Variável do tipo categórica ordinal.

- **Teste da caminhada de 6 minutos (TC6):** Variável numérica contínua aferida em metros. Realizado em um corredor com 30 metros, com utilização de cones em cada extremo que devem ser ultrapassados o máximo de vezes, sendo o participante estimulado a percorrer tão distante quanto possível, encorajado pelo examinador, que fornece comandos verbais padronizados de incentivo a cada minuto segundo normas da ATS<sup>83</sup>. A distância percorrida em metros é registrada.
- **Frequência cardíaca (FC):** variável numérica do tipo discreta expressa em batimentos por minuto, aferida durante o atendimento da criança. A frequência cardíaca foi aferida durante um minuto contando-se os batimentos do pulso radial.
- **Frequência respiratória (FR):** variável numérica do tipo discreta expressa em incursões por minuto, aferida durante o atendimento da criança. A frequência respiratória foi aferida durante um minuto através da inspeção dos movimentos da caixa torácica da criança, sem camisa.
- **Pressão arterial (PA):** categorizada em sistólica e diastólica, conforme técnica padrão. Variável numérica do tipo contínua. Expressa em mm Hg.
- **Frequência cardíaca máxima:** máxima frequência cardíaca tolerável para realização de um exercício físico, com possibilidade de ganhos reais cardiometabólicos, obtida pela fórmula:  $FCM = 208 - (0,7 * idade)$ . Variável numérica do tipo discreta.
- **Nível de atividade física basal:** variável numérica discreta referente quantidade máxima de atividade física que a criança realiza no período de uma semana, para classificá-la como estilo de vida sedentário, atividade física regular (até 2 horas semanais) e ativas

(atividades físicas regulares acima de 3 horas semanais ou atividades esportivas organizadas) adaptado do questionário *Habitual Level Physical Activity* (HLPA)<sup>106</sup>.

- **Dias livre de asma:** variável numérica contínua referente aos dias livre de sintomas (tosse, dispneia, ausência de medicação extra) contados do início ao final do estudo através de um diário.
- **Análise de citocinas:** variável numérica contínua referente a quantidade de citocinas analisadas em pg/mL em amostras de plasma e avaliadas através da técnica de citometria de fluxo.

## **4.10 Coleta de dados**

### **4.10.1 Instrumento de coleta de dados**

Foi elaborado uma ficha de coleta de dados com as variáveis sociodemográficas, biológicas e clínicas (Apêndice 1). Em seguida, foi realizada a aplicação dos testes e questionários. O preenchimento do instrumento de coleta de dados foi realizado pela pesquisadora principal e dois estudantes colaboradores devidamente treinados.

### **4.10.2 Procedimento para coleta de dados**

As crianças e adolescentes elegíveis, identificados pela pesquisadora principal a partir da lista de checagem do estudo (Apêndice 2), foram convidadas a participar da pesquisa. Após a aceitação foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

(Apêndice 3). Proceceu então a avaliação da criança ou agendou-se data para avaliação de acordo com disponibilidade da família. Após assinatura do TCLE, ocorreu a randomização e esclarecimento de qual grupo a criança iria ser alocada.

Realizada entrevista para coleta de dados das variáveis sociodemográficas, biológicas e clínicas e em seguida aplicado o questionário sobre qualidade de vida (PAQLQ) e o questionário de atividade física basal (HLPA). Posteriormente, foram avaliadas a força muscular respiratória, a função pulmonar e por fim foi realizada a coleta de amostra de sangue pela técnica de enfermagem e imediatamente encaminhada ao laboratório de biologia molecular do IMIP para o procedimento de separação das células e preparação das alíquotas de soro que foram congeladas para posterior detecção das citocinas séricas por citometria de fluxo.

Após isso a criança passava por um período de 15 minutos de repouso e então iniciava a avaliação da capacidade funcional através do teste da caminhada de 6 minutos, sempre nesta sequência. Para os testes de força muscular respiratória e de função pulmonar foram realizadas três manobras, considerado sempre o maior dos três valores. Todos os testes foram realizados pela pesquisadora principal objetivando a padronização das avaliações e a identificação de potenciais problemas durante execução das atividades. O tempo total das avaliações duraram cerca de 1 hora e 30 minutos.

#### **4.11. Descrição de Procedimentos, Testes, Técnicas e Exames**

As avaliações dos grupos, comparativo e intervenção, foram realizadas no início do estudo e ao final da 6ª semana após conclusão do programa, por meio da:

##### **4.11.1. Avaliação da capacidade funcional**

A avaliação da capacidade funcional submáxima foi realizada através do teste de caminhada de seis minutos (TC6) conforme padronização da *American Thoracic Society* (ATS)<sup>83</sup>. Após repouso de 10 minutos, a criança é orientada a caminhar a maior distância possível durante seis minutos, em corredor com 30 metros, com utilização de cones em cada extremo que devem ser ultrapassados o máximo de vezes, sendo o participante estimulado a percorrer tão distante e rápido quanto possível, encorajado pelo examinador, que fornece comandos verbais padronizados de incentivo a cada minuto segundo normas da ATS.

Durante o teste, o avaliador registra o percurso em metros realizado pela criança para efetuar o cálculo da distância percorrida. Ao final do tempo, é solicitado para a criança parar onde estiver e então realiza-se a observação do total de metros para o cálculo total da distância. Durante todo o teste foi realizada monitoração da SpO<sub>2</sub> com oxímetro (EMAI, Equipamentos médicos hospitalares – São Paulo, modelo OXP-10) e antes e após o teste foram obtidos também, a FC (monitor marca EMAI, Equipamentos médicos hospitalares – São Paulo, modelo OXP-10), FR, pressão arterial (marca Tyco, Welch Allyn DS58MC), FR contagem das incursões respiratórias direta no tórax durante um minuto, sensação de dispnéia utilizando escala modificada de Borg. (Anexo 1)<sup>104</sup> Esta escala é composta de números que vão de 0 (zero), significando sem esforço, até 10 (dez) significando esforço máximo. Caso algum participante apresentasse SpO<sub>2</sub> menor que 90%, poderia ser ofertado suplementação de oxigênio através de cateter ou cânula nasal.

#### **4.11.2. Pressões respiratórias máximas (Manuvacuometria)**

A mensuração da força muscular respiratória foi realizada utilizando-se um manovacuômetro analógico (Comercial Médica®, SP). O teste foi realizado com a criança sentada confortavelmente com as mãos apoiadas nas pernas, para aferir a  $P_{i_{máx}}$  na qual foi



avaliado através de uma inspiração máxima mantida por 1 segundo partindo da CRF e a  $Pe_{máx}$  partindo da capacidade pulmonar total (CPT) para uma expiração forçada mantida por um segundo, utilizou-se um clipe nasal para uma melhor vedação e diminuição da perda de pressão durante as manobras. Para ambas as medidas, foram realizadas três manobras, onde utilizou-se a melhor das três, sendo toda técnica baseada no estudo de Wilson<sup>107</sup>.

### 4.11.3. Teste de Função Pulmonar

Realizado por meio de um espirômetro digital (marca Clement Clarke International-England, modelo One Flow), conforme padronizado pela ATS<sup>105</sup>. Após repouso de cinco a dez minutos, o participante deve ser colocado na posição sentada, com a cabeça posicionada de forma neutra e mais ou menos fixa. Um clipe nasal é utilizado. O participante é orientado a realizar uma inspiração lenta até a CPT, com realização de pausa no final da inspiração de, no máximo, 3 segundos, seguida de uma expiração rápida e sustentada até que o avaliador ordene a interrupção. Nessa manobra expiratória máxima são aferidos simultaneamente o  $VEF_1$ , CVF, relação  $VEF_1/CVF$  e PFE.

### 4.11.4. Monitoração dos sintomas

Os sintomas de asma foram quantificados diariamente através de um diário para registro de tosse, dispneia diurna e/ou noturna, broncoespasmo e uso de medicação extra. (Apêndice 4) Os dias livres de sintomas foram considerados quando o paciente não relatou qualquer sintoma. Os pacientes e cuidadores deveriam preencher o diário durante todo período do estudo e a avaliação dos dias livre de asma foi registrada semanalmente conforme estudo de Mendes *et al*, 2010<sup>108</sup>.

#### **4.11.5. Medicações para asma em uso**

Foi realizado um escore para quantificar o uso de medicação onde: 1=corticoide inalatório de baixa/média dose, 2= corticoide inalatório de baixa/média dose associado a beta 2 longa duração, 3= corticoide inalatório de alta dose associado a beta 2 de longa duração e 4= corticoide inalatório de alta dose associado a beta 2 de longa duração e/ou corticoide oral. A dose baixa/média corresponde a até 400 mcg/dia, dose média >400 até 800mcg/dia e dose alta >800mcg/dia. Esses são valores de referência para beclometasona e budesonida. Para ciclesonida, fluticasona e mometasona, considerou-se metade dos valores exibidos. (Apêndice 5)

#### **4.11.6. Avaliação do nível de atividade física basal:**

Para avaliar o nível de condicionamento físico basal foi aplicado um escore adaptado a partir do *Habitual Level Physical Activity Questionnaire* (HLPQ) elaborado para investigar o tipo e duração de atividades esportivas e recreativas. (Santuz, 1995)<sup>106</sup>. Investigou-se com a crianças e seus cuidadores sobre a quantidade de atividade física realizada por semana de forma regular onde classificou-se como estilo de vida sedentária (nenhuma atividade), atividade física regular (até 2 horas semanais) e ativo (atividades físicas regulares acima de 3 horas semanais ou atividades esportivas organizadas). (Anexo 2)

#### **4.11.7. Escore de qualidade de vida:**

O questionário PAQLQ foi aplicado através de entrevista com a criança realizada face a face sem a presença dos pais ou cuidadores. A entrevista faz referências as experiências vivenciadas apenas na última semana. As perguntas foram feitas utilizando-se as mesmas palavras do questionário, sem pular frases, simplificar ou modificar o texto original. Adotou-se uma postura neutra as respostas da criança e a entrevista foi realizada apenas por dois pesquisadores treinados. Antes das perguntas explicou-se a criança que suas respostas correspondiam aos números de um a sete onde um representa o máximo prejuízo e sete o menor prejuízo, enquanto que os números de dois a seis representam valores intermediários.

Essas respostas estão nos cartões verde e azul usados para responder o questionário são estruturados da seguinte forma: cartão azul: 1-extremamente incomodado (a), 2-muito incomodado(a), 3-bastante incomodado(a), 4-mais ou menos incomodado(a), 5-um pouco incomodado(a), 6-quase nada incomodado(a), 7-nem um pouco incomodado(a); cartão verde: 1- o tempo todo, 2-a maior parte do tempo, 3- frequentemente, 4- algumas vezes, 5- de vez em quando, 6-quase nunca e 7- nunca.

O questionário está dividido em 3 áreas sendo limitações das atividades (5 questões), sintomas (10 questões) e a função emocional (8 questões), todos itens do PAQLQ têm peso igual e o resultado é expresso através da média de pontos dos seus itens respectivos e o resultado geral. (Anexo 3)

#### **4.11.8. Medida da pressão arterial sistêmica**

Utilizada para medida da pressão arterial, o método indireto, com técnica auscultatória e esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ou aneróide, ambos calibrados. Para determinação da pressão arterial, foi considerada pressão sistólica o primeiro ruído (aparecimento do som), e a

pressão diastólica o 5º ruído de Korotkoff (desaparecimento do som). Foi realizado antes e após o TC6, com o paciente em posição sentada, com o braço direito ao nível do coração.

#### **4.11.9. Avaliação de mediadores inflamatórios:**

Foi realizada através da análise de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF, IL-17A) coletadas por amostras de sangue periférico e avaliadas por citometria de fluxo. Foi escolhido o Kit Th1, Th2 e Th17 por permitir a análise de várias citocinas derivadas de diferentes linhagens de linfócitos permitindo uma avaliação mais ampla do perfil de comportamento por um custo mais reduzido.

Foi realizada a coleta de sangue periférico (4mL) em tubos contendo anticoagulante EDTA por um profissional de laboratório especializado, após isso, realizada centrifugação para retirada do plasma e separação dos componentes celulares do sangue periférico em gradiente de Ficoll-Hypaque (GE Healthcare Bio-Sciences) e posteriormente foram congeladas a  $-80^{\circ}$  C. As amostras de plasma e o ensaio de detecção de citocinas foram analisadas no próprio laboratório de biologia molecular do centro de oncologia do IMIP. Utilizou-se para análise o KIT *Cytometric Beads Array* (CBA) para citocinas Th1/Th2/Th17 (BD, Biosciences®, San Jose, CA, USA) conforme orientações do fabricante. Seis populações de beads com distintas intensidades de fluorescências são conjugadas com anticorpos de captura para cada citocina e misturadas para formar o CBA. No ensaio, as beads das citocinas são incubadas com os anticorpos marcados com fluorocromos formando o ensaio em sanduíche.

O citômetro de fluxo utilizado para as análises foi o FACSCalibur (BD, Biosciences®, San Jose, CA, USA). Um total de 2.100 eventos foram adquiridos e analisados usando o software FCAP Array v3.0 BD, Biosciences®, San Jose, CA, USA). O limite mínimo de

detecção das citocinas em pg/mL foram: IL2= 2.6, IL4=4.9, IL6=2.4, IL10=4.5, TNF=3.8, IFN=3.7, IL17A=18.9.

#### **4.12. Critérios para descontinuação de participantes no estudo**

O participante poderia ser descontinuado do estudo caso apresentasse alguns dos seguintes fatores:

- Início ou exacerbação de crise por três vezes ou mais, ou crise grave, ou internação pela doença;
- Qualquer evento que cause impossibilidade de mobilidade física para realização dos exercícios ou avaliações implementados.
- Não comparecimento a uma das avaliações ou a mais de 25% (04 sessões) dos dias de atividade de condicionamento físico.

#### **4.13. Intervenção**

O estudo foi composto por dois grupos: Grupo Comparativo (GC) submetido à duas avaliações, no início da 1ª semana e final da 6ª semana, sem receber nenhum tipo de intervenção de treinamento físico. O Grupo Treinamento (GT) submetido a duas avaliações, no início da 1ª e final da 6ª semana, no entanto, submetido a treinamento aeróbico três vezes por semana durante as seis semanas. A intervenção foi realizada em sala apropriada, com temperatura ambiente de 22 a 25°C, estando os participantes vestidos com shorts ou bermudas leves e calçados tipo tênis.

O treinamento aeróbico supervisionado foi realizado três vezes por semana, durante seis semanas, em Esteira Rolante elétrica (marca Pro-form®, modelo 325i, São Paulo). Sendo realizado inicialmente alongamento da musculatura de membros inferiores (05 minutos), após

isso, seguem três etapas consecutivas: aquecimento (10 minutos), treinamento de 20 minutos (1ª e 2ª semana) e de 30 minutos (3ª a 6ª semana) e desaquecimento (05 minutos). As etapas de aquecimento e desaquecimento foram realizadas com caminhada na esteira rolante utilizando um percentual da frequência cardíaca desejada para o treinamento entre 40% a 50% da FC máxima, obtendo-se uma variação da frequência cardíaca que ocorreu essas etapas. Os 10 minutos de aquecimento foram indicados para prevenção do broncoespasmo induzido por exercício.

A intensidade do exercício no período de aquecimento foi mantida por meio do percentual da frequência cardíaca desejada para o treinamento entre 70% a 80% da FC máxima, obtendo-se, então, os valores ideais de frequência cardíaca de treinamento (FCT), cujos valores foram calculados pela fórmula de Karvonen <sup>109</sup>:

$$\text{FC máx} = 208 - (0,7 * \text{idade})$$



$$\text{FCT} = \text{FCR} + x\% (\text{FCmáx} - \text{FCR})$$

Onde:

FC máxima = Frequência cardíaca máxima

FCT = Frequência cardíaca de treinamento;

FCR = Frequência cardíaca de repouso

x% = percentual da frequência cardíaca desejado para o treinamento (70 a 80%).

A FC durante o treino foi monitorada continuamente por meio de um frequencímetro (Polar RS<sup>®</sup>, São Paulo) acoplado no tórax da criança.

As crianças foram orientadas a respirar pelo nariz de forma tranquila e se necessário soltar o ar pela boca fazendo freno labial e aumentando o tempo expiratório, na tentativa de manter um padrão ventilatório confortável e também prevenir broncoespasmo induzido por exercício.

A sensação de desconforto respiratório através do Borg, frequência cardíaca, frequência respiratória e SpO<sub>2</sub> foram avaliados antes e imediatamente após o treino.

Se a medida do pico de fluxo expiratório estivesse < 70% do melhor valor do paciente antes do exercício seria administrado 200µg de salbutamol via aerossolterapia, entretanto, não houve necessidade de intervenção inalatória em nenhum paciente do estudo.

Para garantia de adesão, os participantes de ambos os grupos receberam vale-transportes suficientes para participação total no programa de treinamento, porém nenhuma remuneração foi oferecida. Além disso, foram adotadas medidas para manutenção dos participantes na pesquisa como contatos telefônicos frequentes e incentivos através de orientações sobre a importância do programa e a posterior indicação para prática de esportes.

#### **4.14. Cointervenções**

Foram decididas conforme o médico acompanhante de cada participante e baseadas no consenso internacional de asma (GINA)<sup>21</sup>. Os pesquisadores não interferiram em qualquer tratamento que não seja a própria intervenção.

#### **4.15. Processamento e análise dos dados**

O estudo estatístico foi feito no programa SPSS for Windows 9.0.0. Dois digitadores independentes alimentaram o banco de dados com os formulários, de modo a possibilitar a checagem dos dados introduzidos. Valores incongruentes foram checados e corrigidos conforme o formulário original.

Para as variáveis contínuas, construiu-se distribuições de frequência e calculou-se as medidas descritivas adequadas (média aritmética ou mediana). As variáveis categóricas também

foram apresentadas através de distribuições de frequência. Para estas, calculou-se o intervalo de confiança, convencionado em 95%.

Para as variáveis contínuas, determinadas através do teste de Kolmogorov- Smirnov com distribuição normal, utilizou-se o teste T para medir diferenças. A análise das citocinas demonstrou distribuição não normal e foi utilizado o teste de Mann-Whitney para as variáveis independentes e Wilcoxon quando pareadas.

O software utilizado foi o STATA 12.1SE. Convencionou-se o nível de significância em 5%. A análise dos dados foi conduzida com intenção de tratar.

#### **4.16. Aspectos Éticos**

O presente estudo atendeu aos requisitos da “Declaração de Helsinque”, emendada em Hong-Kong<sup>110</sup> para pesquisa em seres humanos, e à resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.<sup>111</sup> O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP (Nº 1900) em 20 de outubro de 2010. (ANEXO 4). A coleta de dados foi iniciada somente após aprovação do projeto em comitê de ética.

Todos os participantes foram devidamente esclarecidos sobre os objetivos do estudo e somente incluídos caso concordassem em participar e assinassem duas vias do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (Apêndice 3). Uma cópia do TCLE foi entregue a cada participante do estudo e a outra arquivada junto com a lista de checagem. A pesquisadora e seus orientadores se comprometeram a publicar os resultados do estudo em periódico indexado no MEDLINE, independente de favorecer ou não o resultado da pesquisa.

#### **4.17. Conflitos de interesse**



Os autores do estudo não recebem nenhum tipo de patrocínio de empresas produtoras de equipamentos de treinamento físico. Portanto o estudo não apresenta nenhum tipo de conflito de interesse.

## V. RESULTADOS

Os resultados desta tese de doutorado são apresentados em forma de artigo e foram divididos em duas publicações:

- **Artigo submetido e aprovado a revista *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*, Fator de impacto 1,154** (Instruções aos autores encontra-se disponível no Anexo 5):

1. Andrade LB, Silva DARG, Salgado TLB, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Britto MCA. Comparação do teste de caminhada de 6 minutos em crianças com asma moderada/grave com valores de referencia para saudáveis. *J Pediatr (Rio J)* 2013; XX: XX-XX. (No prelo)

- **Artigo original submetido a *Respiratory Medicine*, fator de impacto 2,585** (Instrução aos autores encontra-se disponíveis no Anexo 6):

2. Andrade LB, Britto MAC, Lucena-Silva N, Gomes RG, Figueroa JN. The efficacy of aerobic training in improving the inflammatory component of asthmatic children.

**Artigo 1:**

**Comparação do teste de caminhada de 6 minutos em crianças com asma moderada/grave com valores de referência para saudáveis**

**Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy**

**Título abreviado:** Teste caminhada 6 minutos em crianças asmáticas

Lívia B Andrade – Doutoranda em Saúde Materno Infantil, ftliviabandrade@gmail.com. Autora principal.

Diogo ARG Silva – Fisioterapeuta Especialista em Fisioterapia Cardiorrespiratória, diogoandre\_21@hotmail.com, colaborador.

Taíza LB Salgado – Doutoranda do curso de Medicina, Aluna do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), taiza\_salgado@hotmail.com, colaborador.

José N Figueroa – Doutor em Saúde Materno Infantil, natal@imip.org.br, estatístico.

Norma Lucena-Silva – Doutora em Biologia Molecular, normalucena@hotmail.com, co-orientador

Murilo CA Britto – Doutor em Saúde Pública, murilodebritto@gmail.com, orientador.

**Currículo Lattes:** Todos os autores possuem currículo na plataforma Lattes

**Conflito de interesses:** Os autores não possuem conflito de interesses.

**Instituição:** Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

**Autor para contatos pré-publicação e correspondência:** Lívia Barboza de Andrade. Rua Mons. Ambrosino Leite, 92 ap.204 Graças Recife-PE CEP.52011-230. Email: ftliviabandrade@gmail.com, liviabandrade2005@yahoo.com.br. Tel. 81-9154.8350

Contagem total de palavras no texto: 2.993 palavras

Contagem total de palavras do resumo: 242 palavras

Número de tabelas e figuras: 4

**Fonte financiadora:** Não há fonte financiadora.

**Resumo:**

**Objetivo:** Comparar o desempenho físico e cardiorrespiratório do teste de caminhada de seis minutos (TC6min) em crianças asmáticas com valores de referência para saudáveis da mesma faixa etária e correlacioná-los com variáveis intervenientes.

**Métodos:** Estudo transversal, prospectivo, em crianças com asma moderada/grave, entre seis e 16 anos, em acompanhamento ambulatorial. Coletou-se dados demográficos e espirométricos. Os pacientes responderam questionário de qualidade de vida em asma (PAQLQ) e nível de atividade física basal. O TC6min foi realizado segundo recomendações da American Thoracic Society. Para comparações de médias usou-se teste t e correlação de Pearson para analisar o TC6min com variáveis estudadas. Nível de significância de 5%.

**Resultados:** Incluídas 40 crianças, 52,5% meninos, 70% eutróficas e sedentárias. A média de idade  $11,3 \pm 2,1$  anos, altura  $1,5 \pm 0,1$  m e peso  $40,8 \pm 12,6$  Kg. A média da distância percorrida no TC6min foi significativamente inferior correspondendo a  $71,9\% \pm 19,7$  dos valores previstos, onde as crianças sedentárias exibiram os piores valores. A diferença entre a distância percorrida no teste e os valores preditos mostrou correlação positiva com a idade ( $r=0,373$ ,  $p=0,018$ ) e negativa com a frequência cardíaca ao final do teste ( $r=-0,518$ ,  $p<0,001$ ). Na avaliação da qualidade de vida, os valores do quesito limitações das atividades físicas, demonstraram pior pontuação com correlação negativa com a diferença das distâncias percorridas ( $r=-0,311$ ,  $p=0,051$ ).

**Conclusões:** O desempenho do TC6min em crianças asmáticas avaliado através da distância percorrida é significativamente inferior aos valores previstos para saudáveis da mesma faixa etária, sendo influenciado diretamente pelo sedentarismo.

**Palavras-chave:** asma, crianças, função pulmonar, qualidade de vida.

**Abstract:**

**Objective:** To compare physical performance and cardiorespiratory responses from six-minute walk test (6MWT) in asthmatic children with reference values for healthy children in the same age group and correlate them with intervening variables.

**Methods:** Cross-sectional, prospective study, which evaluated moderate and severe asthmatic children, with ages between six and sixteen, in ambulatory follow up. Demographic data were collected and spirometric test was performed. All patients answered the paediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ) and the level of basal physical activity. The 6MWT was performed, following American Thoracic Society recommendations.

**Results:** 40 children with moderate or severe asthma were included, 52.5% boys, 70% eutrophic and sedentary. The mean age was  $11.3 \pm 2.1$  years, mean height was  $1.5 \pm 0.1$  m, and mean weight was  $40.8 \pm 12.6$  Kg. The mean walk distance on 6MWT was significantly lower corresponding to  $71.9\% \pm 19.7\%$  from predicted values, on which sedentary children demonstrated the worst values. The difference between the walk distance on the test and the predicted values showed positive correlation with age ( $r = 0.373$ ,  $p = 0.018$ ) and negative correlation with cardiac rate at the end of the test ( $r = -0.518$ ,  $p < 0.001$ ). Regarding life quality assessment, the values on the question about physical activity limitations showed the worst score with negative correlation with walk distances difference ( $r = -0.311$ ,  $p = 0.051$ ).

**Conclusions:** Asthmatic children 6MWT performance evaluated through walk distance is significantly lower from health children predicted values with the same age, being directly influenced by sedentarism.

Keywords: asthma, children, pulmonar function, quality of life.

## INTRODUÇÃO

A asma é uma afecção comum, caracteriza-se numa doença inflamatória na qual, diversas células e mediadores têm forte participação<sup>1,2</sup>. Repercute sobre o portador e sua família, de forma complexa e prolongada<sup>2</sup>. A prevalência no Brasil entre escolares e adolescentes é estimada entre 19% e 24%, respectivamente, com variações regionais<sup>3</sup>.

Crianças asmáticas geralmente são menos ativas que seus pares não doentes<sup>4</sup>. Essa redução na atividade física é justificada por fatores como: comportamento em relação à doença, tabus da família, orientações mal embasadas, percepção inaccurada dos sintomas, dentre outros<sup>4,5</sup>. A redução da capacidade de exercitar-se, participação em atividades recreacionais e a própria dispneia geram limitação funcionais, de modo que, cria-se um ciclo vicioso deteriorando progressivamente a *performance* cardiorrespiratória<sup>4-6</sup>.

O sedentarismo pode estar entre os fatores de risco mais citados para aumento na prevalência e severidade da asma<sup>6</sup>. Rasmussen et al. demonstraram em 757 crianças dinamarquesas que, a diminuição da atividade física correlacionou-se ao surgimento de asma na adolescência<sup>7</sup>. Recentemente, observou-se que crianças com asma apresentam redução do consumo máximo de oxigênio e *endurance* dos músculos de membros inferiores quando comparadas às saudáveis<sup>8</sup>.

A medição objetiva da aptidão física em crianças asmáticas parece importante para determinar a capacidade de exercício, a fim de orientar a prescrição de atividade física e reabilitação adequadas à gravidade da doença<sup>9</sup>.

Testes de caminhada são utilizados na avaliação da capacidade funcional de pneumopatas com limitação ao esforço. Apresentam-se fáceis de executar, reprodutíveis, de baixo custo, e demonstram boa correlação com o consumo máximo de oxigênio obtido em testes cardiopulmonares máximos<sup>10,11</sup>.

Apesar da descrição de testes de esforço submáximos em adultos pneumopatas,<sup>12</sup> a literatura é escassa em crianças asmáticas, especialmente, com doença moderada e grave. Pesquisado nos últimos dez anos no *Pubmed* com palavras-chave: (*exercise, test, child, asthma*), observa-se que a maioria dos estudos têm enfoque no broncoespasmo induzido por exercício, deixando pouco clara a avaliação da capacidade funcional e suas relações com função pulmonar, nível de atividade física, índice de massa corpórea, uso de medicações e qualidade de vida, justificando este estudo.

Sendo assim, os objetivos desta pesquisa foram comparar o desempenho físico e as respostas cardiorrespiratórias obtidas no TC6min em crianças com asma moderada e grave com valores de referência para saudáveis de mesma faixa etária e correlacioná-las com possíveis variáveis intervenientes.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Realizou-se um estudo transversal, prospectivo, com amostra não randômica constituída por crianças alocadas consecutivamente, com asma persistente moderada e grave de acordo com as IV Diretrizes Brasileiras no manejo da Asma<sup>1</sup>, com idade entre seis e 16 anos. Recrutadas do ambulatório de pneumologia pediátrica e fisioterapia respiratória do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), no período de outubro de 2011 a março de 2013. Na avaliação, as crianças encontravam-se com estabilidade clínica, fora do período de crise e capacidade cognitiva para realizar os procedimentos.

Excluídos portadores de outras doenças pulmonares ou músculo-esqueléticas crônicas, assim como portadores de dificuldade cognitiva suficiente para não compreender as solicitações das provas.

Pais e responsáveis assinaram termo de consentimento livre esclarecido e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IMIP, parecer nº (1.900-10). Não foi oferecido nenhum tipo de remuneração para a participação no estudo.

### **Procedimento de mensuração e coleta de dados**

Após entrevista para preenchimento da ficha de anamnese e identificação, coletou-se dados referentes a avaliação do nível de atividade física basal, mensuração do peso e estatura e aplicado questionário de qualidade de vida. Por fim, procedeu-se o teste de função pulmonar e as crianças foram encaminhadas para realização do TC6min. Os testes foram realizados pela pesquisadora principal (LBA) e um profissional colaborador devidamente treinado (DARGS).

Para avaliar o nível de atividade física basal foi aplicado um escore adaptado a partir do questionário HLP (Habitual level physical activity) de Santuz et al.<sup>13</sup>. Neste, as gradações estabelecidas foram: 0 (sedentário), 1 (atividade regular até 2 horas por semana) e 2 (atividade competitiva ou realizada mais que 2 horas por semana).

A mensuração da altura (metros) e peso (Kilogramas) foi feita em balança antropométrica (Filizola, São Paulo, SP, Brasil) com as crianças descalças usando roupas leves (shorts e camisetas). Com as medidas obtidas, os participantes foram classificados em eutróficos, sobrepeso e obesidade conforme o índice de massa corpórea para o gênero.

### **Função pulmonar**

A avaliação da função pulmonar foi realizada através da espirometria utilizando-se um espirômetro portátil digital (Clement Clarke International- England, modelo OneFlow) e os procedimentos técnicos, critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade seguiram as normas da ATS/ERS<sup>14</sup>. Determinaram-se o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), capacidade vital forçada (CVF), pico de fluxo expiratório (PFE) e a relação  $VEF_1/CVF$ . Para realização da espirometria as crianças não utilizaram broncodilatador de curta duração até quatro horas antes do teste. Foi necessário um tempo de 5 a 10 minutos para repouso antes da sua realização.

Após instruções, as crianças foram orientadas a iniciar o exame. Enfatizou-se uma inspiração máxima, seguida de uma expiração máxima, rápida, seguindo os critérios estabelecidos pela ATS<sup>14</sup>. Os testes foram realizados individualmente, em posição ortostática com uso de clipe nasal. Para melhor visualização dos resultados, os valores espirométricos foram expressos em valores absolutos e percentual do previsto.<sup>15</sup>

### **Teste de caminhada de seis minutos**

Avaliou-se a capacidade funcional submáxima através do TC6min conforme padronização da ATS<sup>11</sup>, em um corredor plano de 30 metros. Após repouso de 20 minutos, a criança foi orientada a caminhar a maior distância possível durante 6 minutos, sem correr, podendo interromper o teste a qualquer momento. A cada minuto era estimulada verbalmente conforme padronização e ao final de 6 minutos solicitou-se que parasse onde estivesse e registrou-se a distância percorrida total em metros.

Os parâmetros avaliados no pré e pós-teste incluíram frequência cardíaca (FC) e saturação de pulso de oxigênio ( $SpO_2$ ) através do oxímetro de pulso (marca EMAI, modelo OXP-10, Equipamentos médicos hospitalares – São Paulo), pressão arterial através de um esfigmomanômetro (CE0050, Tycos/Welch Allyn, Skaneateles Falls, New York), frequência respiratória (FR) (contados pelas incursões

da parede torácica por minuto) e a pontuação da escala modificada de Borg para medir a intensidade da dispneia<sup>16</sup>.

Os critérios de interrupção do teste foram: cansaço ou dispneia intensa expresso pelo paciente, SpO<sub>2</sub> < 85% ou recusa em continuar o exame.

A partir dos valores de referência sugeridos por Priesnitz et al.<sup>17</sup> para crianças brasileiras saudáveis, foi calculada a distância percorrida predita no TC6min para as crianças asmáticas, utilizando-se a fórmula  $TC6min = 145,343 + [11,78 \times Idade_{(anos)}] + [292,22 \times Altura_{(metros)}] + [0,611 \times (FC_{Final} - FC_{Inicial})] - [2,684 \times Peso_{(kg)}]$  para avaliação do desempenho no teste. A escolha para a aplicação desta fórmula se deve ao fato de que foi a única desenvolvida para crianças brasileiras, embora tenha sido elaborada para indivíduos saudáveis. Além disso, o cálculo da distância prevista leva em consideração variáveis que também foram avaliadas no estudo como idade, altura e peso. A partir desses valores obteve-se a diferença de médias entre a distância percorrida pelo paciente no TC6min (DPpac) e distância percorrida prevista (DPprev).

### **Qualidade de vida em asma**

A avaliação da QV foi realizada através do Pediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ), validado em português<sup>18</sup>. O PAQLQ contém 23 questões para grupos etários de 07 a 17 anos, abrange três domínios: sintomas (10 questões), limitações das atividades físicas (05 questões) e emoções (08 questões). As perguntas são realizadas face a face, sem a presença dos pais e direcionadas às experiências vivenciadas na semana anterior à entrevista. A avaliação é medida por uma escala de respostas de 7 pontos, onde 1 indica máximo prejuízo e 7 nenhum prejuízo, de maneira que, quanto maior o valor final, melhor será a QV do paciente<sup>18,19</sup>. Os resultados foram expressos como médias dos escores totais.

### **Análise estatística**

Para as variáveis numéricas que apresentaram distribuição aproximadamente normal, os dados foram expressos em média e desvio-padrão. As variáveis categóricas em valores percentuais.

Para comparação de médias foi utilizado teste *t* Student. Para avaliar a correlação da diferença da distância percorrida no TC6min e a prevista com variáveis intervenientes (função pulmonar, peso,



altura, FC, diferença da FC, Borg e qualidade de vida) utilizou-se coeficiente de correlação de Pearson (distribuição simétrica). Adotado nível de significância de 5%. As análises e processamento dos dados foram realizados no STATA 12.1SE.

## RESULTADOS

Foram incluídas 40 crianças com asma moderada e grave, média de idade de  $11,3 \pm 2,1$  anos, sendo 52,5% do sexo masculino. A caracterização da amostra com os dados antropométricos, função pulmonar, tufismo, nível de atividade física basal, medicações em uso e distância percorrida no TC6min estão demonstrados na tabela 1.

A média da distância percorrida em metros no teste caminhada de 6 minutos (DPpac) foi  $430,3 \pm 116,7$ , enquanto que, a média da distancia prevista pela fórmula (DPprev) foi  $600,5 \pm 42,9$ , sendo essa diferença significativa ( $p < 0,001$ ). A DPpac representou  $71,9 \pm 19,7\%$  dos valores previstos. Quanto maior a diferença entre DPpac e DPprev, sugere-se menor condicionamento e aptidão física da criança.

A tabela 2 mostra a comparação de médias entre a DPpac com variáveis clínicas e demográficas. Houve influência significativa do nível basal de atividade física, onde as crianças sedentárias exibiram uma distância percorrida menor.

A diferença da DPpac com a DPprev demonstrou correlação positiva com a idade ( $r = 0,373$ ,  $p = 0,018$ ) e correlação negativa com a FC ao final do teste ( $r = -0,518$ ,  $p < 0,001$ ) e a diferença da frequência cardíaca (antes e após TC6min) ( $r = -0,359$ ,  $p = 0,023$ ) como mostra a figura 1.

Em relação à avaliação da qualidade de vida, o somatório total dos escores do PAQLQ verificado foi  $5,13 \pm 1,24$ . O quesito de maior comprometimento na qualidade de vida nas crianças foi limitações das atividades físicas  $4,89 \pm 0,11$ , seguido do item sintomas  $5,03 \pm 1,55$  e por fim, emoções  $5,18 \pm 0,14$ .

Observou-se correlação negativa significativa da diferença da DPpac com DPprev apenas com o critério limitações das atividades ( $r = -0,311$ ,  $p = 0,051$ ). Com os critérios emoções e sintomas, assim como o somatório total do questionário, não houve correlação significativa (figura 2).

## DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que as crianças com asma moderada e grave apresentam uma distância percorrida no TC6min inferior aos valores previstos para saudáveis, com média de 71,9% do previsto para idade e altura. Essa diferença média na distancia sugere menor condicionamento físico dessa população.

Diversos fatores antropométricos, clínicos e emocionais podem influenciar a distância percorrida num teste de caminhada, tanto em saudáveis quanto doentes. Demonstrou-se no presente estudo que crianças que possuíam uma atividade física basal menor, isto é, mais sedentárias, apresentaram menor distância percorrida no TC6min quando comparada as que praticavam mais que 2 ou 3 horas de atividades semanais. Corroborando com essa afirmação, Teoh et al. relatam que até 30% das crianças asmáticas apresentam limitação ao exercício com redução diária de atividade física<sup>20</sup>. Iwana et al. também encontraram correlação significativa entre o nível de atividade física basal e a distância percorrida no TC6min em crianças asmáticas<sup>21</sup>.

Estudos prévios afirmam que vários fatores podem influenciar a habilidade do asmático para o exercício físico, dentre eles, o nível de atividade habitual é fortemente citado<sup>21,22</sup>. Afirma-se ainda que, apesar dos sintomas da doença inclinarem as crianças a evitar atividades físicas, de acordo com diretrizes atuais de tratamento, o diagnóstico de asma não deve impedir uma criança de praticar atividade física, na medida em que atividades de intensidade moderada é um objetivo reconhecido de controle da doença<sup>4,23</sup>.

Um estudo americano com 137 crianças asmáticas demonstrou que estas são menos ativos que seus pares em todas as classificações utilizadas para definir nível de atividade física<sup>23</sup>. Na Alemanha foi realizado um inquérito em 46 escolas e entrevistou-se 254 educadores físicos onde verificou-se que somente 60% das crianças asmáticas participavam de atividades físicas<sup>24</sup>.

As crianças com doença respiratória pode ter reduzida atividade física, seja devido à limitação respiratória primária ou ainda causas secundárias. A retroalimentação negativa pode ser criada, onde, a redução da atividade habitual provoca um descondicionamento, levando a uma redução da capacidade de exercício. Isto poderá causar impacto sobre a saúde da criança em geral, bem-estar e qualidade de vida<sup>19</sup>. Lang et al. demonstraram que, as crianças cujos pais acreditam que o exercício pode melhorar o controle da asma, são mais ativas<sup>22</sup>.

Estudo prévio que também avaliou capacidade funcional em crianças asmáticas observou que 88% dos asmáticos e 56% de crianças saudáveis realizavam menos que 2h semanais de atividade física sendo essa diferença significativa. Demonstaram ainda que os pais relataram em questionários que julgavam a atividade física perigosa para seus filhos por medo de desencadear crises<sup>25</sup>. Por esta razão, a maioria das crianças são dispensadas das atividades físicas obrigatórias nas escolas, fato também observado, apesar de não mensurado, em diversas crianças em nosso estudo.

Sabe-se que, a quantificação da atividade física diária por meio de questionários tem a vantagem do baixo custo e facilidade de aplicação, porém, dependem de fatores como: compreensão das informações, características individuais como idade, cultura, escolaridade. Sugerem-se estudos com sensores de movimento para que uma amostra realmente sedentária seja avaliada.

Não se observou nesse estudo associação da distância percorrida no TC6min com sexo, severidade da asma, tufismo e medicações em uso. De acordo com nossos resultados, outro estudo também não observou relação da aptidão física e a severidade da asma, porém, relata forte associação do consumo máximo de oxigênio com fatores psicológicos como a competência percebida durante atividade física e atitudes em relação ao exercício<sup>23</sup>. A distância percorrida por crianças também não apresentou influencia do sexo em diversos estudos com saudáveis<sup>17,26,27</sup> e tal resultado pode ser explicado pela maior semelhança musculoesquelética encontrada entre os sexos antes da adolescência. Em relação ao IMC, os resultados com crianças saudáveis são contrastantes<sup>17,27</sup>. Não foram encontrados relatos na literatura sobre a influência do uso de medicações e a *performance* do TC6min.

Nesse estudo, avaliou-se a diferença da distância percorrida pelo paciente e a prevista na equação de regressão para crianças brasileiras saudáveis sugerindo-se que, quanto maior essa diferença, menor o condicionamento e aptidão física da criança. Essa diferença das distâncias percorridas apresentou correlação positiva com a idade, onde se observou que crianças maiores apresentaram maior diferença. Estudos com crianças saudáveis relatam que quanto maior a criança, maior será a distância percorrida no teste<sup>17,26,28</sup>. Esses resultados são contrários ao nosso e pode ser justificado pelo fato de que, nossa amostra continha 65% de crianças com asma grave, que pode explicar a baixa capacidade de exercício dessa população, ressaltando que, não foram encontrados estudos que demonstrem essa correlação com crianças asmáticas.

Também foi observada correlação negativa da diferença entre as distâncias percorrida e prevista com a FC ao final do teste e com a diferença da frequência cardíaca (antes e após TC6 min) onde as

crianças que obtiveram melhor desempenho no teste, ou seja, se aproximaram mais dos valores previstos apresentaram maior FC ao final do teste e maior diferença nos valores da frequência cardíaca. Como é esperado, a FC elevou-se ao caminhar maiores distâncias respondendo as demandas fisiológicas exigidas e correspondendo ao melhor desempenho obtido no teste.

Em crianças saudáveis alguns estudos demonstram correlação entre altura e sexo com a distância percorrida onde os mais altos e do gênero masculino possuem maior desempenho<sup>17, 26, 27</sup> porém, não foi observada essa associação nesse estudo.

Sugere-se que a avaliação da qualidade de vida deva ser incorporada à avaliação clínica, uma vez que a doença crônica repercute nas diversas dimensões da vida dos pacientes. A QV de crianças asmáticas pode ser influenciada por um conjunto de fatores que interagem como: gravidade dos sintomas, morbidade, sexo, capacidade de lidar com dificuldades, ficando clara a associação entre prejuízo na QV e asma<sup>19, 29</sup>. Neste estudo observou-se um escore total do PAQLQ com média  $5,13 \pm 1,24$  indicando boa QV, porém, quando se avalia os quesitos separadamente, verificou-se pior valor médio no aspecto limitação das atividades, onde apresentou correlação negativa com a diferença das distancia percorrida e prevista indicando que crianças com mais limitações físicas apresentaram pior *performance* na distância percorrida.

Alguns estudos também demonstraram valores semelhantes de escore total do PAQLQ em crianças asmáticas que variam com médias de  $5,03 \pm 0,7$ <sup>30</sup> e  $5,7 \pm 1,3$ <sup>29</sup>. No estudo de Basaran et al.<sup>30</sup>, tal como nosso, o escore que apresentou pior valor foi limitação das atividades onde 86% tinham dificuldades para correr, 52% para escaladas e 38% para jogar futebol ou outros esportes.

A redução dos níveis de atividade física e ao mesmo tempo um aumento na incidência e prevalência da asma em crianças é motivo de preocupação sendo provável que resulte num número crescente de indivíduos asmáticos que não conseguem atingir bom estado de saúde e qualidade de vida<sup>4</sup>.

Testes formais de exercícios como TC6min poderá ajudar a determinar se a etiologia da capacidade reduzida ao exercício em crianças com doença respiratória é devido à limitação cardiorrespiratória ou descondicionamento físico. Muitos autores têm relatado que o valor pontual do VEF<sub>1</sub> reflete fracamente experiências diárias dos pacientes e não avalia o impacto que a asma causa no indivíduo<sup>29,30</sup>. Por esta razão, sugere-se que testes de esforço submáximos possam ser incorporados na avaliação desses pacientes.

O tamanho da amostra, a forma de avaliar o sedentarismo e ausência de estudos com crianças asmáticas para comparar resultados são as principais limitações desse estudo. Futuros trabalhos com esses requisitos além da inclusão de grupos comparativos e testes de esforço máximos poderão contribuir para maiores esclarecimentos sobre o tema.

Em conclusão, os resultados do presente estudo demonstram que as crianças com asma moderada e grave avaliadas apresentaram pior *performance* do teste de caminhada de 6 minutos quando a distância percorrida foi comparada a valores preditos para saudáveis, sendo o sedentarismo o principal fator que influenciou na distância percorrida. Os valores da diferença da distancia percorrida pela criança e a predita se aproximaram nos mais jovens e que apresentaram maior frequência cardíaca ao final do teste.

A qualidade de vida apresentou-se boa no escore geral, porém, no quesito limitação de atividades físicas demonstraram piores valores sendo esse correlacionado com uma maior diferença nos valores da distância percorrida. Um melhor entendimento das associações e da evolução da capacidade funcional constitui-se tema de relevância para clinica pediátrica contribuindo para aprimorar o acompanhamento de crianças com asma

## REFERÊNCIAS

- 1- IV Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da Asma. J Bras Pneumol. 2012; 38 (1):S1-46.
- 2- Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma, 2009.
- 3- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) – Phase 3. J Pediatr (Rio J) 2006; 82:341-6.
- 4- Williams B, Powell A, Hoskins G, Neville R. Exploring and explaining low participation in physical activity among children and young people with asthma: a review. BMC Family Practice. 2008; 9:40-51.
- 5- Welsh L, Kemp JG, Roberts RGD. Effects of physical conditioning on children and adolescents with asthma. Sports Med. 2005;35:127-41.
- 6- Lucas SR, Platts-Mills. Physical activity and exercise in asthma: Relevance to etiology and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:928-34.
- 7- Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. Eur Respir J. 2000;16:866-70.

- 8- Villa F, Castro APBM, Pastorino AC, Santarém JM, Martins MA, Jacob CMA, Carvalho CR. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma Arch Dis Child. 2011; 96:554-9.
- 9- Basso RP, Jamami M, Pessoa BV, Labadessa IG, Regueiro EMG, Di Lourenzo VAP. Avaliação da capacidade de exercício em adolescentes asmáticos e saudáveis. Rev Bras Fisioter. 2010;14:252-8.
- 10- Li AM, Yin J, Yu CC, Tsang T, So HK, Wong E, et al. The six-minute walk test in healthy children: reability and validity. Eur Respir J. 2005;25:1057-60.
- 11- American Thoracic Society. Guidelines for the six-minute walk test. Am J Resp Crit Care Med. 2002;166:111-7.
- 12- Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitaion in chronic obstructive pulmonary disease. Eura Medicophys. 2007; 43:475-85.
- 13- Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zacchello F. Factors limiting exercise performance in long term survivors of brochopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1284-9.
- 14- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26:319-38.
- 15- Pereira CA, Lemle A, Algranti E, Jamsen JM, Valença LM, Nery LE, et al. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. J Pneumol. 1996;22:105-64.
- 16- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982; 14: 377-81.
- 17- Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. Pediatr Pulmonol. 2009; 44:1174-9.
- 18- La Scala CSK, Naspitz CK, Solé D. Adaptação e validação do Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ-A) em crianças e adolescentes brasileiros com asma. J Pediatr (Rio J) 2005; 81: 54-60.
- 19- Souza PG, Sant'Anna CC, March MFBP. Qualidade de vida na asma pediátrica: revisão de literatura. Rev Paul Pediatr. 2011;29:640-4.
- 20- Teoh OH, Trachsel D, Zahav MH, Selvadurai. Exercise testing in children with lung diseases. H. Paediatric Respiratory Reviews. 2009;10:99-104.
- 21- Iwana AM, Andrade GN, Shima P, Tanni SE, Godoy I, Dourado ZV. The six minute walk test and body weight-walk distance product in healthy Brazilian subjetscs. Braz J Med Biol Res. 2009; 42:1080-5.
- 22- Lang DM, Butz AM, Duggan AK, Serwint JR. Physical activity in urban school-aged children with asthma. Pediatrics. 2004;113: 341-6.
- 23- Pianosi PT, Davis H. Determinants of Physical Fitness in children with asthma. Pediatrics. 2004; 113:225-9.
- 24- Meyer A, Machnick MA, Behnke W, Braumann KM. Participation of asthmatic children in gymnastic lessons at school. Pneumologie. 2002, 56:486-92.
- 25- Brockmann P, Caussade S, Holmgren L, Prado F, Reyes B, Viviani P, Bertrand P. Actividad física y obesidade en ninos com asma. Rev Chil Pediatr. 2007;78; 482-8.
- 26- Ben Saad H, Prefaut C, Missaoui R, Mohamed IH, Tabka Z, Hayot M. Reference equation for 6-min walk distance in healthy North African children 6-16 years old. Pediatr Pulmonol. 2009; 44: 316-24.
- 27- Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. Arch Dis Child. 2008; 93: 464-8.

28- Li AM, Yin J, Au JT, So HK, Tsang T, Wong E, et al. Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176: 174-80.

29- Alvim CG, Picinin IM, Camargos PM, Colosimo E, Lasmar LB, Ibiapina CC et al. Quality of life in asthmatic adolescents: An overall evaluation of disease control. *Journal of Asthma.* 2009;46:186-90.

30- Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoç G, Altintas D U. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med.* 2006; 38:130-5.

## Resultados (Figuras e tabelas)

Tabela 1. Caracterização da amostra do estudo

| <b>Variáveis analisadas</b>                        | Valor         |
|--|---------------|
| Idade em anos (Média ± DP)                         | 11,3 ± 2,1    |
| Sexo Masculino                                     | 52,5%         |
| Peso (Média ± DP)                                  | 40.8±12.6     |
| Altura (Média ± DP)                                | 1.5±0.1       |
| IMC (Média ± DP)                                   | 18.7±3.5      |
| Eutrófico  | 70%           |
| Sobrepeso/obesidade                                | 30%           |
| <b>Função pulmonar (% do previsto)</b>             |               |
| VEF <sub>1</sub>                                   | 79% ± 0,12    |
| CVF  | 88% ± 14      |
| Rel. VEF <sub>1</sub> /CVF                         | 0,84% ± 0,09  |
| PFE  | 341,3 ± 66,6  |
| <b>Nível de atividade física basal (horas/sem)</b> |               |
| Sedentário   | 70%           |
| >2 atividades                                      | 30%           |
| <b>Tipo de asma</b>                                |               |
| Moderada   | 35%           |
| Grave  | 65%           |
| <b>Uso de medicações</b>                           |               |
| CI baixa/média dose                                | 40%           |
| CI baixa/média dose + β <sub>2</sub> longa duração | 60%           |
| <b>TC6min</b>                                      |               |
| Distancia percorrida pelo paciente (m)             | 430.4 ± 116,7 |
| Distância prevista (m)                             | 600,5 ± 42,9  |

IMC, índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub>, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; PFE, pico de fluxo expiratório; CI, corticóide inalatório; β<sub>2</sub>, medicação broncodilatadora agonista de ação curta; DP: desvio padrão. TC6min: teste de caminhada de seis minutos

Resultados apresentados em média e desvio padrão da média.

**Tabela 2.** Comparação da distância percorrida, segundo variáveis demográficas e clínicas.

| Variável                              | N  | Média | DP    | Mínimo | Máximo | Valor p* |
|---------------------------------------|----|-------|-------|--------|--------|----------|
| <b>Sexo</b>                           |    |       |       |        |        | 0.778    |
| Masculino                             | 21 | 435.4 | 136.7 | 240.0  | 650    |          |
| Feminino                              | 19 | 424.8 | 93.3  | 226.6  | 564    |          |
| <b>Tipo de asma</b>                   |    |       |       |        |        | 0.807    |
| Moderada                              | 14 | 424.1 | 105.6 | 240.0  | 602    |          |
| Grave                                 | 26 | 433.7 | 124.2 | 226.6  | 650    |          |
| <b>Nível basal de atividade</b>       |    |       |       |        |        | 0.040**  |
| Sedentário                            | 28 | 409.0 | 110.6 | 226.6  | 602    |          |
| Atividade até 2h                      | 10 | 495.9 | 110.2 | 260.0  | 650    |          |
| >3h/esportes                          | 2  | 402.1 | 185.5 | 270.9  | 533    |          |
| <b>Trofismo</b>                       |    |       |       |        |        | 0.515    |
| Eutrófico                             | 28 | 422.4 | 111.7 | 248.0  | 650    |          |
| Sobrepeso/Obesidade                   | 12 | 449.1 | 130.8 | 226.6  | 607    |          |
| <b>Medicação em uso</b>               |    |       |       |        |        | 0.461*** |
| CI baixa/média dose                   | 16 | 418.6 | 133.1 | 240.0  | 649.5  |          |
| CI baixa/média dose + $\beta_2$ longa | 23 | 446.5 | 100.9 | 226.6  | 602.2  |          |
| CI alta dose + $\beta_2$ longa        | 1  | 248.0 | -     | 248.0  | 248.0  |          |

\*Teste t Student; \*\*Comparação dos grupos Sedentário e Atividade até 2h; \*\*\*Comparação dos grupos CI baixa/média dose e CI baixa/média dose +  $\beta_2$  longa. CI, corticóide inalatório;  $\beta_2$ , medicação broncodilatadora agonista de ação longa; DP: desvio padrão



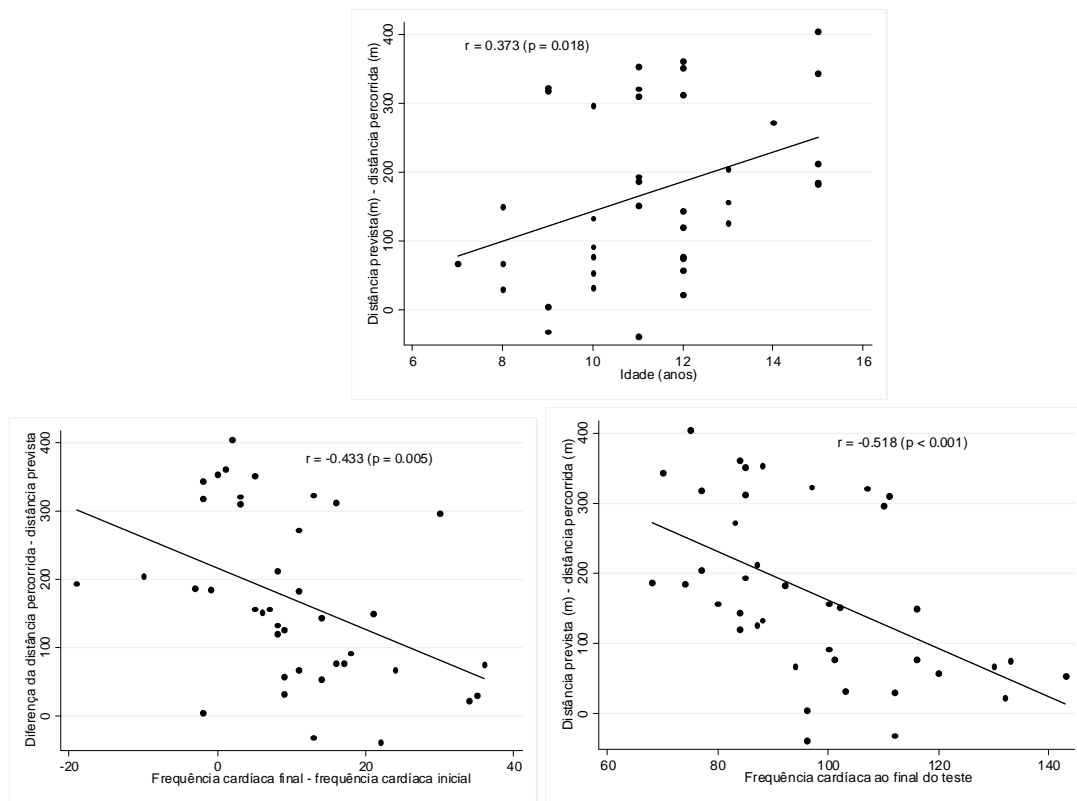


Figura 1 Coeficiente de correlação de entre a diferença da distancia percorrida no TC6min e a prevista com a idade (acima), diferença da frequência cardíaca antes e após o teste de caminhada de 6 minutos (esquerda abaixo) e a correlação com a frequência cardíaca ao final do teste (direita abaixo).

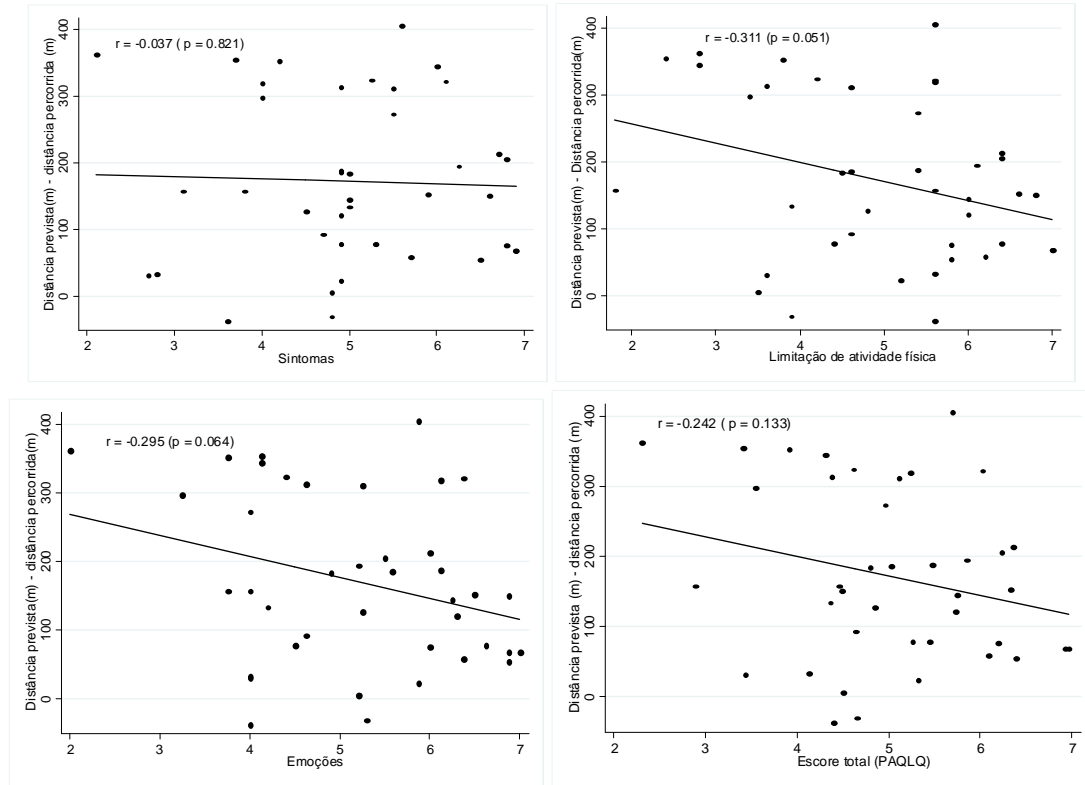


Figura 2. Coeficiente de correlação de entre a diferença da distância percorrida no TC6min e os escores do PAQLQ (limitações das atividades físicas, emoções, sintomas e escore total) respectivamente da esquerda para direita.

TC6min: Teste de caminhada de seis minutos

PAQLQ: Questionário de qualidade de vida em asma. Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire

**THE EFFICACY OF AEROBIC TRAINING IN IMPROVING THE INFLAMMATORY COMPONENT OF ASTHMATIC CHILDREN. RANDOMIZED TRIAL**

**Running title:** Aerobic training in asthmatic children

Lívia Barboza de Andrade, PhD Student

Murilo CA Britto, MD

Norma Lucena-Silva, MD PhD

Renan Garcia Gomes, MSc Student

José N Figueroa, PhD

*Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, 50070-550 Recife, PE, Brazil.*

***Corresponding Author:***

Lívia Barboza de Andrade

Rua Mons. Ambrosino Leite, 92 ap.204, Graças

52011-230 Recife-PE

Telephone: +55 81 9154 8350

Email: [fliviabandrade@gmail.com](mailto:fliviabandrade@gmail.com), [liviabandrade2005@yahoo.com.br](mailto:liviabandrade2005@yahoo.com.br)

**Conflicts of interest:** None declared.

## Summary

Few studies have been conducted on the effects of aerobic exercise in children with asthma, particularly on the inflammatory component and functional outcomes. This study evaluated the effect of aerobic exercise on inflammation, functional capacity, respiratory muscle strength, quality of life and symptoms scores in asthmatic children. A randomized trial was conducted with moderately and severely asthmatic children. One group underwent aerobic training for six weeks (exercise group; n=14), while another group did not exercise (control; n=19). Evaluations included serum cytokines (IL-17, IFN, TNF, IL-10, IL-6, IL-4 and IL-2) assessed by flow cytometry, the six-minute walk test, pulmonary function (spirometry and maximal respiratory pressures), quality of life (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire [PAQLQ]) and symptoms (asthma-free days). The Mann-Whitney test was used to evaluate the independent variables and the Wilcoxon test for paired variables. The t-test was used for the remaining calculations. Significance was determined at 5%.

Aerobic training failed to modify the inflammatory component. In the exercise group, an increase occurred in functional capacity ( $p<0.01$ ) and peak expiratory flow ( $p=0.002$ ), and maximal inspiratory ( $p=0.005$ ) and expiratory pressure ( $p<0.01$ ) improved. Furthermore, there was a significant increase in all the domains of the PAQLQ. The children who exercised had more asthma-free days than the controls ( $p=0.012$ ) and less sensation of dyspnea at the end of the study ( $p<0.01$ ).

In conclusion, six weeks of aerobic exercise failed to promote any changes in plasma cytokines; however, an improvement was found in functional capacity, maximal respiratory pressure, quality of life and asthma-related symptoms.

**Key words:** asthma, exercise, physical training, quality of life, cytokines, children

Clinical Trials.gov Identifier: NCT0192052

## Introduction

Practicing physical activity regularly is known to be an important component of a healthy lifestyle and should be a routine part of children's lives, since exercise positively affects their psychosocial and motor development and their self-image.<sup>1</sup> Low levels of physical activity lead to chronic deconditioning, therefore, it is not surprising that children with asthma, particularly more severe forms of asthma, are less active and often have lower cardiorespiratory fitness compared to healthy children of the same age.<sup>1,2</sup> Asthma symptoms may introduce some limitations to routine activities, tending to make sufferers more sedentary and inclining them towards avoiding physical activity.<sup>1-3</sup>

There has been a general reduction in physical activity levels in adults and children over the past three decades, resulting in an increase in the incidence of sedentariness worldwide.<sup>1,4,5</sup> However, different studies have dealt with this subject in different ways, with significant variations in methodology, in the ways in which physical activity is quantified, in the severity of the disease and even in conflicting reports made by the children's families.<sup>1,6</sup>

Physical exercise improves cardiopulmonary fitness and asthma-related symptoms, reduces the number of visits to the emergency room and the frequency of exacerbations, and improves patients' quality of life, as well as certain psychosocial aspects in these individuals.<sup>6-10</sup> It remains unclear, however, whether the benefits of exercise observed in asthmatics are the result of a direct effect in improving inflammation in the airways or whether they are a consequence of better cardiorespiratory fitness and peripheral muscle strength or both.<sup>9,11</sup>

A systematic review showed the effects of physical training in an animal model with atopic asthma, in which a reduction in Th2-lymphocyte cytokine levels and an increase in Th1 and regulatory T-cell (Treg) response have already been shown.<sup>12</sup> Only two studies have evaluated

the effects of aerobic exercise on inflammation in asthmatic patients.<sup>9,11</sup> One reported a reduction in the serum levels of immunoglobulin E<sup>9</sup>, while the other found a reduction in eosinophil count in sputum.<sup>11</sup>

Few studies have shown the effects of aerobic exercise training in children with moderate and severe asthma. A search of the PubMed database for the 2000-2013 period using the key words *aerobic exercise, physical training, child and asthma* revealed only three studies<sup>9,10,13</sup> on the subject. Those studies showed an improvement in physical capacity but varying results on quality of life. An improvement in symptoms score was found in only one study<sup>13</sup> and an improvement in inflammation in another.<sup>9</sup>

The principal objective of the present study was to evaluate the short-term efficacy of an aerobic physical training program on inflammatory response in asthmatic children. A secondary objective was to evaluate the effects of the intervention on functional capacity, respiratory muscle strength, quality of life and the number of asthma-free days.

## **Method**

### ***Patient selection criteria***

Children and adolescents of 6-17 years of age with persistent moderate or severe asthma, controlled by low or moderate doses of an inhaled corticosteroid for at least six months, were selected for the study. The participants were selected from children consulting a pediatric pneumologist between March 2012 and April 2013 at a specialist clinic for respiratory diseases.

The study selection criteria took into consideration the classification defined by the Global Initiative for Asthma,<sup>14</sup> forced expiratory volume in 1 second (FEV1) below 80% of the predicted value and absence of any exacerbation or change in medication in the preceding 30 days. Patients with cardiovascular disease, lung disease or any musculoskeletal disorder that could hamper evaluation or the performance of physical activity were excluded.

The study was approved on October 20, 2010 by the internal review board of the *Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira* (IMIP) under reference number 1900. In all cases, the child's parent or guardian signed an informed consent form.

### ***Study design***

An open, randomized clinical trial was conducted in accordance with the CONSORT statement.<sup>15</sup>

Participants were allocated to a control group (n=19) or to the exercise group (n=14) in accordance with a table of sequential random numbers drawn up using the Epi-Info software program, version 6.04b. Randomization was conducted by a professional who was not involved in evaluating or analyzing the data. Since this was an intervention that involved performing physical exercise, blinding was not an option. The allocation list was only opened after the groups were formed. At the time of randomization, each participant was given a sealed, opaque envelope by a professional who did not otherwise participate in the study.

### ***Training program***

The intervention consisted of supervised aerobic training performed three times a week for six weeks on an electric treadmill (Pro-Form<sup>®</sup>, model 325i, São Paulo, Brazil) in an appropriate

environment at a temperature of 22-25°C, with the participants dressed in sports shorts and wearing running shoes. The exercise consisted of a 5-minute stretching period focused on the major muscle groups of the lower limbs, followed by 10 minutes of warm-up, 20 minutes of training in the first and second weeks and 30 minutes in the third to sixth weeks, followed by a 5-minute cooling down period. The warm-up and cooling down periods consisted of gentle walking on the treadmill, with heart rate maintained at 40% to 50% of maximum heart rate.

During exercise, intensity was controlled by maintaining heart rate between 70% and 80% of maximum heart rate, with reference values calculated according to the Karvonen formula.<sup>16</sup>

The modified Borg scale, heart rate, respiratory rate and blood oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) were evaluated prior to and immediately following each exercise session.

If necessary, the participants were instructed to use  $\beta_2$  agonists prior to or during the exercise session. To assure compliance, the participants were given public transportation tickets to enable them to participate in the program, and telephone contact was also maintained. The participants in the control group were instructed to continue with their usual routine of physical activity.

### ***Baseline evaluation and follow-up***

A score of Habitual Level Physical Activity was elaborated and applied to both groups at admission.<sup>17</sup> In accordance with their weekly frequency of physical activity, the participants were classified as sedentary (no physical activity), practising some physical activity ( $\leq 2$  hours/week) or active (practicing  $> 2$  hours of physical activity per week or participating in formal sporting activities).



The following evaluations were performed in both groups at the beginning of the study and at the end of the sixth week: (i) The 6-minute walk test (6MWT), as standardized by the American Thoracic Society.<sup>18</sup> (ii) Respiratory muscle strength, using a mechanical pressure gauge (Comercial Médica®, São Paulo, Brazil). (iii) A pulmonary function test was performed using a digital spirometer (One Flow, Clement Clarke International, UK) in accordance with the recommendations of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society (ATS/ERS)<sup>19</sup> in which forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC ratio and peak expiratory flow (PEF) were assessed. The values obtained were expressed as percentages of the predicted normal value, in accordance with the ATS criteria.<sup>20</sup> (iv) The occurrence of symptoms and the use of any medication were recorded in a diary adapted from that used by Mendes et al.<sup>21</sup> and filled out by the patient's parent or guardian. (v) Quality of life was determined using the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ).<sup>22</sup>

#### ***Determination of inflammatory mediators***

The following plasma cytokines were measured: Th1/Th2/Th17 (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF, IL-17A) by flow cytometry using a cytometric bead array (CBA) kit for cytokines Th1/Th2/Th17 (BD Biosciences®, San Jose, CA, USA) in a FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences®, San Jose, CA, USA) according to the manufacturer's instructions. A total of 2,100 events were analyzed using the FCAP Array program, version 3.0 (BD Biosciences®, San Jose, CA, USA). The lower limits of detection for the cytokines in pg/mL were: IL-2 = 4.9, IL-6 = 2.4, IL-10 = 4.5, TNF = 3.8, IFN = 3.7 and IL-17A = 18.9.

#### ***Criteria defining discontinuation and loss to follow-up***

Participants were discontinued from the study if they experienced exacerbations on three or more occasions, if they had a severe crisis or if they had to be hospitalized because of the disease. Participants who failed to attend one of the evaluations or who missed more than 25% of the exercise sessions (4 sessions) were considered lost to follow-up.

The co-interventions were decided according to the attending pediatric pneumologist and were based on the definitions drawn up by the Global Initiative for Asthma (GINA).<sup>14</sup> The investigators did not interfere with any part of the treatment other than the proposed intervention.

### *Statistical Analysis*

Within the time established to conduct this study, it was only possible to include 33 patients. No data were found in the literature to enable sample size to be calculated based on the primary objective.

Frequency distributions were obtained for all the variables and descriptive analysis was carried out (means or medians), and 95% confidence intervals were calculated. The continuous variables were assessed using the Kolmogorov-Smirnov test for normality, and those with a normal distribution were then compared using the t-test. Analysis of the cytokines showed non-normal distribution; therefore, the Mann-Whitney test for independent variables was applied, with the Wilcoxon test being used for paired values.

The software used was the STATA statistical software program, version 12.1SE. Significance level was defined as 5%. All analyses were conducted using the intention-to-treat approach.

## Results

There were no statistically significant differences between the exercise and control groups at baseline, as shown in Table 1. The majority of the children evaluated had severe persistent asthma. Most had normal weight and a sedentary lifestyle and used low or moderate doses of inhaled corticosteroids in combination with long-acting  $\beta$ 2-agonists. The flowchart showing the enrollment and follow-up of the participants in the study is shown in Figure 1.

All the children managed to keep up with the intensity of the exercise sessions without suffering exacerbations. There were no changes in medication during the program. No detectable intra-group or inter-group differences were found in plasma cytokine levels (Table 2).

No changes occurred in spirometric values following aerobic training, with the exception of peak expiratory flow (PEF), which was higher in the group submitted to exercise ( $p=0.002$ ). Respiratory muscle strength increased significantly only in the exercise group, in which increases were found in maximum inspiratory pressure ( $p = 0.005$ ) and in maximum expiratory pressure ( $p = 0.01$ ) (Table 3).

The distance covered in the 6MWT increased by a mean of 99.7 meters between baseline and the end of the study in the exercise group ( $p<0.01$ ), but remained unchanged in the control group ( $p = 0.977$ ). There were no statistically significant differences between the groups (Table 3).

Overall PAQLQ score and the score for each domain alone (symptoms, activity limitation and emotional function) increased significantly in the exercise group. Furthermore, the score in this group improved compared to that of the controls (Table 4).

In the evaluation of the symptom scores, the mean number of asthma-free days was greater in the exercise group than in the control group ( $29.8 \pm 6.6$  days versus  $20.7 \pm 9.3$  days;  $p = 0.012$ ). At the end of the study, the sensation of dyspnea was lower in the exercise group compared to the control group ( $0.7 \pm 0.3$  versus  $3.2 \pm 0.3$ ;  $p < 0.01$ ).

## **Discussion**

The results of the present study showed that following a 6-week program of aerobic exercise no changes could be found in plasma cytokine patterns in asthmatic children and adolescents. However, there was an improvement in functional capacity, in maximal respiratory pressure, quality of life and in the number of asthma-free days.

These results may be justified by the fact that detection of cytokine levels in plasma was limited by the system that was available for use, which has cut-off limits above the values obtained. Likewise, Doe et al.<sup>23</sup> failed to find any changes in IL-17 levels in the sputum of asthmatic patients and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Another possible explanation for the finding may be the low rate of physical activity in this population and/or the relatively short period of the intervention; however, there is no clear evidence that the program used was insufficient in this respect. On the other hand, the American Academy of Pediatrics recommends that every adolescent has at least an hour of exercise per day.<sup>24</sup> Finally,

it is possible that the sample size may have been too small for any statistically significant difference to be detected between the groups.

Aerobic exercise performed for 12 weeks by 68 adults with moderate or severe persistent asthma resulted in a reduction in eosinophils in sputum.<sup>11</sup> A study in which children performed 50 minutes of aerobic exercise twice a week for 12 weeks showed a reduction in total and specific IgE levels in relation to the controls, with no differences in the number of eosinophils.<sup>9</sup> It should be noted that this was the first study to evaluate plasma cytokines using flow cytometry following an aerobic exercise program in children; therefore, comparison with other studies is difficult.

Although there was no improvement in the inflammatory markers, aerobic training resulted in an improvement in functional capacity, maximal respiratory pressure, quality of life and in the number of asthma-free days.

An increase was found in the absolute values of PEF in the exercise group in the present study. In agreement with these results, the study conducted by Basaran et al. was the only one to report an improvement in PEF following eight weeks of exercise training performed three times weekly.<sup>13</sup>

Particularly in obstructive diseases, hyperinflated lungs decrease the mechanical advantage of the diaphragm by reducing its curvature, and impair the capacity of other respiratory muscles to generate force.<sup>25</sup> A previous study showed that the variation in maximum inspiratory pressure reflects the structural adaptation of the inspiratory muscles, and that adults with asthma have a reduction of up to 30% in maximal respiratory pressures.<sup>26</sup> In the present study, significant

gains in maximum inspiratory and expiratory pressures were found in the exercise group, probably as the result of adaptation to the physical effort generated during the training period. To the best of our knowledge, no studies have been conducted in which respiratory pressure was evaluated in asthmatic children following physical training.

A systematic review including data from 16 studies involving 516 asthmatic children reported that physical training improved cardiopulmonary fitness.<sup>27</sup> In the present study, a significant gain was found in functional capacity in the exercise group alone, as shown by an increase in the distance covered in the 6-minute walk test; however, although borderline, this difference was not statistically significant. Nevertheless, it has yet to be confirmed which type of program is better (time or intensity) insofar as achieving more expressive gains in physical fitness is concerned.<sup>28</sup> A 6-week intervention period may have been too short to achieve more expressive results. Furthermore, there are no definite data in the pediatric population with respect to a minimum distance that would be clinically significant. The results of the present study showed a mean difference in the distance covered in the 6MWT of 87.7 meters between the exercise group and the control group; however, it is unclear whether this gain is clinically relevant. A previous study conducted with asthmatic children reported an increase of 26 meters in the group submitted to regular physical training.<sup>13</sup>

Few studies have focused on health-related quality of life in asthmatic children submitted to aerobic exercise programs and those that did so reported conflicting results.<sup>9,10,13</sup> The present study found a significant increase in all the items in the questionnaire, in addition to a better overall PAQLQ score in the exercise group, which may be explained by the fact that 60-70% of the children were sedentary and failed to practice any type of physical activity prior to the study. The beneficial effects of an increase in exercise capacity are also reflected in

psychological gains and improved self-esteem, which may have positively affected health-related quality of life.<sup>5,29</sup>

The improvement in asthma symptoms found in the present study, as shown by the increase in the number of asthma-free days, is in agreement with the findings of Mendes et al.<sup>21</sup>, who also reported this outcome in adults following an aerobic training program.

A wide variation was found between studies in relation to the duration and frequency of exercise, as well as the programs applied. In those studies, the frequency of exercise ranges from a minimum of twice a week to a maximum of six times a week, while the duration of exercise ranges from a minimum of ten minutes to a maximum of two hours. Regarding the duration of the intervention, studies have reported variations that range from a minimum of four weeks to a maximum of two years.<sup>5,29</sup>

The small sample size was the greatest limitation of this study. Another issue was that the method used for measuring cytokines in plasma, despite the fact that no previous studies have been published on this subject, was incapable of detecting the actual behavior of these profiles.

Despite the fact that physical activity is not specifically recommended in children with moderate and severe asthma, the benefits of careful, individualized physical training suggest that it should be encouraged, since, when the disease is under control, improvements are found in important endpoints such as functional capacity, maximal respiratory pressure, quality of life and disease-related symptoms.

Six weeks of aerobic exercise resulted in no changes in plasma cytokines; however, increases were found in functional capacity, maximal respiratory pressure, quality of life and disease-related symptoms in asthmatic children. Additional studies should be conducted using more appropriate methodology for measuring inflammatory markers at tissue level to further evaluate the effect of physical training on the inflammatory component of the disease.

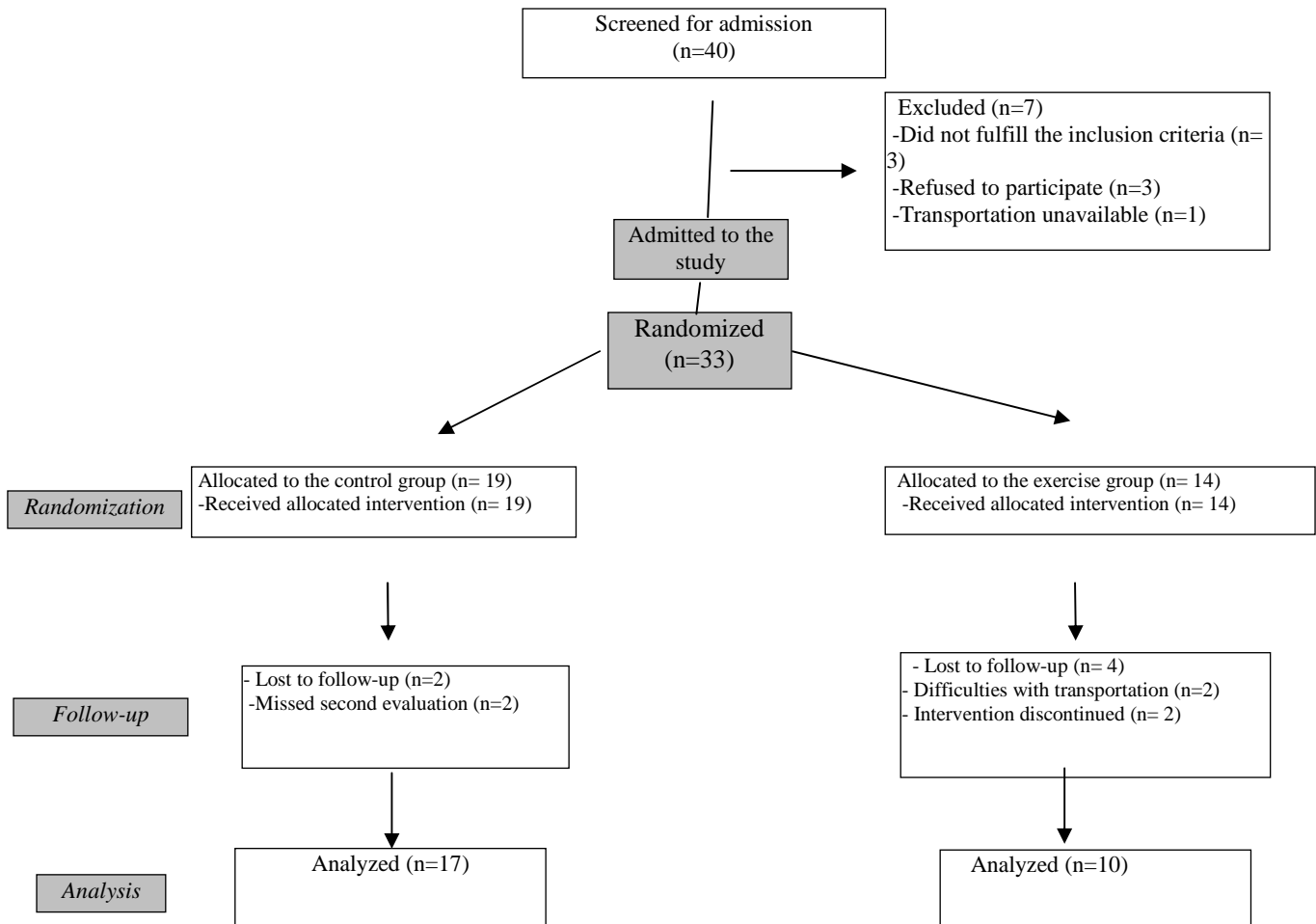


## References

- 1- Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**:928-34.
- 2- Williams B, Powell A, Hoskins G, Neville R. Exploring and explaining low participation in physical activity among children and young people with asthma: a review. *BMC Fam Pract* 2008; **9**:40.
- 3- 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**:554-9.
- 4- 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.
- 5- Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **(4)**:CD001116.
- 6- Lang DM, Butz AM, Duggan AK, Serwint JR. Physical activity in urban school-aged children with asthma. *Pediatrics* 2004; **113**:e341–6.
- 7- Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. *Eur Respir J* 2000; **16**:866-70.
- 8- van Veldhoven NH, Vermeer A, Bogaard JM, Hessels MG, Wijnroks L, Colland VT, et al. Children with asthma and physical exercise: effects of an exercise programme. *Clin Rehabil* 2001; **15**:360-70.
- 9- Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J*

- 2008; **32**:1570-5.
- 10- Fanelli A, Cabral AL, Neder JA, Martins MA, Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc* 2007; **39**:1474-80.
- 11- Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc* 2011; **43**:197-203.
- 12- Luks V, Burkett A, Turner L, Pakhale S. Effect of physical training on airway inflammation in animal models of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2013; **13**:24.
- 13- Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoc G, Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med* 2006; **38**:130-5.
- 14- Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
- 15- Moher D, Hopewell S, Schultz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010; **63**:e1-37.
- 16- I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 1997; **69**:1-25.
- 17- Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zacchello F. Factors limiting exercise performance in long term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**:1284-9.
- 18- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit*

- Care Med 2002; **166**:111-7.
- 19- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; **26**:319-38.
- 20- Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**:1202–18.
- 21- Mendes FA, 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. *Chest* 2010; **138**:331-7.
- 22- Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996; **5**:35–46.
- 23- Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, Desai D, Mistry V, Rugman P, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest* 2010; **138**:1140-7.
- 24- Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2008.
- 25- Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **168**:10-48.
- 26- Weiner P, Azgad Y, Ganam R, Weiner M. Inspiratory muscle training in patients with bronchial asthma. *Chest* 1992; **102**:1357-61.
- 27- Crosbie A. The effect of physical training in children with asthma on pulmonary function, aerobic capacity and health-related quality of life: a systematic review of randomized control trials. *Pediatr Exerc Sci* 2012; **24**:472-89.
- 28- Westerterp KR. Pattern and intensity of physical activity. *Nature* 2001; **410**:539.
- 29- Chandratilleke MG, Carson KV, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **5**:CD001116.

**Figure Caption:****Figure 1.** Flowchart of the admission of participants to the study and their follow-up.

**Table 1.** Baseline characteristics of the study sample.

| Variables   | Group               |                      | p-value |
|---|---------------------|----------------------|---------|
|   | Control<br>(n = 17) | Exercise<br>(n = 10) |         |
| <b>Sex, n(%)</b>  |                     |                      | 1.000   |
| Male  | 9 (52.9)            | 6 (60.0)             |         |
| Female  | 8 (47.1)            | 4 (40.0)             |         |
| <b>Type of asthma, n(%)</b>   |                     |                      | 1.000   |
| Moderate  | 6 (35.3)            | 4 (40.0)             |         |
| Severe  | 11 (64.7)           | 6 (60.0)             |         |
| <b>Therapy in use, n(%)</b>   |                     |                      | 0.836   |
| Low/moderate dose of inhaled corticosteroid                                 | 6 (35.3)            | 2 (20.0)             |         |
| Low/moderate dose of inhaled corticosteroid + long-acting $\beta$ 2-agonist | 10 (58.8)           | 7 (70.0)             |         |
| High dose of inhaled corticosteroid + long-acting $\beta$ 2-agonist         | 1 (5.9)             | 1 (10.0)             |         |
| <b>Physical activity level at baseline, n (%)</b>                           |                     |                      | 0.789   |
| Sedentary lifestyle   | 12 (70.6)           | 6 (60.0)             |         |
| Regular physical activity (> 2 hours/week)                                  | 4 (23.5)            | 4 (40.0)             |         |
| Sports activities (> 3 hours/week)  | 1 (5.9)             | 0 (0.0)              |         |
| <b>Body weight n (%)</b>  |                     |                      | 0.397   |
| Underweight   | 0 (0.0)             | 1 (10.0)             |         |

|  |                |                |       |
|--|----------------|----------------|-------|
| Normal weight                                    | 12 (70.6)      | 5 (50.0)       |       |
| Overweight                                       | 2 (11.8)       | 3 (30.0)       |       |
| Obesity  | 3 (17.6)       | 1 (10.0)       |       |
| <b>Age, mean <math>\pm</math> SD</b>             | 11.4 $\pm$ 2.3 | 11.7 $\pm$ 2.3 | 0.704 |
| <b>Weight, mean <math>\pm</math> SD</b>          | 40.6 $\pm$     | 45.2 $\pm$     | 0.368 |
|  | 13.1           | 12.1           |       |
| <b>Body mass index, mean <math>\pm</math> SD</b> | 18.7 $\pm$ 3.9 | 20.9 $\pm$ 6.1 | 0.256 |

---

T-test,  $p < 0.05$ .

**Table 2.** Comparison of intra-group and inter-group mean plasma cytokine measurements prior to commencement of the aerobic training program and after the end of the program in asthmatic children

| Variable | Group              | N  | Baseline |              | Final  |               |
|----------|--------------------|----|----------|--------------|--------|---------------|
|          |                    |    | Median   | (IQR:P25:75) | Median | (IQR:P25-P75) |
| IL-17    | Control (C)        | 13 | 17.1     | 11.5-63.4    | 17.1   | 10.9-49.4     |
|          | Exercise (E)       | 9  | 23.6     | 8.2-32.4     | 28.4   | 6,7-67.4      |
|          | C vs. E: p-value * |    |          | 0.920        |        | 0.483         |
| IFN      | Control (C)        | 13 | 0.0      | 0-0          | 0.0    | 0-14.9        |
|          | Exercise (E)       | 9  | 0.0      | 0-0          | 0.0    | 0-8.6         |
|          | C vs. E: p-value * |    |          | 0.843        |        | 0.777         |
| TNF      | Control (C)        | 13 | 0.0      | 0-21         | 0.0    | 0-6.2         |
|          | Exercise (E)       | 9  | 2.2      | 0-8.2        | 5.3    | 0-6.5         |
|          | C vs. E: p-value * |    |          | 0.971        |        | 0.326         |
| IL-10    | Control (C)        | 13 | 0.0      | 0-8          | 4.1    | 2.1-9.7       |
|          | Exercise (E)       | 9  | 0.0      | 0-3.9        | 5.4    | 0-13          |
|          | C vs. E: p-value * |    |          | 0.635        |        | 0.910         |
| IL-6     | Control (C)        | 13 | 0.0      | 0-9.7        | 0.0    | 0-2.4         |

|      |                    |    |     |        |     |          |
|------|--------------------|----|-----|--------|-----|----------|
|      | Exercise (E)       | 9  | 0.0 | 0-0    | 0.0 | 0-0      |
|      | C vs. E: p-value * |    |     | 0.256  |     | 0.734    |
| IL-4 | Control (C)        | 13 | 5.2 | 0-21.3 | 0.0 | 0-6.1    |
|      | Exercise (E)       | 9  | 0.0 | 0-9.1  | 9.1 | 3.7-13.6 |
|      | C vs. E: p-value * |    |     | 0.488  |     | 0.057    |
| IL-2 | Control (C)        | 13 | 4.9 | 0-24.3 | 4.1 | 3.2-8.5  |
|      | Exercise (E)       | 9  | 6.0 | 0-11.2 | 8.8 | 0-4.6    |
|      | C vs. E: p-value * |    |     | 0.811  |     | 0.418    |

---

IL- interleukin, IFN- interferon, TNF-tumor necrosis factor. \* Mann-Whitney test for independent samples (inter-groups),  $p < 0.05$ .



**Table 3.** Inter- and intra-group comparison of the variables related to pulmonary function and the distance covered in the 6-minute walk test between the exercise and the control groups prior to commencement of the aerobic training program and after the end of the program in asthmatic children

| Variable               | Group            | n  | Baseline    | Final       | p-value |
|------------------------|------------------|----|-------------|-------------|---------|
|                        |                  |    | Mean (SD)   | Mean (SD)   |         |
| VEF <sub>1</sub> ,     |                  |    |             |             |         |
| % Predicted            | Control (C)      | 17 | 2.2(0.2)    | 2.2(0.1)    | 0.728   |
|                        | Exercise (E)     | 10 | 2.3(0.2)    | 2.2(0.2)    | 0.383   |
|                        | C vs. E: p-value |    | 0.563       | 0.925       |         |
| FVC,                   |                  |    |             |             |         |
| % Predicted            | Control (C)      | 17 | 2.5(0.2)    | 2.5(0.2)    | 0.087   |
|                        | Exercise (E)     | 10 | 2.7(0.2)    | 2.7(0.2)    | 0.665   |
|                        | C vs. E: p-value |    | 0.305       | 0.352       |         |
| FEV <sub>1</sub> /FVC, |                  |    |             |             |         |
| % predicted            | Control (C)      | 17 | 0.9(0.0)    | 0.9(0.0)    | 0.245   |
|                        | Exercise (E)     | 10 | 0.9(0.0)    | 0.9(0.0)    | 0.312   |
|                        | C vs. E: p-value |    | 0.932       | 0.088       |         |
| PEF,                   |                  |    |             |             |         |
| l/min                  | Control (C)      | 17 | 215.9(16.7) | 195.3(12.7) | 0.135   |
|                        | Exercise (E)     | 10 | 226.5(21.8) | 261.0(16.6) | 0.054   |
|                        | C vs. E: p-value |    | 0.699       | 0.002       |         |
| Pimax,                 |                  |    |             |             |         |
| cmH <sub>2</sub> O     | Control (C)      | 17 | 78.2(5.1)   | 80.6(4.9)   | 0.499   |

|                    |                  |    |             |             |        |
|--------------------|------------------|----|-------------|-------------|--------|
|                    | Exercise (E)     | 10 | 81.0(6.6)   | 103.6(6.4)  | <0.001 |
|                    | C vs. E: p-value |    | 0.739       | 0.005       |        |
| Pemax,             |                  |    |             |             |        |
| cmH <sub>2</sub> O | Control (C)      | 17 | 70.0(4.3)   | 70.8(3.9)   | 0.762  |
|                    | Exercise (E)     | 10 | 83.0(5.6)   | 104.0(5.0)  | <0.001 |
|                    | C vs. E: p-value |    | 0.065       | <0.001      |        |
| Distance,          |                  |    |             |             |        |
| meters             | Control (C)      | 17 | 425.3(29.2) | 425.6(28.8) | 0.977  |
|                    | Exercise (E)     | 10 | 413.6(38.0) | 513.3(37.5) | <0.001 |
|                    | C vs. E: p-value |    | 0.807       | 0.064       |        |

---

FEV<sub>1</sub> (Forced expiratory volume in 1 second), FVC (forced vital capacity), PEF (Peak expiratory flow), Pimax (maximum inspiratory pressure), Pemax (maximum expiratory pressure), Distance (distance covered by the patient in the 6-minute walk test). T-test, p<0.05.

**Table 4.** Inter- and intra-group comparison of the variables for the quality of life questionnaire (PAQLQ) prior to commencement of the aerobic training program and after the end of the program in asthmatic children

| Variable            | Group            | N  | Baseline  | Final     | p-value |
|---------------------|------------------|----|-----------|-----------|---------|
|                     |                  |    | Mean (SD) | Mean (SD) |         |
| Activity limitation | Control (C)      | 17 | 5.2(0.3)  | 5.2(0.3)  | 0.933   |
|                     | Exercise (E)     | 10 | 4.8(0.4)  | 6.3(0.4)  | <0.001  |
|                     | C vs. E: p-value |    | 0.380     | 0.033     |         |
| Emotional function  | Control (C)      | 17 | 5.3(0.3)  | 5.2(0.3)  | 0.848   |
|                     | Exercise (E)     | 10 | 4.8(0.4)  | 6.2(0.4)  | <0.001  |
|                     | C vs. E: p-value |    | 0.293     | 0.046     |         |
| Symptoms            | Control (C)      | 17 | 5.1(0.3)  | 5.0(0.3)  | 0.377   |
|                     | Exercise (E)     | 10 | 5.1(0.3)  | 6.1(0.4)  | <0.001  |
|                     | C vs. E: p-value |    | 0.932     | 0.019     |         |
| Total score         | Control (C)      | 17 | 5.2(0.2)  | 5.1(0.3)  | 0.642   |
|                     | Exercise (E)     | 10 | 5.0(0.3)  | 6.2(0.4)  | <0.001  |
|                     | C vs. E: p-value |    | 0.528     | 0.031     |         |

T-test,  $p < 0.05$ .

## VI. CONCLUSÕES

1. O desempenho do teste de caminhada 6 minutos em crianças asmáticas avaliado através da distância percorrida é significativamente inferior aos valores previstos para saudáveis da mesma faixa etária. Esse desfecho sofreu influência significativa nas crianças sedentárias.
2. Os valores da diferença da distância percorrida pela criança e os valores preditos se aproximaram nos mais jovens e que apresentaram maior frequência cardíaca ao final do teste.
3. A qualidade de vida analisada em questionário específico (PAQLQ) apresentou-se boa pontuação no escore geral, porém, no quesito limitação de atividades físicas demonstraram menores valores sendo esse correlacionado com uma maior diferença nos valores da distância percorrida com a prevista.
4. Um programa de atividade física aeróbica de seis semanas não modificou o componente inflamatório pois não houve alteração significativa no padrão das citocinas plasmáticas de crianças e adolescentes asmáticos persistentes.
5. Após programa de treinamento, observou-se melhora na capacidade funcional, pressões respiratórias máximas, qualidade de vida e dias livre de sintomas de asma no grupo de crianças submetidos a exercícios físicos aeróbicos em comparação aos controles.

## VII. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

1. Pequeno tamanho amostral. Houve dificuldade de envio e seleção de pacientes que preenchessem os critérios de inclusão no período do estudo.
2. Método utilizado para avaliar as citocinas plasmáticas (citometria de fluxo). Porém, nesse sentido ainda não existe um marcador inflamatório definitivo nem o método mais adequado para avaliar a inflamação pulmonar.
3. Outra possível limitação é o fato de o mesmo investigador ter realizado o treinamento dos pacientes e a maioria da coleta de dados.

## **VIII. SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES**

### **7.1. Recomendações para a prática**

Exercícios físicos aeróbicos prescritos de forma individualizada podem ser encorajados em crianças com asma moderada e grave com doença controlada, visto que, observa-se ganhos importantes na capacidade funcional e força muscular respiratória que repercutem diretamente na qualidade de vida e redução dos sintomas da doença nessa população. Recomenda-se portanto, programa de treino individualizado, respeitando-se as etapas de aquecimento, treinamento e resfriamento.

### **7.2. Recomendações para a pesquisa**

Mesmo sem observar diferença no componente inflamatório após programa de treinamento aeróbico, sugerem-se novos estudos com maior tempo de treinamento e novos marcadores para elucidar o comportamento de citocinas e células inflamatórias envolvidas na asma. Talvez, o análise de citocinas em amostra de tecido ou escarro possam mostrar o real comportamento e influencia do exercício físico na inflamação alérgica.

## VIII. REFERÊNCIAS

1. Lang DM, Butz AM, Duggan AK, Serwint JR. Physical activity in urban school-aged children with asthma. *Pediatrics* 2004, 113:341-346.
2. Williams B, Powell A, Hoskins G, Neville R. Exploring and explaining low participation in physical activity among children and young people with asthma: a review. *BMC Family Practice* 2008; 9: 40-51.
3. Van Veldhoven NHMJ, Vermeer A, Bogaard JM, Hessels MGP, Wijnroks L, Colland VT, van Essen-Zandvliet EEM. Children with asthma and physical exercise: effects of an exercise programme. *Clin Rehabil* 2001, 15:360-370.
4. Welsh L, Kemp JG, Roberts RGD. Effects of physical conditioning on children and adolescents with asthma. *Sports Med* 2005, 35(2):127-141.
5. Eijkemans M, Mommers M, Draaisma Ludwick JMTh, Thijs C, Prins MH. Physical activity and asthma: A systematic review and Meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; 7:e50775.
6. Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD001116.
7. Heberden W. Commentaries on the history and cure of disease. London, 1802. Apud: Thompson PD – The benefits and risks of exercise training in patients with chronic coronary artery disease. *JAMA* 1988; 259: 1537-1540.
8. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 1997; 69:1-25
9. Powers SK, Howley ET. Prescrição de exercícios para a saúde e para o condicionamento físico In: *Fisiologia do exercício.* 3 ed. São Paulo: MANOLE, 2000; 16:286-295.
10. Hill NS. Pulmonary Rehabilitation. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:66-74.
11. Jong W, Van der schans CP, Mannes GPM, Van aalderen WMC, Grevink RG, Koëter

GH. Relationship between dyspnoea, pulmonary function and exercise capacity in patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1997; 9:41-46.

12. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1390-1413.

13. Silva CS, Torres LAGMM, Rahal A, Terra Filho J, Vianna EO. Avaliação de um programa de treinamento físico por quatro meses para crianças asmáticas. *J Bras Pneumol* 2005; 31(4): 279-285.

14. IV Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da Asma. *J Bras Pneumol* v. 38, Suplemento 1, p.S1-46, 2012.

15. Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma, 2009. Available at:<http://www.ginasthma.org/index.asp> [Acesso: 7 junho 2010].

16. Malerba G, Pignatti PF. A review of asthma genetics: gene expression studies and recent candidates. *J Appl Genet* 2005; 46: 93-104.

17. Steinke JW, Rich SS, Borish L. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:S384-7.

18. Von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:3–11.

19. Pearce N, Ai't-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) *Thorax* 2007; 62: 758-766.

20. Solé D, Wandalsen G F, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC– Study Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) – Phase 3. *J*



Pediatr (Rio J) 2006; 82: 341-6.

21. Camelo-Nunes I, Solé D. Pneumologia na adolescência. J Pediatr (Rio J) 2001;77:143-52.
22. Nogueira KT, Silva JRL, Lopes CS. Qualidade de vida em adolescentes asmáticos: avaliação da gravidade da asma, comorbidade e estilo de vida. J Pediatr (Rio J) 2009; 85(6):523-30.
23. Lucas SR, Platts-Mills. Physical activity and exercise in asthma: Relevance to etiology and treatment. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:928-34.
24. Meyer A, Machnick MA, Behnke W, Braumann KM. Participation of asthmatic children in gymnastic lessons at school. *Pneumologie* 60. 2002, 56(8):486-492.
25. Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. Eur Respir J 2000; 16: 866-870.
26. Villa F, Castro APBM, Pastorino AC, Santarém JM, Martins MA, Jacob CMA, Carvalho CR. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma Arch Dis Child 2011; 96: 554-559.
27. Basso RP, Jamami M, Pessoa BV, Labadessa IG, Regueiro EMG, Di Lourenzo VAP. Avaliação da capacidade de exercício em adolescentes asmáticos e saudáveis. Rev Bras Fisioter 2010; 14(3):252-8.
28. Nystad W. The physical activity level in children with asthma based on survey among 7-16 year old school children. Scand J Med Sci Sports. 1997;7:331-5.
29. Pianosi PT, Davis HS. Determinants of physical fitness in children with asthma. Pediatrics 2004;113:225-9.
30. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir Journal

2008;31(1):143-78.

31. Correia Jr MAV, Rizzo JA, Sarinho SW, Sarinho ESC, Medeiros D, Assis F. Effect of exercise-induced bronchospasm and parental beliefs on physical activity of asthmatic adolescents from a tropical region. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108: 249-53.
32. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clinical & Experimental allergy.* 2008;38:872-77.
33. Mauad T, Souza ASL, Saldiva PHN, Dolhnikoff M. Remodelamento brônquico na asma. *J Pneumol* 2000; 26(2): 91-98.
34. Bush M. How Early Do Airway Inflammation and Remodeling Occur? *Allergology International.* 2008; 57: 11-19.
35. Andrade CR, Chatkin JM, Camargos PAM. Avaliação do grau de controle clínico, espirométrico e da intensidade do processo inflamatório na asma. *J Pediatr (Rio J)* 2010; 86(2):93-100.
36. Bezerra PGM, Sarinho ESC. Asma na infância. In: Sarinho ESC, Alves JGB. *Alergia e imunologia -Na criança e no adolescente.* Medbook, Rio de Janeiro. 2013:249-61.
37. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radernecker M, Djukonovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity[abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 9-16.
38. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 403-9.
39. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, Desai D, Mistry V, Rugman P, et al. Expression of the T Helper 17-associated cytokines IL-17<sup>a</sup> and IL-17F in asthma and COPD. *Chest*, 2010; 138(5):1140-1147.
40. Segura E, Touzot M, Bohineust A, Cappuccio A, Chiocchia G, Hosmalin A, et al. Human inflammatory dendritic cells induce Th17 cell differentiation. *Immunity*, 2013; 38(2):

336-48.

41. Sumi Y, Hamid Q. Airway remodeling in asthma *Allergology International* 2007; 56: 341-348.

42. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year followup study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339:1194-1200.

43. Mauad T. Conseqüências da inflamação na asma: remodelamento brônquico *Pulmão RJ* 2008; Supl 1:8-15.

44. Dohert T, Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. *Current Opinion in Immunology* 2007, 19:676-80.

45. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC et al. Position Statement. Part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011;17:6-63.

46. Silva FOC, Macedo DV. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2011;13(4):320-8.

47. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;162:1286-92.

48. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, et al. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001; 153:242-50.

49. 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; 32:1570-1575.

50. Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev*. 2006; 12: 34-53.

51. Silva CS, Torres LAGMM, Rahal A, Terra Filho J, Vianna EO. Avaliação de um programa de treinamento físico por quatro meses para crianças asmáticas. *J Bras Pneumol*

2005; 31(4): 279-285.

52. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral ALB, Fernandes ALG. Short term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax* 1999; 54:202-206.

53. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:453-9.

54. Fanelli A, Cabral ALB, Neder JA, Martins MA, Carvalho CRF. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39:1481-1486.

55. Henriksen JM, Toftegaard-Nielsen T, Dahl R. Effects of physical training on plasma citrate and exercise-induced asthma. *Scand J Clin Lab Invest.* 1981;41:225-9).

56. Svenonius E, Kautto R, Arborelius M. Improvement after training of children with exercise-induced asthma. *Acta Paediatr Scand.* 1983;72:23-30.

57. Goldberg S, Schwartz S, Izbicki G, Hamami RB, Picard E. Sensitivity of exercise testing for asthma in adolescent is halved in the summer. *Chest* 2005; 128:2408-11.

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

59. American Thoracic Society- ATS Statement. Pulmonary Rehabilitation. *Thorax* 2001;56: 827-834.

60. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80:1055-1081.

61. Ceddia MA, Voss EW, Woods JA. Intracellular mechanisms are responsible for the exhaustive exercise-induced suppression of macrophage antigen presentation. *J Appl Physiol*

2000; 88:804-810.

62. Woods JA, Lu Q, Ceddia MA, Lowder T. Exercise and neuroendocrine modulation of macrophage function. *Immunol Cell Biol* 2000; 78:545-553.

63. Zieker D, Zieker J, Dietzsch J, Burnet M, Northoff H, Fehrenbach E. cDNA-microarray analysis as a research tool for expression profiling in human peripheral blood following exercise. *Exerc Immunol Rev* 2005; 11:86-96.

64. Lakier Smith L. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response? *Sports Med* 2003; 33:347-364.

65. Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Schwiebert LM. RU486 blocks the anti-inflammatory effects of exercise in a murine model of allergen-induced pulmonary inflammation. *Brain Behav Immun* 2005;19:413-422.

66. Ludwick SK, Jones JK, Jones TX, Fukuhara JT, Strunk RC. Normalization of cardiopulmonary endurance in severely asthmatic children after bicycle ergometry therapy. *J Pediatr* 1986;109:446-451.

67. Cochrane LM, Clark CJ. Benefits and problems of a physical training programme for asthmatic patients. *Thorax* 1990; 45: 345-351.

68. Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoç G, Altintas D U. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med* 2006; 38:130-135.

69. Vieira RP, Andrade VF, Duarte ACS, Santos ABG, Mauad T, Martins MA, Dolhnikoff M, Carvalho CRF. Aerobic conditioning and allergic pulmonary inflammation in mice. II. Effects on lung vascular and parenchymal inflammation and remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: 670-9.

70. Hewitt M, Creel A, Estell K, Davis IC, Schwiebert LM. Acute exercise decreases airway inflammation, but not responsiveness, in an allergic asthma model. *Am J Respir Cell*

Mol Biol 2009; 40:83-89.

71. Silva RA, Vieira RP, Duarte ACS, Lopes FDTQS, Perini A, Mauad T, Martins MA, Carvalho CRF. Aerobic training reverses airway inflammation and remodeling in asthma murine model. *Eur Respir J* 2010; 35: 994-1002.
72. Olivo CR, Vieira RP, Arantes-Costa FM, Perini A, Martins MA, Carvalho CRF. Effects of aerobic exercise on chronic allergy airway inflammation and remodeling in guinea pigs. *Respiratory physiology & Neurobiology*. 2012;182:81-87.
73. Oliveira Filho JB. O laboratório na imunologia clínica: Atualidades e perspectivas. In: Sarinho ESC, Alves JGB. *Alergia e imunologia -Na criança e no adolescente*. Medbook, Rio de janeiro. 2013:421-35.
74. Lowder T, Dugger K, Deshane J, Estell K, Schwiebert LM. Repeated bouts of aerobic exercise enhance regulatory T cell responses in a murine asthma model. *Brain, Behavior and Immunity*. 2010;24:153-9.
75. Teoh OH, Trachsel D, Zahav MH, Selvadurai. Exercise testing in children with lung diseases. *H. Paediatric Respiratory Reviews*, 2009; 10:99-104.
76. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, De Paepe K, Decramer M. Resistance *versus* endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002; 19:1072-1078.
77. Palange P, Ward SA, Carlsen KH et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007; 29: 185-209.
78. Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44:1174-9.
79. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systemic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*

2001;119:256-70.

80. American Thoracic Society Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.

81. Enright PL. The six minute walk test. *Respi Care* 2003; 48:783-785.

82. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am J Respir Crit Care Med*. 144:1202–1218, 1991.

83. Carlsen KH, Carlsen KCL. Exercise induces asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2002;3:154-60.

84. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJR, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B et al. Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr* 2005;146:732-7.

85. Higginson IJ, Carr AJ. Measuring quality of life: Using quality of life measures in the clinical setting. *BMJ* 2001; 322: 1297-1300.

86. Verril D, Barton C, Beasley W, Lippard WM. The effects of short-term and long term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. *CHEST* 2005; 128:673-683.

87. Clarke SA, Eiser C. The measurement of health related quality of life (QOL) in pediatrics clinical trials: a systematic review. *Health and Quality of life Outcomes* 2004; 66: 1-5.

88. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14:902-907.

89. La Scala CSK, Naspitz CK, Solé D. Adaptação e validação do Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ-A) em crianças e adolescentes brasileiros com asma. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81: 54-60.

90. Souza PG, Sant'Anna CC, March MFBP. Qualidade de vida na asma pediátrica: revisão de literatura. *Rev Paul Pediatr* 2011;29(4):640-4.

91. Roncada C, Mattiello R, Pitrez PM, Sarria EE. Specific instruments to assess quality of life in children and adolescents with asthma. *J Pediatr (Rio J)*. 2013. 89:217-25.
92. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res* 1996; 5:35-46.
93. Zandieh F, Moin M, Movahedi M. Assessment of quality of life in Iranian asthmatic children, Young adults and their caregivers. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5:79-83.
94. Al-Akour N, Khader YS. Quality of life in Jordanian children with asthma. *Int J Nurs Pract* 2008;14:418-26.
95. Mussafi H, Omer R, Prais D, Mei-Zahav M, Weiss-Kasirer T, Botzer Z et al. Computerised paediatric asthma quality of life questionnaires in routine care. *Arch Dis Child* 2007; 92:678-82.
96. Boran P, Tokuç G, Pisgin B, Okten S. Assessment of quality of life in asthmatic Turkish children. *Turk J Pediatr* 2008;50:18-22.
97. Nogueira KT, Silva JRL, Lopes CS. Qualidade de vida em adolescentes asmáticos: avaliação da gravidade da asma, comorbidade e estilo de vida. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85:523-30.
98. Ricci G, Dondi A, Baldi E, Bendandi B, Giannetti A, Masi M. Use of the Italian version of the pediatric asthma quality of life questionnaire in the daily practice: results of a prospective study. *BMC Pediatr* 2009;9:30.
99. Clarke SA, Eiser C. The measurement of health related quality of life (QOL) in pediatrics clinical trials: a systematic review. *Health and Quality of life Outcomes* 2004; 66: 1-5.
100. Moher D, Hopewell S, Schultz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010; 63:1e-37e.



101. Borg, GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med and Sci in Sports Exerc.* 1982; 14:377-381.
102. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. Standardization of Spirometry - ATS. *Eur Respir J* 2005; 26:319-338.
103. Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, Filippone M, Zacchello F. Factors limiting exercise performance in long term survivors of brochopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1284-1289.
104. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, et al. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in Caucasian adults and children. *Thorax* 1984; 39: 535-538.
105. Mendes FAR, Gonçalves RC, Nunes MPT, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma. *Chest* 2010; 138(2): 331-337.
106. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 1997; 69: 1-25.
107. World Medical Association: Declaration of Helsinki. *JAMA* 1997; 277:925-6.
108. Brasil. Ministério Nacional da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética* 1996; 4:S15-S25.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 – Instrumento de coleta de dados

“EFICÁCIA DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA, CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS. ENSAIO RANDOMIZADO”.

#### Dados da pesquisa

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone Fixo: (□□)□□□□□□□□ Celular: (□□)□□□□-□□□□

Data de Nascimento: □□/□□/□□ Idade: □□ anos

Sexo:  1=masculino 2= feminino

Data da 1ª avaliação: □□/□□/□□

Data da 2ª avaliação: □□/□□/□□

#### Renda familiar

- ( 0 ) Menos de um salário mínimo
- ( 1 ) Entre 1 a 2 salários mínimos
- ( 2 ) Maior que 2 salários mínimos

#### Grau de instrução do chefe de família:

- analfabeto/até 3ª série fundamental
- fundamental incompleto
- fundamental completo
- médio completo
- superior completo

#### Nível de escolaridade da criança ou adolescente

- analfabeto/até 3ª série fundamental
- até 4ª série fundamental
- fundamental incompleto
- fundamental completo
- médio completo

**Tipo de asma:** \_\_\_\_\_

**Uso de Medicação:** sim  não

- (1) CI de baixa/média dose
- (2) CI de baixa/média dose associada a  $\beta 2$  longa duração
- (3) CI de alta dose associada a  $\beta 2$  longa duração
- (4) CI de alta dose associada a  $\beta 2$  longa duração e/ou corticoide oral

OBS: Baixa/média dose 400mcg/dia

Média dose entre 400 a 800

Alta > 800

Considerar para beclometasona e budesonida. Para fluticasona, ciclesonida e mometasona metade dos valores.

### **ATIVIDADE FÍSICA (HPLA questionnaire)**

- ( 1 ) Estilo de vida sedentário
- ( 2 ) Atividade física regular (acima de 2h/semana)
- ( 3 ) Atividades esportivas competitivas/organizadas (mais que 3 horas por semana)

### **AVALIAÇÃO FÍSICA**

|                     | <b>PESO (kg):</b> | <b>ALTURA (m):</b> | <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>):</b> | <b>PAMNI (mmHg)</b> |
|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------|
| <b>1ª avaliação</b> |                   |                    |                                |                     |
| <b>2ª avaliação</b> |                   |                    |                                |                     |

|                     | <b>PImáx (cmH<sub>2</sub>O):</b> | <b>PEmáx(cmH<sub>2</sub>O):</b> |
|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| <b>1ª avaliação</b> |                                  |                                 |
| <b>2ª avaliação</b> |                                  |                                 |

|                     | <b>VEF<sub>1</sub> (litros):</b> | <b>CVF(litros):</b> | <b>VEF1/CVF</b> |
|---------------------|----------------------------------|---------------------|-----------------|
| <b>1ª avaliação</b> |                                  |                     |                 |
| <b>2ª avaliação</b> |                                  |                     |                 |

**Monitorização dos sintomas**

(Entregar cartilha de controle dos sintomas)

**Monitoração TC6 min**

| 1ª avaliação | Antes do Teste | Após o teste |
|--------------|----------------|--------------|
| FC (bpm)     |                |              |
| FR (ipm)     |                |              |
| SpO2 (%)     |                |              |
| PAS (mmHg)   |                |              |
| Borg         |                |              |

Distância Percorrida (m): \_\_\_\_\_

**Intercorrências (TC6'):**

Pausa antes de 6 minutos?

- sim                      Motivo: \_\_\_\_\_  
 não

Suplementação de oxigênio?

- sim                      Durante ou após teste?: \_\_\_\_\_                      Fluxo: \_\_\_\_\_ L/min  
 não

Outros sintomas após realização do teste?

- sim                      Quais? \_\_\_\_\_  
 não

| 2ª avaliação | Antes do Teste | Após o teste |
|--------------|----------------|--------------|
| FC (bpm)     |                |              |
| FR (ipm)     |                |              |
| SpO2 (%)     |                |              |
| PAS (mmHg)   |                |              |
| Borg         |                |              |

**Distância Percorrida (m):** \_\_\_\_\_

**Intercorrências (TC6'):**

Pausa antes de 6 minutos?

- sim                      Motivo: \_\_\_\_\_  
 não

Suplementação de oxigênio?

- sim                      Durante ou após teste?: \_\_\_\_\_                      Fluxo: \_\_\_\_\_ L/min  
 não

Outros sintomas após realização do teste?

- sim                      Quais? \_\_\_\_\_  
 não

Avaliador: \_\_\_\_\_ (1ª avaliação)

Avaliador: \_\_\_\_\_ (2ª avaliação)

**APÊNDICE 2- LISTA DE CHECAGEM**

Nome \_\_\_\_\_

Registro **Critérios de Inclusão**

Idade maior que 8 anos

1.  Sim 2.  Não

Diagnóstico de asma persistente moderada ou grave

1.  Sim 2.  NãoVEF<sub>1</sub> abaixo de 80% do predito1.  Sim 2.  Não**Critérios de Exclusão**

Doença que limite a atividade física

1.  Sim 2.  Não

Pneumopatia crônica associada

1.  Sim 2.  Não

Déficit cognitivo

1.  Sim 2.  Não

Exacerbação da crise

1.  Sim 2.  Não Elegível Não elegível**CONCORDA EM PARTICIPAR**1.  Sim 2.  Não**RANDOMIZAÇÃO**Grupo de alocação  A ou B

## **APÊNDICE 3**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(De acordo com os critérios da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde)

Caro participante, você está sendo convidado como voluntário a participar da pesquisa: “EFICÁCIA EM CURTO PRAZO DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA, CAPACIDADE FUNCIONAL E NA QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS. ENSAIO RANDOMIZADO.”

#### **A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS**

O motivo que nos leva a estudar o problema é a necessidade de oferecer melhor qualidade de vida aos participantes com doença pulmonar, como a asma. Os programas de condicionamento físico é um tratamento com benefícios claros em pessoas com outras doenças pulmonares, levando à redução do cansaço, melhora da capacidade e tolerância ao exercício físico, e uma melhor qualidade de vida, sendo necessários maiores esclarecimentos para os portadores de asma. Nestes participantes a prática de exercício físico tem associação redução de crises e diminuição de uso das medicações. Dessa forma, o objetivo desse estudo é avaliar o efeito, em um tempo de seis semanas, de um programa de exercício físico, na melhora dos exames, qualidade de vida, desempenho nos exercícios físicos e sensação de dispnéia nas crianças com asma, comparando o grupo que fará o exercício físico, com o grupo controle, que não fará o exercício físico.

Os participantes farão três avaliações: no início, antes da primeira semana, com três semanas e no final da sexta semana. Antes da primeira semana as crianças serão sorteadas em dois grupos. Um grupo irá fazer exercícios durante uma hora, 3 dias por semana, por seis semanas; o outro grupo irá apenas fazer as avaliações, sem nenhum tipo de exercício físico.

Assim, participando do estudo, você poderá estar sendo tratado com o exercício físico ou participar do grupo controle, que não fará exercício físico, independente da sua vontade, já que essa definição ocorrerá por meio de sorteio.

#### **DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS**

Durante as avaliações o participante pode apresentar cansaço, aumento da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial, que são sintomas normais em qualquer pessoa que não faça exercícios físicos constantemente. No entanto, os participantes serão permanentemente monitorizados, observados, durante a avaliação e a realização dos exercícios, para que estes sintomas sejam logo identificados.

Por estar estudando apenas participantes de gravidade moderada e grave, os participantes serão submetidos à monitorização, observação, da frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e oxigenação sanguínea durante o período de exercícios.

#### **FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA**

O participante será acompanhado por uma equipe formada por fisioterapeutas e médicos pneumologistas, além de manter todos os tratamentos, antes realizados, sem alterações durante a participação neste estudo. Não haverá alteração da conduta habitualmente utilizada no IMIP.

#### **GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO**

O participante será esclarecido sobre a pesquisa no que desejar. Está livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com profissionalismo e sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não serão liberados sem a sua permissão. Você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado lhe será entregue.

#### **CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS**

A participação no estudo não acarretará custos para o participante. O participante, se necessário, receberá vale-transporte para deslocar-se da sua residência para o ambulatório de Fisioterapia Respiratória no IMIP e para retornar deste para sua residência, durante o período do estudo. Todos os exames serão realizados pelo IMIP, no ambulatório de Fisioterapia Respiratória e o participante poderá receber ressarcimento ou indenização, segundo as normas legais, para qualquer situação que se sinta lesado.



**DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE**

Eu, \_\_\_\_\_ participante matriculado no IMIP com o registro , declaro que fui informado dos objetivos e finalidade da pesquisa “EFICÁCIA EM CURTO PRAZO DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO NA CAPACIDADE FUNCIONAL, RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NA QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS. ENSAIO RANDOMIZADO” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e alterar a minha decisão, sem que isso venha a prejudicar meu atendimento no IMIP. O(a) pesquisador(a) \_\_\_\_\_ certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo pesquisador responsável. Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisadora Dr<sup>a</sup>. Livia Barboza de Andrade no telefone (81) 9989-9712 ou ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP, número 2122-4702. Declaro ainda que concordei em seguir todas as orientações da pesquisadora, a realização das três avaliações, nos prazos previstos, que concordei em participar desse estudo, que recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

|      |                            |      |
|------|----------------------------|------|
| Nome | Assinatura do Participante | Data |
| Nome | Assinatura do Pesquisador  | Data |

## APÊNDICE 4- Diário de sintomas (Formato de cartilha)

### MONITORIZAÇÃO DOS SINTOMAS

| Sintomas/Dias    |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Tosse            |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Dispneia Diurna  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Dispneia Noturna |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Broncoespasmo    |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Medicação Extra  |  |  |  |  |  |  |  |  |



Ft. Livia Andrade – 99899712

Dr. Murilo Britto – 88379852

Grd. Diogo Galdino – 85013353

Grd. Taíza Salgado – 92524049

IMIP – 2122-4100 ramal:4203

Essa cartilha faz parte da pesquisa “EFICÁCIA EM CURTO PRAZO DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO FÍSICO NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA, CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS: ENSAIO RANDOMIZADO” e nos ajudará a monitorar os sintomas de sua asma.

Não se esqueça de preenchê-la corretamente.

Contamos com você! Obrigado!

Ft. Livia Andrade

## Apêndice 5

### APÊNDICE 5- Escore para quantificar uso de medicações

Uso de Medicação: sim  não

- (1) CI de baixa/média dose
- (2) CI de baixa/média dose associada a  $\beta$ 2 longa duração
- (3) CI de alta dose associada a  $\beta$ 2 longa duração
- (4) CI de alta dose associada a  $\beta$ 2 longa duração e/ou corticoide oral

OBS: Baixa/média dose 400mcg/dia

Média dose entre 400 a 800

Alta > 800

Considerar para beclometasona e budesonida.

Para fluticasona, ciclesonida e mometasona metade dos valores.

## ANEXOS

### ANEXO 1- Escala de Borg



### ANEXO 2- Questionário atividade física basal (HPLA questionnaire)

- ( 1 ) Estilo de vida sedentário
- ( 2 ) Atividade física regular (acima de 2h/semana)
- ( 3 ) Atividades esportivas competitivas/organizadas (mais que 3 horas por semana)

**ANEXO 3- Questionário de qualidade de vida (PAQLQ)**

---

---

**QUESTIONÁRIO SOBRE A QUALIDADE  
DE VIDA NA ASMA PEDIÁTRICA  
(PAQLQ)**

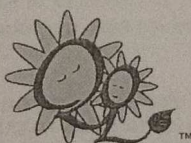
---

---

**APLICADO PELO ENTREVISTADOR  
(INTERVIEWER-ADMINISTERED)  
PORTUGUESE VERSION FOR BRAZIL**

© 2001

QOL TECHNOLOGIES Ltd.

**Para maiores informações:**

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc  
Professor  
20 Marcuse Fields  
Bosham, West Sussex  
PO18 8NA, England  
Telephone: +44 1243 572124  
Fax: +44 1243 573680  
E-mail: juniper@qoltech.co.uk  
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through a grant  
from ASTRAZENECA R&D Lund  
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE  
Senior Translator: Luiza Botelho Junqueira

© O PAQLQ está protegido pelo direito do autor (copyright). Não pode ser modificado, vendido (sob forma impressa ou eletrônica), traduzido ou adaptado para qualquer outro meio de divulgação sem a autorização de Elisabeth Juniper.

FEVEREIRO 2001

Das atividades restantes, qual delas mais te incomoda?

**ANOTE AS RESPOSTAS DO PACIENTE E CONTINUE ATÉ QUE 3 ATIVIDADES TENHAM SIDO IDENTIFICADAS.**

**MOSTRE OS CARTÕES AZUL E VERDE AO PACIENTE E EXPLIQUE AS ESCALAS.**

**ANOTE AS RESPOSTAS DO PACIENTE NA FOLHA DE RESPOSTA.**

Agora, eu quero que você me conte o quanto sua asma te incomodou enquanto fazia uma dessas atividades. Eu vou te dizer qual cartão você deve usar. Escolha o número que descreve da melhor maneira o quanto sua asma te incomodou ao fazer cada uma dessas atividades, durante a última semana.

1. O quanto sua asma te incomodou ao (ATIVIDADE 1: \_\_\_\_\_) durante a última semana. [CARTÃO AZUL]
2. O quanto sua asma te incomodou ao (ATIVIDADE 2: \_\_\_\_\_) durante a última semana. [CARTÃO AZUL]
3. O quanto sua asma te incomodou ao (ATIVIDADE 3: \_\_\_\_\_) durante a última semana. [CARTÃO AZUL]
4. O quanto sua **TOSSE** te incomodou na última semana? [CARTÃO AZUL]
5. Com que frequência sua asma fez você se sentir **CHATEADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
6. Com que frequência sua asma fez você se sentir **CANSADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
7. Com que frequência você se sentiu **PREOCUPADO/A OU ABORRECIDO/A** por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
8. O quanto as **CRISES / ATAQUES DE ASMA** te incomodaram durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
9. Com que frequência sua asma fez você sentir **RAIVA** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]

- S 10. O quanto o **CHIADO / CHIO NO PEITO** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
- E 11. Com que frequência sua asma fez você se sentir **MAL-HUMORADO/A, IRRITADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 12. O quanto o **APERTO NO SEU PEITO/PEITO TRANCADO** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
- E 13. Com que frequência você se sentiu **DIFERENTE DOS OUTROS OU EXCLUÍDO/A**, por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 14. O quanto a **RESPIRAÇÃO CURTA** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
- E 15. Com que frequência você se sentiu **CHATEADO/A POR NÃO CONSEGUIR ACOMPANHAR O RITMO DOS OUTROS** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 16. Com que frequência sua asma fez você **ACORDAR DURANTE A NOITE**, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
17. Com que frequência você **NÃO SE SENTIU À VONTADE** por causa de sua asma durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
18. Com que frequência você sentiu **FALTA DE AR** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
19. Com que frequência você achou que **NÃO CONSEGUIRIA ACOMPANHAR O RITMO DOS OUTROS**, por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
20. Com que frequência você **DORMIU MAL DURANTE A NOITE** por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
21. Com que frequência você sentiu **MEDO POR CAUSA DE UMA CRISE DE ASMA** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]

- A 22. Pense em todas as atividades que você fez durante a última semana. O quanto sua asma te incomodou enquanto fazia essas atividades? [CARTÃO AZUL]
- S 23. Com que frequência você teve dificuldades para **RESPIRAR FUNDO** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]

**CÓDIGO DE ÁREA:**

- S = Sintomas  
 A = Limitação nas atividades  
 E = Função emocional

**Cartões de resposta**

| <b>VERDE</b> |                        | <b>AZUL</b> |                           |
|--------------|------------------------|-------------|---------------------------|
| <b>1</b>     | O tempo todo           | <b>1</b>    | Extremamente incomodado   |
| <b>2</b>     | A maior parte do tempo | <b>2</b>    | Muito incomodado          |
| <b>3</b>     | Frequentemente         | <b>3</b>    | Bastante incomodado       |
| <b>4</b>     | Algumas vezes          | <b>4</b>    | Maios ou menos incomodado |
| <b>5</b>     | De vez em quando       | <b>5</b>    | Um pouco incomodado       |
| <b>6</b>     | Quase nunca            | <b>6</b>    | Quase nada incomodado     |
| <b>7</b>     | Nunca                  | <b>7</b>    | Nem um pouco incomodado   |



## FOLHA DE RESPOSTAS

NOME: \_\_\_\_\_ NÚMERO: \_\_\_\_\_

DATAS DE PREENCHIMENTO:


1ª: \_\_\_\_\_ 2ª: \_\_\_\_\_

3ª: \_\_\_\_\_ 4ª: \_\_\_\_\_

| ITEM   | RESPOSTAS |       |       |       |
|--|-----------|-------|-------|-------|
|  | 1ª        | 2ª    | 3ª    | 4ª    |
| 1. Atividade 1 _____   | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 2. Atividade 2 _____   | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 3. Atividade 3 _____   | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 4. Tosse   | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 5. Chateado/a  | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 6. Cansado/a   | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 7. Preocupado/a / Aborrecido/a                                 | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 8. Crises / ataques de asma                                    | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 9. Raiva   | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 10. Chiado / chio no peito                                     | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 11. Mal-humorado/a, irritado/a                                 | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 12. Aperto no peito / peito trancado                           | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 13. Se sentir diferente dos outros ou<br>excluído/a            | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 14. Respiração curta   | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 15. Chateado/a, não conseguir acompanhar<br>o ritmo dos outros | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 16. Acordar durante a noite                                    | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 17. Não se sentir à vontade                                    | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 18. Falta de ar  | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 19. Não conseguir acompanhar o ritmo dos<br>outros             | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 20. Dormir mal durante a noite                                 | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 21. Medo por causa de uma crise de asma                        | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 22. Incomodado/a em atividades, de um<br>modo geral            | _____     | _____ | _____ | _____ |
| 23. Respirar fundo   | _____     | _____ | _____ | _____ |

**ANEXO 4- Declaração de aprovação do comitê de ética em pesquisa**

Instituto de Medicina Integral  
Prof. Fernando Figueira  
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil  
Instituição Civil Filantrópica



**DECLARAÇÃO**

Declaro que o projeto de pesquisa nº 1900 intitulado “**Eficácia em curto prazo de um programa de treinamento físico, na capacidade funcional, resposta inflamatória e na qualidade de vida em crianças e adolescentes asmáticos. Ensaio clínico randomizado**” apresentado pela pesquisadora **Lívia Barboza de Andrade** foi **APROVADO** pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião de 20 de outubro de 2010.

Recife, 03 de novembro de 2010.



**Dr. José Eulálio Cabral Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética  
em Pesquisa em Seres Humanos do  
Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

**ANEXO 5****Regras do Jornal de Pediatria (Instrução aos autores)****<http://www.jpmed.com.br/ParaAutores.aspx>**

**ANEXO 6****Regras da Respiratory Medicine****<http://www.elsevier.com/journals/respiratory-medicine/0954-6111/guide-for-authors>**