

FELIPE AUGUSTO RODRIGUES MENDES

**Efeito do treinamento físico nos aspectos psicossociais,
modulação autonômica e inflamação pulmonar em
pacientes com asma persistente moderada ou grave**

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

Área de concentração: Movimento, Postura e
Ação Humana

Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes
de Carvalho

São Paulo

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Mendes, Felipe Augusto Rodrigues

Efeito do treinamento físico nos aspectos psicossociais, modulação autonômica e inflamação pulmonar em pacientes com asma persistente moderada ou grave / Felipe Augusto Rodrigues Mendes. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional.

Área de concentração: Movimento, Postura e Ação Humana.

Orientador: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho.

Descritores: 1.Aasma 2.Exercício 3.Inflamação 4.Sistema nervoso autônomo
5.Qualidade de vida

USP/FM/SBD-432/09

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação aos meus pais, Bertolino Rodrigues Mendes e Maria de Lourdes dos Santos Mendes, a meus irmãos Luciane Cristina Mendes Bidoia e Fabio Henrique Rodrigues Mendes. Não existem palavras que descrevam minha felicidade em fazer parte dessa família. Dedico também a quem não está mais entre nós, mas continua presente em meu coração, o meu amado avô Sebastião Rodrigues.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me proteger nos momentos de risco, por me iluminar nas horas difíceis, por me conceder saúde, paz, felicidade, por ser sempre meu guia e luz quando me perdi em momentos de angústia, dificuldades e indecisões e por ter mostrado que nada é impossível quando confiamos nele.

*A meus pais **Bertolino Rodrigues Mendes e Maria de Lourdes dos Santos Mendes** que me deram a vida e ensinaram a vivê-la com dignidade. A vocês, que iluminaram os caminhos obscuros com afeto e dedicação para que os trilhassem sem medo e cheios de esperanças. A vocês, que logo nos primeiros anos de minha vida passaram momentos difíceis naquele hospital. A vocês, que aguentaram todas as vezes que aprontei...e não foram poucas. A vocês, que estavam juntos nas brincadeiras e me ajudaram nas minhas grandes invenções. A vocês, que participaram da minha vida escolar ativamente. A vocês, que se doaram inteiros e renunciaram aos seus sonhos, para que, muitas vezes, pudesse realizar os meus. A vocês, pais por natureza, por opção e amor, não bastaria dizer, que não tenho palavras para agradecer tudo isso. Mas é o que me acontece agora, quando procuro arduamente uma forma verbal de exprimir uma emoção ímpar. Uma emoção que jamais seria traduzida por palavras. Amo vocês!*

*Aos meus **irmãos Luciane Mendes Bidoia e Fabio Mendes**, Deus e meus pais me concederam a bênção de eu ter dois irmãos mais velhos que sempre me serviram de exemplo e indiscutivelmente fazem parte de minha personalidade e de minhas conquistas. Sempre procurei ser como meu irmão Fabio corajoso, seguro, comunicativo, de boa conversa e bom trato com as pessoas. Com minha irmã tento ter a sua fé e confiança nos propósitos de*

Deus que sempre me tranquiliza e me dá segurança nos momentos mais difíceis. Obrigado por terem feito de mim parte de vocês!

*Ao meu querido avô **Sebastião Rodrigues** (*In memoriam*) um homem de grande dignidade, força e perseverança que criou maravilhosamente seus filhos, viu o sucesso dos netos e teve força para conhecer os bisnetos. Obrigado “vô” por estruturar a família “Rodrigues” e permitir que eu crescesse diante de tão bons exemplos.*

*A minha avó **Maria Santina dos Santos** que com muito carinho criou seus filhos e me deu uma mãe tão maravilhosa. Obrigado também pelas deliciosas comidas e por ser uma grande fonte de alegria e diversão.*

*A **Isadora Lessa Moreno** que apesar da distância esteve sempre muito presente em minha vida. Obrigado por ter me acalmado com suas palavras doces nos momentos de raiva, por ter me alegrado com suas brincadeiras bobas nos momentos de tristeza, por ter me motivado mostrando minhas qualidades e conquistas nos momentos de desânimo, por ter me puxado novamente para a terra firme nos momentos de soberba, por me ajudar a relaxar nos momentos de cansaço e por prolongar e aumentar os momentos de alegria, satisfação e felicidade. Muito obrigado por toda sua presença em minha vida e nas minhas maiores conquistas até hoje!*

*Ao meu orientador **Prof. Dr. Celso R. F. Carvalho** que aceitou me orientar e confiou em minhas habilidades e competências para a execução do projeto. Agradeço por ter me encorajado em muitos momentos, por ter segurado minha revolta nas situações difíceis que passamos, por receber sugestões e idéias com humildade, por ser muito presente em todas as etapas de execução do projeto e repassar seu conhecimento de maneira generosa.*

Aos **Profs. Drs. Rafael Stelmach e Alberto Cukier** por todo o conhecimento científico e colaboração para elaborar e executar o trabalho.

Ao **Prof. Dr. Milton de Arruda Martins** pela ajuda na concepção do projeto e disponibilização do laboratório de investigação médica (LIM-20) para a realização da análise do escarro induzido e óxido nítrico.

Ao **Prof. Dr. Wilson Jacob Filho** por acreditar em nosso trabalho e disponibilizar a sala do PROPES para o treinamento dos pacientes.

A **Dra Beatriz M. Saraiva Romanholo e Francine M. Almeida** amigas e colegas de trabalho, que deram todo o suporte no processamento e leitura das lâminas do escarro induzido, avaliação do óxido nítrico, assim como, por toda a assistência no LIM-20.

Ao **França e Roseni** do PROPES que deram apoio para resolver problemas organizacionais e administrativos propiciando um atendimento de maior qualidade aos pacientes.

As **Ft. Adriana Lunnard e Cibele Berto** colegas de profissão e de trabalho que participam constantemente de minha formação acadêmica.

Ao amigo **Ronaldo Silva** por estar sempre disponível a ajudar em todas as fases de execução do projeto. Agradeço também pelos momentos de risadas e diversão.

Aos profissionais do Laboratório do Estudo do Movimento (**Márcia, Lucia, Edna, Odete**) e do ambulatório de asma do Hospital das Clínicas (**Jesus e Carmem**) por ajudarem nos exames e triagem dos pacientes.

Aos **pacientes**, que depositaram sua confiança em minhas mãos, permitindo meu aprendizado e colaborando para minha formação profissional.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e a Coordenação de aperfeiçoamento pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro na realização desta dissertação

EPÍGRAFE

“É melhor tentar e falhar, que preocupar-se e ver a vida passar.

É melhor tentar, ainda que em vão que sentar-se, fazendo nada até o final.

Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias frios em casa me esconder.

Prefiro ser feliz embora louco, que em conformidade viver”

Martin Luther King

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

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

Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1-Introdução.....	01
1.1 - Asma – definição, epidemiologia e aspectos psicossociais.....	02
1.2 - Fisiopatologia na asma.....	04
1.3 - Asma e modulação autonômica.....	06
1.4 - Asma e reabilitação pulmonar.....	08
1.4.1- Condicionamento físico na asma.....	09
1.5 - Exercício físico, sistema imune e modulação autonômica.....	11
2 - Objetivos.....	14
3 – Métodos.....	16
3.1 - Sujeitos.....	17
3.2 - Delineamento Experimental.....	19
3.2.1 Programa Educacional.....	19
3.2.2 Programa de Exercícios Respiratórios.....	20
3.2.2 Programa de Treinamento.....	20
3.3 - Métodos de Avaliação.....	21
3.3.1 Função Pulmonar.....	21
3.3.2 Teste Ergoespirométrico.....	22
3.3.3 Avaliação da fração de óxido nítrico exalado (FeNO).....	23
3.3.4 Indução do escarro.....	24
3.3.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).....	25
3.3.6 Avaliação dos Fatores relacionados à qualidade de vida (FRQV).....	27
3.3.7 Diário de Sintomas.....	27
3.4 - Análise estatística.....	28
4- Resultados.....	29
5. Discussão.....	46
6. Conclusões.....	56
7. Referências Bibliográficas.....	58

Lista de abreviaturas

AF	Alta Frequência
AVD	Atividades da vida diária
BAV	Bloqueio átrio ventricular
BF	Baixa Frequência
CVF	Capacidade Vital Forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ed.	Edição
et al.	e outros
ex.	Exemplo
FC	Frequência cardíaca
FRQV	Fatores Relacionados à Qualidade de Vida
IgE	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
MBF	Muito Baixa Frequência
p.	Página
PEF	Pico de fluxo expiratório
P _{ETC} O ₂	Pressões de CO ₂ ao final da expiração
P _{ET} O ₂	Pressões de O ₂ ao final da expiração
QR	Coeficiente respiratório
Rev.	Revista
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
v.	Volume
VC	Voluma corrente
VE	Volume minuto
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

Lista de símbolos

h	hora
Km/h	kilômetro por hora
kg	kilo
FeNO	fração de óxido nítrico no ar exalado
Hz	hertz
máx	máximo
m	metro
min	minuto
mL	mlilitro
mm	milímetros
mmHg	milímetros d e mercúrio
ms	milisegundos
mV	milivolt
NO	óxido nítrico
PPB	partes por bilhão
VO ₂	capacidade aeróbia máxima
µg	micrograma
s	segundo
>	maior que
<	menor que
=	igual
%	porcentagem
±	mais ou menos

Lista de Siglas

ACMS	American College of Sports Medicine
ATS	American Thoracic Society
FAPESP	Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado De São Paulo
FMSUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
NAPA	Núcleo de Assistência e Pesquisa em Asma
SUS	Sistema Único de Saúde

Lista de Figuras

FIGURA 1 - Diagrama de seleção dos pacientes.....	18
FIGURA 2 - Fórmula para o cálculo do índice rMSSD.....	24
FIGURA 3 - Efeito do treinamento físico na fração de óxido nítrico exalado (FeNO).....	35
FIGURA 4 - Efeito do treinamento físico na celularidade do escarro induzido: eosinófilos e macrófagos.....	36
FIGURA 5 - Efeito do treinamento físico na celularidade do escarro induzido: contagem total de células e neutrófilos.....	37
FIGURA 6 - Efeito do treinamento físico nos eosinófilos no escarro induzido.....	38
FIGURA 7 - Efeito do treinamento físico nos dias livres de sintomas de asma.....	45

Lista de Tabelas

TABELA 1 - Caracterização antropométrica e dose de medicação de controle dos pacientes asmáticos antes do início do treinamento.....	31
TABELA 2 - Avaliação antropométrica de pacientes asmáticos e sujeitos não-asmáticos.....	31
TABELA 3 - Avaliação da função pulmonar e VO ₂ máximo dos pacientes asmáticos antes e após o período de treinamento.....	33
TABELA 4 - Variabilidade da Frequência Cardíaca em decúbito dorsal (DD) entre asmáticos e não asmáticos antes do treinamento.....	40
TABELA 5 - Variabilidade Frequência Cardíaca em recuperação pós-exercício (Rec.) entre asmáticos e não asmáticos antes do treinamento.....	41
TABELA 6 -VFC dos pacientes asmáticos em repouso (decúbito dorsal) e recuperação pós-exercício antes e após o treinamento.....	42
TABELA 7 - Avaliação dos fatores relacionados à qualidade de vida (FRQV) dos pacientes asmáticos antes e após o período de treinamento.....	44

RESUMO

Mendes, FAR. Efeito do treinamento físico nos aspectos psicossociais, modulação autonômica e inflamação pulmonar em pacientes com asma persistente moderada ou grave [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009.74p.

A asma é uma doença com alta prevalência e leva a importantes danos funcionais à saúde e à qualidade de vida do paciente. A fisiopatologia da doença está centrada na inflamação crônica das vias aéreas que associada a uma disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) favorece a hiper-reatividade e à obstrução brônquica. O treinamento físico pode modular a resposta autonômica e imune em indivíduos saudáveis e a sua prática de maneira regular também é recomendada para os pacientes asmáticos. Porém, permanece pouco compreendido o efeito do treinamento físico sobre a inflamação pulmonar e a modulação autonômica, bem como nos aspectos psicossociais e sintomatologia em pacientes asmáticos. **Objetivo:** Avaliar o efeito de um programa de treinamento físico aeróbio na inflamação pulmonar, resposta autonômica, fatores relacionados à qualidade de vida (FRQV) e sintomatologia de pacientes adultos com asma persistente moderada ou grave. **Casuística e Métodos:** Foram estudados 53 adultos asmáticos divididos aleatoriamente nos grupos controle (GC; n=27) e treinado (GT; n=26). Os pacientes do GC (programa educacional + exercícios respiratórios) e GT (similar ao GC + treinamento aeróbio) foram acompanhados durante 3 meses, 2 vezes semanais. A capacidade aeróbia máxima (VO₂max), função pulmonar, escarro induzido, fração de óxido nítrico no ar exalado (FeNO), variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e

FRQV foram analisadas antes e após o treinamento. Os dias com sintomas foram avaliados mensalmente. **Resultados:** Observamos que os pacientes do GT apresentaram redução da FeNO e do número de eosinófilos no escarro induzido, um aumento do VO₂max e a uma melhora dos fatores relacionados à qualidade vida e sintomas de asma (p<0,05). Nenhuma mudança foi observada na função pulmonar e VFC para ambos os grupos após o treinamento. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que um programa de treinamento físico é capaz de melhorar o condicionamento cardiorrespiratório, a qualidade de vida e reduzir a inflamação pulmonar sem influenciar o comportamento do SNA de pacientes asmáticos.

Descritores: asma, exercício, inflamação, sistema nervosos autônomo, qualidade de vida.

SUMMARY

Mendes, FAR. Effect of physical training on psychosocial factors, autonomic modulation and pulmonary inflammation in patients with moderate or severe persistent asthma [dissertation]. "São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 74p.

Asthma is a disease with a high prevalence leading to important impairment on patient's functional status and health and quality of life. Asthma pathophysiology is centered on chronic airway inflammation that associated with a dysfunction in the autonomic nervous system (ANS) increases bronchial hyperactivity and obstruction. In healthy subjects, the physical training can modulate autonomic and immune systems and its regular practice is recommended for asthmatic patients. However, it remains poorly known the effect of the physical training on airway inflammation and autonomic modulation as well as on psychosocial factors and clinical management of asthmatic patients. **Objective:** To evaluate the effects of an aerobic training program on airway inflammation, ANS and health related quality of life (HRQL) in adult patients with moderate or severe asthma. **Methods:** Fifty-tree asthmatic adult patients were randomly assigned to either control (CG; n=27) or training groups (TG n=26). Patients in CG (educational program + respiratory exercises) and TG (similar to control group + aerobic training) were followed twice a week during a 3-month period. Maximal aerobic capacity (VO_2max), pulmonary function, induced sputum, fractional concentration of exhaled nitric oxide (FeNO), heart rate variability (HRV) and HRQL were evaluated before and after treatment. Asthma symptoms were evaluated monthly. **Results:** Our results show that patients from the TG presented a decrease on FeNO and number of eosinophils in the induced sputum, a increased on

VO₂max and a improvement of HRQL and asthma symptoms (p<0.05). No change was observed in lung function and HRV in both groups after treatment. **Conclusion:** Our results suggest that a physical fitness program can improve aerobic capacity, quality of life and reduce airway inflammation, however without any influence on ANS in asthmatic patients.

Key words: asthma, exercise, inflammation, autonomic nervous system, quality of life

1. Introdução

1.1. Asma – definição, epidemiologia e aspectos psicossociais

A asma é uma desordem inflamatória crônica das vias aéreas na qual participam muitas células (mastócitos, eosinófilos, linfócitos T e neutrófilos) e elementos celulares que são responsáveis pelo aumento da responsividade brônquica frente a diversos estímulos. O paciente apresenta episódios recorrentes de sibilância, dispnéia, aperto no peito e tosse, principalmente à noite e pela manhã (GINA, 2008). A limitação ao fluxo aéreo é difusa, variável e, na maioria das vezes, reversível espontaneamente ou com o tratamento farmacológico. A gravidade da doença pode ser classificada em intermitente e persistente sendo esta última subdividida em leve, moderada e grave. A classificação é realizada considerando-se a sintomatologia noturna e diurna, a medicação, a frequência de exacerbações, os valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e o grau de limitação à prática de atividade física (GINA, 2008).

A prevalência, severidade e a incidência de hospitalizações em virtude da asma têm aumentado nas últimas 4 décadas com cifras variáveis nos diferentes países (Lucas e Platts-Mills., 2005). Estima-se que atualmente 300 milhões de pessoas sejam afetadas pela doença, com uma projeção para 400 milhões em 2025 (GINA, 2008). A doença representa de 5 a 10% das mortes por causa respiratória (Chatkin et al., 1999) e existem diversos relatos mostrando um aumento considerável do número de internações por asma em regiões como Inglaterra, País de Gales, Austrália, Estados Unidos, Canadá e Grécia (Mullaly, 1984; Priftis et al., 1993). No Ocidente, a asma é a única doença crônica tratável que aumenta em prevalência e em número de internações (Whetley et al., 1996).

Considerando-se os gastos diretos (utilização dos serviços de saúde) e indiretos (diminuição da produtividade e prejuízo da qualidade de vida), pode-se afirmar que o custo da asma é considerado elevado. Nos Estados Unidos, os gastos diretos com a asma são de 6,2 bilhões de dólares por ano, enquanto os indiretos são estimados em 1 bilhão de dólares por ano (Yilmaz e Akkaya, 2002). Dados brasileiros revelam que os gastos com internações por asma são de, aproximadamente, 96 milhões de reais o que corresponde a 1,4% do gasto total anual com todas as doenças (Ministério da Saúde, 2005).

Anualmente, ocorrem cerca de 350.000 internações por asma no Brasil tornando-a a quarta causa de hospitalização pelo SUS (2,6% do total e 18,7% daquelas por causas respiratórias) (Ministério da Saúde, 2005). Os fatores que mais contribuem para os custos diretos são as internações e os medicamentos, enquanto os custos indiretos derivam do absenteísmo escolar e laboral, da perda de produtividade e dos casos de morte precoce, além do incalculável sofrimento humano e impacto psicossocial envolvido (Costa e Cabral, 2001).

Os sintomas de asma têm um efeito deletério no aspecto físico, funcional, emocional e social, podendo levar a uma deterioração na qualidade de vida (Juniper et al., 1999; Kalpaklıoğlu et al., 2008). Atualmente, os danos funcionais à saúde e à qualidade de vida devido à asma estão bem documentados (Juniper et al., 1999). Sendo assim, a avaliação dos fatores relacionados à qualidade de vida (FRQV) tornou-se um parâmetro fundamental para alcançar uma descrição completa da asma ,pois adicionados aos dados clínicos (espirometria, uso de medicamento, gravidade e frequência dos sintomas, hiper-responsividade da via aérea e análise do escarro) facilita a melhor compreensão do impacto da doença sobre o indivíduo (Juniper et

al., 1999). Nesse sentido, o GINA (2008) realça o fato de que a busca pela qualidade de vida dos pacientes deve ser o objetivo central no tratamento de pacientes asmáticos.

1.2. Fisiopatologia da asma

A patogênese da asma é variada e tem a participação de inúmeras células e mediadores inflamatórios dependendo do fenótipo do paciente (Truyen et al., 2006). Para o desenvolvimento da asma alérgica, o indivíduo tem que, inicialmente, ser sensibilizado a algum antígeno que é apresentado pelas células dendríticas presentes na mucosa brônquica (Reibman et al., 2003). A interação dessas células com linfócitos T auxiliares (do inglês, *helper*) do tipo 2 (Th2) irá desencadear a produção de citocinas, sobretudo de interleucinas (IL) (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IL-17), que caracterizam uma resposta predominantemente humoral e induz a proliferação de linfócito do subtipo Th2. (Holgate, 2008). Após o processo de sensibilização, subseqüentes exposições alérgicas levam a um recrutamento de células inflamatórias e ativação e liberação de mediadores que são responsáveis pelas respostas alérgicas imediatas e tardias (Holgate, 2008).

Na resposta alérgica imediata, os mastócitos recobertos por imunoglobulina (IgEs) se degranulam e liberam mediadores pré-formados tais como histamina e prostaglandina que são rapidamente sintetizados. Conjuntamente, esses mediadores induzem ao broncoespasmo, aumento da permeabilidade vascular, produção de muco e recrutamento de células inflamatórias para as vias aéreas. (Stumbles et al., 1998). Esse quadro se inicia imediatamente após o contato com o antígeno e dura em torno de 1 a 2 horas. O principal fator responsável pela obstrução das vias aéreas nessa fase

é a contração da musculatura lisa brônquica mediada, principalmente, pela histamina, prostaglandina D2 e leucotrienos (Stumbles et al., 1998; Holgate, 2008). Durante a segunda fase, um processo inflamatório crônico que é iniciado pelo recrutamento de leucócitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos e também monócitos e linfócitos) ocorre horas após a exposição antigênica (entre 6 e 72 horas). Nessa fase, ocorre a liberação de mediadores produzidos pelos leucócitos, endotélio e células epiteliais (Holgate, 2008).

Muitos mecanismos podem contribuir para o aumento da resposta broncoconstritora na asma. Por exemplo, o dano epitelial das vias aéreas expõe os sensores das terminações nervosas vagais e as coloca em contato muito próximo com os mediadores inflamatórios e irritantes químicos e mecânicos, que facilitam assim a broncoconstrição. Essa interação entre a inflamação e o controle neural das vias aéreas é bastante complexa, pois além dos mediadores inflamatórios da resposta alérgica agirem nas terminações nervosas, as terminações nervosas também liberam neurotransmissores que têm efeitos pró-inflamatórios (Substância P, a neuroquinina A e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina) (Barnes, 1992).

Apesar da fisiopatologia da asma ser centrada no processo inflamatório parece haver também uma disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA) que se caracteriza por um predomínio dos mecanismos nervosos excitatórios (colinérgicos, alfa-adrenérgicos ou não-colinérgicos) sobreposto aos mecanismos inibitórios (β 2-adrenérgico ou inibidores não-adrenérgicos) e que fundamentam a hiper-reatividade brônquica (Shah et al, 1990). Essa disfunção autonômica parece contribuir para a patogênese da asma, pois o SNA além de regular o tônus muscular brônquico,

também influencia o fluxo sanguíneo pulmonar, a permeabilidade endotelial e a produção de secreção (Jordan, 2001).

1.3. Asma e modulação autonômica

O desbalanço autonômico tem sido descrito em pacientes asmáticos e pode ser observado pelo aumento na sensibilidade brônquica a broncoconstritores colinérgicos e queda na sensibilidade a broncodilatadores β 2-agonistas (Jartti, 2001) decorrentes de um quadro avançado da doença ou uso prolongado de medicação (Lewis, 2006). As alterações na função autonômica nos pacientes asmáticos não estão somente limitadas às vias aéreas e podem apresentar repercussões sistêmicas, principalmente, no sistema cardiovascular (Shah, 1990; Jartti, 2001). Nesse sentido, Garrard et al (1992) verificaram que a atividade simpática é significativamente menor nos asmáticos assintomáticos e agudizados quando comparado com indivíduo sem asma. Tokuyama et al (1985) observaram que tanto a asma quanto a alergia estão relacionadas ao aumento da VFC e atividade parassimpática.

Shah et al (1990) avaliaram o tônus parassimpático em mudanças posturais e a resposta à atropina em indivíduos asmáticos e mostraram uma resposta parassimpática cardíaca aumentada. Além disso, os autores mostraram uma associação da gravidade da doença com a magnitude da resposta vagal. Outros estudos sugerem que pacientes asmáticos apresentam um predomínio da resposta parassimpática pós-exercício (Barnes et al., 1981; Warren et al., 1997; Inman et al., 1990; Fujii et al., 2000). Apesar dessas evidências, a relevância clínica da anormalidade autonômica nos pacientes asmáticos ainda é pouco compreendida (Jartti, 2001).

Alterações periódicas e não periódicas da frequência cardíaca, definida como VFC são normais e esperadas em indivíduos saudáveis, indicando a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais (Caruana-Montaldo et al., 2000). Atualmente, a análise da VFC é uma ferramenta bem fundamentada para avaliação da função do SNA em humanos e pode ser usada para auxiliar no diagnóstico médico, na estratificação do risco e detecção de doenças, em particular na disfunção autonômica (Task Force, 1996). Para avaliação da VFC várias medidas de análise, agrupadas em métodos lineares e métodos não lineares, podem ser utilizadas. Os métodos não lineares baseiam-se na teoria do caos (fenômenos altamente irregulares, mas não ao acaso). Quanto aos métodos lineares, existem basicamente dois tipos de análise da VFC: no domínio da frequência e no domínio do tempo (Task Force, 1996).

No domínio da frequência, a análise espectral é a mais comumente usada e para a sua realização, a VFC é decomposta em componentes oscilatórios fundamentais tais como: i) alta frequência (AF), quantificado entre 0,15 e 0,40 Hz, corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração; ii) baixa frequência (BF), quantificado entre 0,04 e 0,15Hz, corresponde à ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático; e, iii) muita baixa frequência (MBF), quantificada entre 0,003 e 0,04Hz e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico (Novais et al., 2004; Vanderlei et al., 2009). Subprodutos dessa análise, como a relação AF/BF refletem o balanço simpato-vagal sobre o coração (Novais et al. 2004; Pichon et al., 2005; Vanderlei et al., 2009).

Para a análise da VFC no domínio do tempo, deve-se mensurar cada intervalo RR normal (batimentos sinusais) durante um determinado tempo. A partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos como média, desvio padrão e os índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR, são calculados os índices de flutuações na duração dos ciclos cardíacos (Task Force, 1996). Dentre os índices mais comumente analisados no domínio do tempo está o rMSSD, que é expresso pela raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes dentro de um intervalo de tempo, e é expresso em milissegundos (ms) (Vanderlei et al., 2009).

1.4. Asma e reabilitação pulmonar

Um dos primeiros documentos encontrados na literatura e que pode ser considerado como um conceito embrionário do que hoje conhecemos como reabilitação pulmonar na asma foi publicado por Livingstone e Gillespie (1935). Nesse relato, os autores empregaram exercícios respiratórios em sujeitos asmáticos com o intuito de melhorar a mobilidade e a capacidade de expansão da caixa torácica. Entretanto, esse conceito de reabilitação pulmonar para o paciente asmático não foi adicionado à prática clínica que fundamentou seu tratamento exclusivamente no suporte farmacológico até meados do século XX (Peason, 1950). A partir da década de 50, a prática de exercícios aeróbios foi incluída no conceito de reabilitação pulmonar (Baker, 1951; Fein et al., 1953 e 1955; Scherr e Frankel, 1958). Mesmo assim, até pouco tempo atrás, a recomendação de exercícios aeróbios para pacientes asmáticos era considerada imprudente ou irresponsável em virtude do

broncoespasmo que eles podem ter durante ou após a prática de exercício físico (Disabella e Sherman, 1998).

Atualmente, o programa de reabilitação pulmonar tem um papel importante no conjunto de intervenções para o tratamento de indivíduos asmáticos e deve incluir um programa educacional dirigido ao paciente e aos seus familiares, condicionamento físico e acompanhamento psicológico e comportamental (Vieira et al., 2008). Obviamente, o programa de reabilitação deve estar associado ao tratamento clínico-medicamentoso otimizado. Os objetivos do programa de reabilitação são: melhorar a qualidade de vida do paciente, aumentar sua capacidade física e independência nas atividades de vida diária (AVDs), diminuir os sintomas de desconforto respiratório, as internações e o impacto psicossocial ocasionado pela doença (Satta, 2000).

1.4.1. Condicionamento físico na asma

Para os asmáticos, a realização de atividade física é um desafio devido à dispnéia vivenciada durante o exercício ou pelo receio em senti-la. Com isso, os indivíduos evitam a prática regular de esportes e a participação em diversas atividades em grupo (Disabella e Sherman, 1998) o que acaba contribuindo para aumentar o sentimento de “distância da normalidade” vivenciado por eles (Neder et al., 1999; Emtner et al., 1996). Por essa razão, os portadores de asma tendem a ser menos ativos e menos condicionados fisicamente que seus pares saudáveis (Clark C e Cochrane, 1988; Ludwick et al., 1986).

Cronicamente, a inatividade física resulta em quadros progressivos de dispnéia na presença de esforços cada vez menores, ocasionando aumento progressivo das

limitações para a realização das AVDs e deterioração da capacidade funcional do paciente (Jardim et al., 2002). Nesse sentido, o estilo de vida sedentário tem sido, atualmente, considerado como um dos fatores responsáveis pelo aumento da incidência de asma nas últimas 4 décadas nos países ocidentais (Lucas e Platts-Mills, 2005). Essa hipótese é reforçada na relação existente entre o aumento da prevalência de asma, obesidade e declínio da aptidão física (Corbo et al., 2008).

O conhecimento e o manejo da asma têm evoluído de tal modo que o treinamento físico é hoje considerado um componente importante no programa de reabilitação pulmonar (Satta, 2000). O treinamento físico deve objetivar o aumento da capacidade aeróbia, da força e da resistência muscular periférica bem como a melhora da coordenação neuromotora. Para isso, diversos tipos de atividades aeróbias têm sido recomendados tais como a caminhada, corrida, ciclismo, ginástica, subida de degraus, natação e a dança (Satta, 2000; Lucas, 2005).

Apesar de um grande número de estudos avaliarem o efeito do treinamento físico em pacientes asmáticos, os únicos benefícios amplamente reconhecidos são o aumento da capacidade aeróbica e redução da dispnéia durante o exercício, o seu efeito no controle da doença e FRQV permanecem pouco conhecidos (Ram et al., 2009). Os escassos trabalhos que avaliaram o efeito do treinamento físico nos aspectos psicossociais de pacientes asmáticos sugerem uma melhora dos FRQV (Cambach et al., 1997; Basaran et al., 2006; Fanelli et al., 2007; Gonçalves et al., 2008; Weisgerber et al., 2008). Contudo, a maioria deles apresenta limitações que dificultam a sua análise e comparação e por isto foram excluídos da revisão sistemática sobre o assunto (Ram et al., 2009). Dentre as limitações, foi observada a inclusão de pacientes com outras doenças pulmonares (Cambach et al., 1997), análise

estatística inadequada (Basaran et al 2006), reduzido número de pacientes (Fanelli et al 2007; Gonçalves et al., 2008) e ausência de grupo controle (Weisgerber et al., 2008).

Apesar disso, alguns estudos sugerem que o exercício físico regular é capaz de reduzir o broncoespasmo induzido pelo exercício (Fanelli et al. 2007), a hiper-responsividade brônquica (Shaaban et Al., 2007), o uso de corticosteróides (Neder et al., 1999; Fanelli et al., 2007) e o risco de exacerbação da asma (Garcia-Aymerich., 2009). Visto que esses achados ocorrem com a manutenção ou redução do medicamento, eles sugerem um possível efeito anti-inflamatório do condicionamento físico, assim como tem sido proposto para outras condições clínicas (Handschin e Spiegelman, 2008).

1.5. Exercício físico, sistema imune e modulação autonômica

O exercício físico parece ser capaz de influenciar o sistema imune na medida em que altera o perfil das células inflamatórias na circulação sanguínea. Segundo Gleeson et al. (2007) o exercício regular em intensidade moderada reduz a inflamação sistêmica e pode ter um papel anti-inflamatório importante em muitas doenças crônicas (Handschin e Spiegelman, 2008). Diversos mecanismos têm sido considerados como mediadores desse efeito, tais como o aumento na liberação de epinefrina, de cortisol, de hormônio do crescimento, dos níveis de prolactina e outros imunorreguladores (Niemen, 2003). Além disso, o exercício resulta em uma redução na expressão dos receptores *Toll-like* pelos monócitos sugerindo estar envolvido na modulação da inflamação inata orgânica (Gleesson et al., 2006). Em contraposição a esse efeito anti-inflamatório do exercício regular de intensidade moderada, o

treinamento prolongado e de alta intensidade resulta em aumento da inflamação sistêmica e a um maior risco de infecção (Gleesson et al., 2007). De fato, após esse tipo de exercício físico, até atletas de alto rendimento exibem uma imunodepressão transitória (Gleesson et al., 2004).

O efeito do treinamento físico nas doenças alérgicas tem sido pouco avaliado. Estudos em modelos experimentais de asma mostraram que o treinamento físico aeróbico reduz o número de eosinófilos, a expressão de citocinas alérgicas (IL-4, IL-5 e IL-13) e o remodelamento brônquico (Pastva et al., 2004; Vieira et al., 2007; Silva et al., 2009) sugerindo um papel anti-inflamatório do exercício nos processos alérgicos. Apesar disso, os únicos estudos clínicos (Moreira et al., Bonsignore et al., 2008) que avaliaram os efeitos do treinamento físico na inflamação pulmonar não conseguiram comprovar tal hipótese. No entanto, eles avaliaram apenas crianças com asma persistente leve a moderada e utilizaram métodos não muito indicados para mensurar a inflamação das vias aéreas. Sendo assim, ainda permanece pouco conhecido o efeito do exercício na inflamação pulmonar, principalmente, em adultos e na asma persistente moderada ou grave.

A atividade física também é um importante estresse modulador do SNA e pode alterá-lo aguda e cronicamente. Existe uma ampla literatura mostrando os benefícios do treinamento físico na melhora do equilíbrio autonômico em indivíduos saudáveis (Catai et al., 2002; Raczak et al., 2005), coronariopatas (Lucine et al., 2002), obesos (Gutin et al., 2000) e DPOC (Borghesi-Silva et al., 2009) que se caracteriza por um aumento da atividade parassimpática e/ou redução da atividade simpática (Task Force, 1996; Sandercock et al., 2005). No entanto, a resposta autonômica ao treinamento físico em pacientes asmáticos permanece desconhecida e pode ser

diferente do observado na população em geral porque existem evidências de que os pacientes asmáticos possuem de base uma atividade parassimpática já aumentada (Barnes et al., 1981; Warren et al., 1982; Tokuyama et al 1985; Inman et al., 1990; Shah et al, 1990; Garrard et al, 1992; Fujii et al., 2000).

Portanto, ainda se desconhece o efeito de um programa de treinamento físico aeróbio no balanço autonômico e inflamação das vias aéreas de pacientes asmáticos, pontos importantes na fisiopatologia da doença. Também é necessário maior conhecimento sobre o efeito do exercício nos aspectos psicossociais e manejo clínico da asma. Sendo assim, parece-nos relevante verificar a influência do treinamento físico na inflamação pulmonar, na modulação autonômica e nos aspectos psicossociais.

2. Objetivos

(i) **Primário:**

Avaliar o efeito de um programa de treinamento físico aeróbio na inflamação pulmonar e variabilidade da frequência cardíaca de pacientes adultos com asma persistente moderada ou grave.

(ii) **Secundário:**

Avaliar o efeito um programa de treinamento físico aeróbio nos fatores relacionados à qualidade de vida de pacientes adultos com asma persistente moderada ou grave.

3. Métodos

3.1 Sujeitos

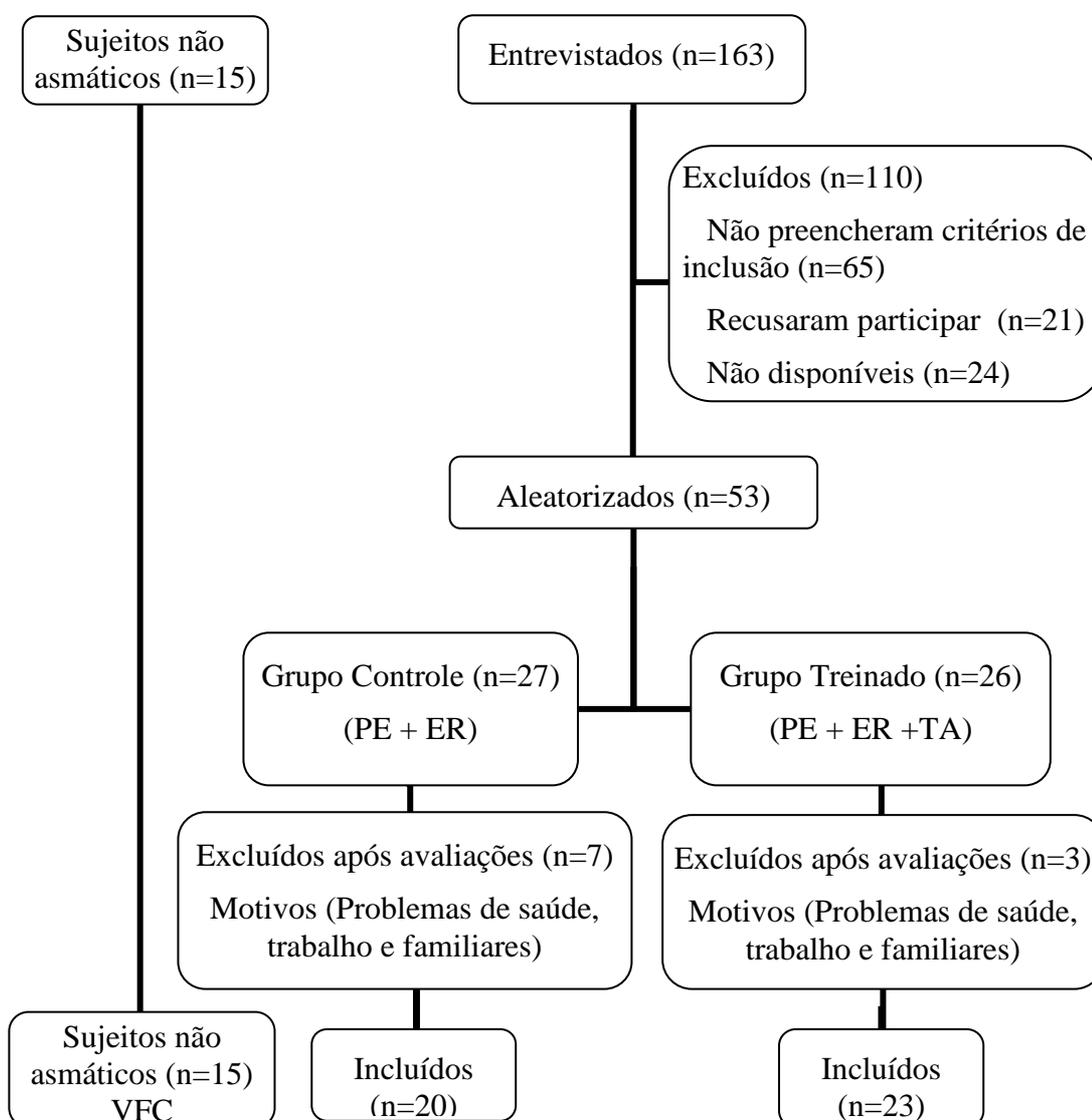
Foram triados 163 pacientes provenientes do Núcleo de Assistência e Pesquisa em Asma (NAPA) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Sessenta e cinco pacientes (40,2%) foram excluídos porque não preencheram os critérios de inclusão (7 por deficiência osteomuscular, 20 por doenças que influenciavam o controle autonômico, 4 por participar de outro protocolo de pesquisa, 6 por problemas psiquiátricos, 6 por gravidez, 20 por obesidade e 2 porque tiveram crise nos últimos 30 dias). Noventa e oito pacientes (60,1%) atingiram os critérios de inclusão e foram convidados a participar, porém 21 (21,4%) não aceitaram o convite e 24 (24,5%) não tinham disponibilidade. Foram então incluídos no estudo 53 pacientes (54,0%) (Figura 1).

Os critérios de inclusão considerados foram: ter asma persistente moderada ou grave (GINA, 2008), ser de ambos os gêneros, idade entre 20 e 50 anos e não serem obesos ($IMC \leq 30 \text{ Kg/m}^2$). Os pacientes deveriam também estar sob tratamento médico-ambulatorial no mínimo há 6 meses, com quadro clínico estável durante, pelo menos, 30 dias e em uso de terapia medicamentosa otimizada. Além disso, os pacientes não poderiam ter outra doença pulmonar, diagnóstico clínico de cardiopatia, doença osteomuscular que impedisse a realização das avaliações ou exercícios, ou ainda outras doenças que interferissem no controle autonômico.

Os pacientes foram selecionados após uma consulta médica, com quadro clínico estável e sem alteração dos medicamentos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital e, após serem informados sobre o estudo, os pacientes deram seu consentimento por escrito.

Foram também selecionados 15 sujeitos não asmáticos, funcionários ou alunos do Complexo Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da FMUSP, que eram sedentários e sem diagnóstico clínico de doenças agudas ou crônicas para a avaliação da VFC. A seleção desses indivíduos foi realizada a partir das características antropométricas (gênero, idade e IMC) dos pacientes asmáticos.

Figura 1



Legenda: Diagrama de seleção dos pacientes; PE=programa educacional; ER=exercício respiratório; TA=treinamento aeróbio; VFC=variabilidade da frequência cardíaca

3.2 Delineamento Experimental

Os sujeitos foram divididos aleatoriamente (por sorteio) em 2 grupos: controle (GC; n=27), e treinado (GT; n=26). Os pacientes do GC foram submetidos a um programa educacional e a um programa de exercícios respiratórios. Os pacientes do GT foram submetidos a todos os procedimentos do GC e a um programa de condicionamento físico aeróbio (ver abaixo).

Todos os programas de treinamento físico (exercícios respiratórios ou exercícios respiratórios associados ao condicionamento aeróbio) tiveram a duração de 24 sessões e foram realizados no Prédio dos Ambulatórios na sala do PROPES. Ao início e ao fim do programa, os pacientes realizaram uma espirometria, um teste cardiopulmonar de esforço (ergoespirometria) e avaliação dos fatores relacionados à qualidade de vida (FRQV), bem como avaliação do escarro induzido, FeNO e VFC. Os sujeitos não asmáticos realizaram apenas a avaliação da VFC.

Para amenizar o absenteísmo, todos os pacientes foram subsidiados com relação ao custo do transporte (ônibus e/ou metrô) com a reserva técnica da FAPESP (02/08422-7 e 07/56937-0) e receberam a medicação prescrita pelos médicos gratuitamente do Estado.

3.2.1 Programa Educacional:

Após terem passado pela triagem e aceitado participar do estudo, os pacientes foram submetidos a um programa educacional que consistiu em 2 aulas, uma vez por semana, com duração total de 4 horas. O conteúdo programático abordou: higiene ambiental, controle dos sintomas por meio de diários e uso correto da medicação e do

peakflowmeter. As aulas foram expositivas e na forma de discussão de grupo, conforme estabelecido em consenso internacional (GINA, 2008).

3.2.2 Programa de Exercícios Respiratórios:

Os pacientes de ambos os grupos foram submetidos ao programa de exercícios respiratórios de 24 sessões, realizado 2 vezes por semana, com carga horária de 30 minutos cada, durante 3 meses. Para os sujeitos do GT, essas sessões foram sempre seguidas pelo treinamento aeróbio. O programa de exercícios respiratórios se baseou em 3 exercícios da yoga assim descritos:

- *Kapalabhati*: rápidas expirações nasais seguidas por inspirações passivas;
- *Uddhiyana* expiração completa e prolongada seguida por esforço inspiratório com expansão da caixa torácica, mantendo a glote fechada (em apnéia). O exercício foi mantido pelo período suportado pelo paciente, para que em seguida, fosse realizada uma inspiração;
- *Agnisara*: expiração completa seguida por uma seqüência de retrações e protrusões da parede abdominal sem inspiração (em apnéia).

3.2.3 Programa de Treinamento:

O programa de condicionamento físico teve início na semana seguinte ao final da aplicação do programa educativo e foi realizado 2 vezes por semana, durante 30 minutos, por 3 meses. Os pacientes foram submetidos ao treino aeróbio em esteira ergométrica (Imbramed Export Plus, Brasil). A frequência cardíaca (FC) e o nível de desconforto respiratório dos sujeitos foram monitorados. O programa era iniciado com 60% do valor do VO_2 max obtido e após 2 semanas de adaptação, a intensidade

era aumentada para 70% do $VO_2\text{max}$. Caso o sujeito conseguisse sustentar ininterruptamente a nova intensidade de treinamento por 2 sessões consecutivas sem sintomas respiratórios a intensidade do exercício era aumentada em 5% da FC. Caso o paciente sentisse algum sintoma ou desconforto respiratório avaliado pela escala modificada de Borg, ele era orientado a interromper a atividade e poderia retomá-la tão logo melhorasse. Antes e após cada sessão, os pacientes foram solicitados a realizar um teste para quantificar o pico de fluxo expiratório (PFE) e puderam fazer uso de broncodilatador, quando o PFE estivesse inferior a 70% do valor máximo do paciente.

3.3 Métodos de Avaliação

3.3.1 Função Pulmonar:

A espirometria (Sensormedics Vmax 229, CA, EUA) foi feita em todos os pacientes antes e 10 minutos após a inalação 200mcg de salbutamol, por via inalatória. Os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram aqueles recomendados pela ATS (1995). Os valores preditos de normalidade foram estabelecidos em comparação com valores populacionais previamente descritos por Knudson et al., (1983) e foi considerado como resposta positiva ao uso de broncodilatador um aumento de 12% do VEF_1 .

Os índices dinâmicos obtidos foram: Capacidade Vital Forçada (CVF); Volume Expiratório no 1º segundo (VEF_1); Pico de Fluxo Expiratório (PFE); Fluxo Expiratório Forçado 25-75% ($FEF_{25-75\%}$) e relação VEF_1/CVF . Foram realizados 3 testes com variação inferior a 5% e foi aceito o teste com maior valor de CVF obtido.

3.3.2 Teste Ergoespirométrico:

A ergoespirometria foi realizada em esteira ergométrica (Sensormedics Vmax 229, CA, EUA) utilizando-se o protocolo de Balke-Ware modificado. O sujeito caminhou em esteira ergométrica sem inclinação com velocidade de 4,3 km/hora durante 3 minutos (período de aquecimento) e a partir daí a inclinação era aumentada linearmente em 2,5 graus a cada 2 minutos (protocolo em rampa) e só era interrompido após o relato de exaustão do paciente. No desaquecimento, o paciente caminhou com velocidade de 2,7 km/hora de velocidade com a esteira sem inclinação. A duração do teste foi entre 8 e 12 minutos (Wasserman et al., 1999).

A frequência cardíaca e a atividade eletrocardiográfica (ECG de 12 derivações) foram monitoradas durante todo o teste. Os dados ventilatórios referentes ao: consumo máximo de oxigênio ($VO_2\text{max}$), volume minuto (VE), produção de dióxido de carbono (VCO_2), coeficiente respiratório (QR), pressões de O_2 e CO_2 ao final da expiração ($P_{ET}O_2$ e $P_{ET}CO_2$), pico expiratório de fluxo (PEF) e volume corrente (VC) foram coletados através de um pneumotacógrafo de via única adaptado ao paciente por meio de um bucal e conectado ao capacete. Foi utilizado um *nose clip* para evitar que o paciente mantivesse respiração nasal.

Os critérios de interrupção do teste incluíram: pressão arterial diastólica (PAD) acima de 140 mmHg; queda sustentada da pressão arterial sistólica (PAS); PAS acima de 240 mmHg; distúrbios gastrintestinais; incoordenação motora, sensação de desequilíbrio, confusão; manifestação clínica de desconforto torácico que se exacerba com o aumento da carga ou que se associa com alterações eletrocardiográficas de isquemia; dispnéia desproporcional à intensidade do esforço; infradesnívelamento do segmento ST de 0,3 mV ou 3 mm; supradesnívelamento do

segmento ST de 0,2 mV ou 2mm; arritmia ventricular; aparecimento de taquicardia paroxística supraventricular sustentada, taquicardia atrial, fibrilação atrial, BAV de segundo e terceiro grau; claudicação progressiva de membros inferiores e exaustão de membros inferiores ou exaustão física (American College of Cardiology, 1986). A exaustão física foi determinada pelos seguintes critérios: alcance do platô ou pico de VO_2 independente do incremento da carga de trabalho; obtenção da frequência cardíaca máxima prevista ($\pm 5\%$); coeficiente respiratório $\geq 1,10$; inabilidade por parte do paciente em manter a velocidade do teste (Wasserman et al, 1999).

3.3.3 Avaliação da fração de óxido nítrico no ar exalado (FeNO):

O FeNO foi mensurado antes e após o treinamento. Todas as medidas seguiram as recomendações para coleta de NO determinadas pelas normas de padronização da ATS/ERS (2005). Os pacientes foram posicionados sentados e orientados a soprar no saco de Mylar, conectado a um cachimbo, mantendo pressão expiratória de 10 cmH₂O para evitar a contaminação de ar da cavidade nasal. O ar exalado foi filtrado antes de ser coletado pelo saco de Mylar e a pressão expiratória realizada pelo paciente foi monitorizada por um manômetro adaptado ao cachimbo.

Todas as amostras colhidas foram misturadas por 5 a 10 segundos e a fração de NO foi determinada por quimioluminescência (Sievers 280). O equipamento foi calibrado antes do início de cada análise e as amostras foram analisadas no período de 24 horas após a coleta (Mehta et al., 1997; Hadjikoumi et al., 2002). Os pacientes foram orientados a permanecer 2 horas de jejum, evitar a ingestão de alimentos que contivessem nitrato e não ingerir água ou café durante esse período (ATS/ERS, 2005).

A coleta do NO foi realizada sempre pelo mesmo profissional e no mesmo horário, para evitar alterações decorrentes do ritmo circadiano.

3.3.4 Indução do Escarro:

O escarro foi realizado como previamente descrito (Popov et al., 1995). Os indivíduos foram pré-medicados com 2 *puffs* de 200µg de salbutamol e após um período de, aproximadamente, 15 minutos receberam inalações de salina hipertônica em concentração única de 3% (Pizzichini et al., 2002). Foi utilizado o nebulizador Multisonic LS290 (Schill Medizintechnik, Auwiesen, Alemanha) com um débito de 2,4 mL/min e com partículas de 4,5 µm. Foram utilizadas as amostras obtidas após período mínimo de 14 minutos de inalação, com tempo de procedimento não superior a 2 horas e volume de escarro coletado superior ou igual a 2 ml (Cai et al., 1998).

O muco foi analisado por esfregaço simples clássico, deixado para secar ao ar livre e corado com corante de Leishman (Brown, 1958). O número total absoluto de células por mililitro de escarro foi calculado por meio da câmara de Neubauer (Pizzichini et al., 1996a). A suspensão celular foi ajustada para uma concentração de $1,0 \times 10^6$ /ml (Gibson et al., 1992) e posteriormente as lâminas preparadas foram lidas cegamente por um investigador .

3.3.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC):

Procedimentos gerais: Foi realizada sempre no período da manhã e em condições ambientais de temperatura (20 a 25° C) e umidade (50 a 60%) controladas. Os pacientes foram orientados a vestir roupas confortáveis, realizar refeição leve até 3 horas antes do teste; não ingerir bebidas ou alimentos que interferissem no controle

autônômico até 12 horas antes do estudo; não realizar exercício vigoroso até 12 horas antes do teste e interromper o uso de medicamentos (12 horas para broncodilatadores de curta duração e 48 horas para os broncodilatadores de longa duração).

Os intervalos R-R foram capturados utilizando o receptor de frequência cardíaca Polar S810i (Polar Vantage NV; Polar Electro Oy; Finland), como previamente descrito e validado (Radespiel-Tröger et al., 2003; Kingsley et al., 2005; Gamelin et al., 2006; Vanderlei et al., 2008). Os dados de VFC foram obtidos no repouso em decúbito dorsal (DD; 15min) e durante a recuperação (23min) após exercício a 80% da FC máxima obtida no teste ergoespirométrico, todos em respiração espontânea. Para a análise no repouso foram utilizados os 5 minutos finais de maior estabilidade e para a recuperação (Rec.) foi selecionado o intervalo entre 5° e 8° min.

Análise da VFC: Os dados obtidos batimento-a-batimento foram transferidos para o programa *Polar Precision Performance 3.0* e apresentado por meio de um tacograma que identifica os complexos QRS. O sinal resultante foi processado através de um filtro-padrão, como previamente descrito (Kiviniemi et al., 2007). Adicionalmente, os intervalos R-R passaram por uma edição manual e as áreas com batimentos ectópicos e artefatos foram removidas. Os seguimentos que continham mais que 10 % dos intervalos editados foram excluídos da análise.

Os intervalos R-R foram exportados para o programa *HRV Analysis*, cedido pelo grupo de Análises de Sinais Biológicos da Universidade de Kuopio (Gall et al., 2004; Pichon et al., 2005). Com esse programa, o cálculo da VFC foi feito no domínio do tempo e no domínio da frequência. No domínio do tempo foi avaliado o

índice rMSSD, que corresponde à raiz quadrada da somatória do quadrado das diferenças entre os intervalos R-R, dividido pelo número de intervalos R-R em um determinado tempo menos um, cuja equação pode ser vista abaixo (Marães et al., 2003).

FIGURA 2

$$\text{RMSSD} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (\text{RR}_i - \text{RR}_{i+1})^2}{N-1}}$$

Legenda: Fórmula para o cálculo do índice de rMSSD

No domínio da frequência foi utilizada a análise espectral pelo método não-paramétrico de Transformada Rápida de Fourier (FFT). O poder espectral foi determinado, de acordo com Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing Electrophysiology (Task Force, 1996), como: muito baixa frequência (MBF) de 0.01 a 0.04 hertz; baixa frequência (BF) de 0.04 a 0.15 hertz e alta frequência (AF) de 0.15 a 0.4 hertz. A razão BF/AF foi considerada como marcador do balanço simpato-vagal (Pagani et. al., 1986). Os valores para AF e BF foram dados em unidades absolutas (ms^2) e normalizadas (nu). Para a AF e BF, as unidades normalizadas são calculadas, como: $\text{AF} / (\text{poder total} - \text{MBF}) \times 100$ e $\text{BF} / (\text{poder total} - \text{MBF}) \times 100$

3.3.6 Avaliação dos fatores relacionados à Qualidade de Vida (FRQV):

Foi utilizado o Questionário de Qualidade de Vida específico para asma (Oliveira et al., 2005) que é composto por 4 domínios (limitação física, frequência e gravidade dos sintomas, limitação psicossocial e socioeconômico) O domínio limitação física contém 11 questões (3 pontos cada) somando um escore total de 33 pontos. Frequência e gravidade dos sintomas contém 2 questões (3 pontos cada) somando um escore total de 6 pontos. O domínio socioeconômico contém 11 questões (sim=1, às vezes=0.5, não=0) somando um escore total de 11. O domínio psicossocial contém 7 questões (sim=1, às vezes=0.5, não=0) somando um escore total de 7 pontos. Cada domínio foi convertido em porcentagem (de 0 a 100%) e escores menores representam uma melhor qualidade de vida.

3.3.7 Diário de Sintomas:

Os sintomas foram analisados por um diário previamente descrito (Robles, 2003; Gonçalves et al., 2008) que era preenchidos pelos pacientes e incluía perguntas acerca do surgimento de crises e sintomas (tosse, chiado, “falta de ar”, “acordar a noite” e uso de “bombinha”). Os dias livres de qualquer um dos sintomas foram avaliados ,somados e considerados mensalmente (30 dias antes do treinamento, no primeiro, segundo e terceiro mês de treinamento). Foi também utilizado um registro diário dos valores de PFE.

3.4 Análise Estatística

A normalidade dos testes foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram expressos em mediana (não paramétricos) e média (paramétrico) e 95% do intervalo de confiança (95%IC). Para a comparação dos dados iniciais e finais de todos os parâmetros avaliados foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) de dois fatores e o teste pós hoc de Student-Newman-Keuls. Para as correlações foram utilizados o teste de Pearson (dados paramétricos) e Spearman (dados não paramétrico) A comparação dos dados iniciais entre o GC e GT foi feita através do teste t (idade, IMC, medicação) e qui-quadrado (gênero). A comparação entre os pacientes asmáticos e sujeitos não-asmáticos para a VFC foi feita pelo teste de Mann-Whitney. O nível de significância foi ajustado para 5% ($p < 0,05$) para todos os testes. O programa Sigma Stat 3.5 foi utilizado para as análises estatísticas.

4. Resultados

Foram estudados 53 pacientes [34,7 anos (de 24 a 46 anos) respectivamente, média e IC5% a 95%]. Dez pacientes, 7 do GC e 3 do GT, desistiram de participar após o início do treinamento: 4 por razões de trabalho, 2 por problemas de saúde (1 ginecológico e 1 ortopédico) e 4 por questões familiares. Quarenta e três completaram o estudo (GC=20 e GT=23).

No início do treinamento, não foi observada diferença entre o GC e o GT com relação ao gênero, idade, índice de massa corpórea e dose de medicação de corticoesteróide (Tabela 1), bem como a capacidade aeróbica e função pulmonar (Tabela 3), FeNO (Figura 3) celularidade no escarro (Figura 4 e 5) e VFC (Tabela 7). Também foram semelhantes às características antropométricas dos indivíduos não asmáticos comparados aos pacientes asmáticos (Tabela 2; $p>0,05$).

Apesar de o estudo prever a não modificação dos medicamentos, 4 pacientes tiveram sua medicação de corticoesteróide reduzida por orientação médica (3 do GT e 1 do GC). A redução da dosagem de corticoesteróide ocorreu nas últimas 4 sessões do protocolo e foi, em média, de 270 mg/dia nos 3 pacientes do GT e 400mg/dia no paciente do GC, porém não houve diferença entre os grupos após o treinamento ($p>0,05$).

TABELA 1 – Caracterização antropométrica e dose de medicação de controle dos pacientes asmáticos antes do início do treinamento.

	Grupo Controle (n =20)	Grupo Treinado (n=23)	p-valor
Dados Antropométricos			
Gênero (F/M)*	15/5	20/3	0,71
Idade (anos) [†]	34,8 (23,0-47,0)	34,7 (23,7-46,0)	0,93
IMC (Kg/m ²) [†]	23,2 (18,9-29,0)	26,0 (17,6-29,5)	0,15
Medicação			
Budesonida (µg/dia) [†]	806,7 (400-1600)	746,7 (400-1200)	0,86

Legenda: Os dados estão expressos em média e intervalo de confiança (IC5% a 95%), exceto o gênero; IMC=índice de massa corpórea, F=feminino; M=masculino.*Teste qui-quadrado; [†]Teste t de Student

TABELA 2 – Avaliação Antropométrica de pacientes asmáticos e sujeitos não-asmáticos

	Pacientes asmáticos (n =43)	Indivíduos sem asma (n=20)	p-valor
Dados Antropométricos			
Gênero (F/M)*	35/8	15/0	0,10
Idade (anos) [†]	35,0 (23,6-46,4)	30,5 (21,0-45,8)	0,17
IMC (Kg/m ²) [†]	24,2 (20,9-29,0)	22,2 (17,0-27,1)	0,47

Legenda: Similar Tabela 1.

Efeito do treinamento na capacidade aeróbica máxima e função pulmonar

Após 3 meses, somente os pacientes do GT mostraram um aumento do $VO_2\text{max}$ tanto intra quanto inter-grupos (Tabela 2; $p < 0,05$). Não foi observada modificação da função pulmonar nos 2 grupos após o período de treinamento (Tabela 3).

TABELA 3 – Avaliação da função pulmonar e VO₂ máximo dos pacientes asmáticos antes e após do período de treinamento

	Grupo Controle (n=20)		Grupo Treinado (n=23)		p-valor
	Antes	Após	Antes	Após	
Função Pulmonar					
VEF ₁ L	2,5 (1,3-3,2)	2,4 (1,2-3,7)	2,2 (1,1-3,0)	2,3 (1,1-3,3)	0,71
% do predito	84,0 (35,5-113,5)	79,7 (31,6-115,3)	83,0 (39,8-103,3)	83,0 (39,02-102,1)	0,89
CVF L	3,5 (2,5-4,4)	3,4 (2,4-4,7)	3,1 (1,8-4,1)	3,2 (2,1-4,1)	0,86
% do predito	94,0 (67,0-124,5)	94,8 (59,7-120,7)	101,0 (56,8-114,5)	106,8 (68,4-117,7)	0,83
VEF ₁ /CVF	71,2 (45,0-93,0)	69,5 (42,7-91,9)	72,8 (55,5-91,0)	69,1 (44,5-90,0)	0,62
FEF _{25-75%} (L/s)	2,1 (0,4-3,9)	2,0 (0,4-4,1)	1,9 (0,5-3,9)	1,8 (0,3-3,1)	0,91
% do predito	57,9 (10,3-123,8)	54,8 (10,0-127,8)	58,7 (17,5-103,5)	54,9 (9,1-105,7)	0,89
Capacidade aeróbia máxima					
VO ₂ (% do predito)	81,2 (43,9-100,6)	85,0 (51,9-107,7)	80,8 (55,1-101,9)	93,0 (65,13-112,6)*	0,01

Legenda: Os dados estão expressos em média e intervalo de confiança (IC5%-95%); VEF₁=volume expiratório forçado no primeiro segundo; PEF=pico de fluxo expiratório; CVF= capacidade vital forçada; FEF= fluxo expiratório forçado. *p<0,05 quando comparado com o valor inicial (intra-grupo) e grupo controle (inter-grupos). (ANOVA dois fatores)

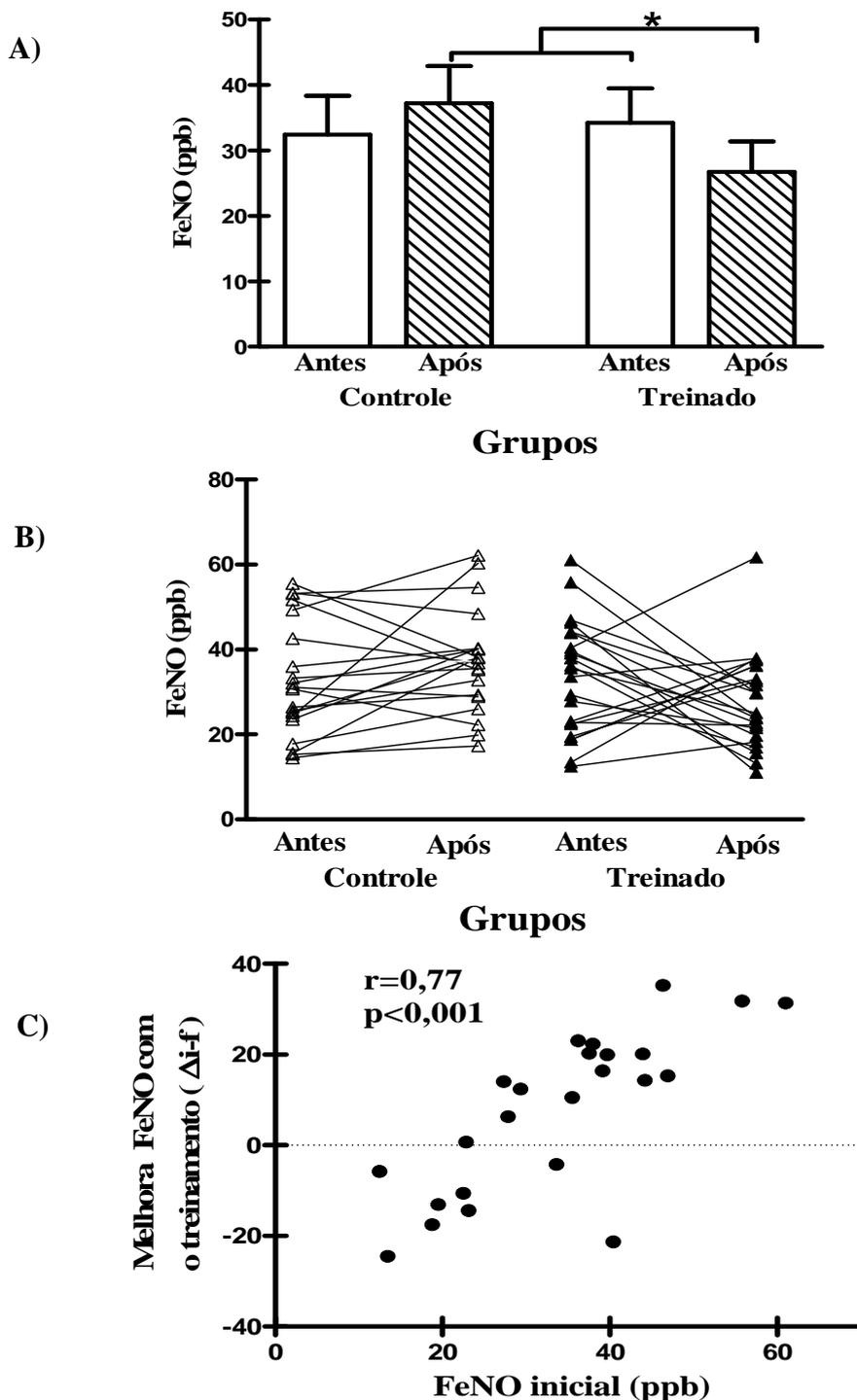
Efeito do treinamento na fração de óxido nítrico no ar exalado (FeNO):

Antes do treinamento, todos os pacientes apresentaram, em média, níveis de FeNO igual a 33,1ppb (95% IC de 14,4 a 56.3) e, desses, 56% (24/43; 11GC/13GT) apresentaram níveis de FeNO > 30ppb, considerado elevado, porém comum em pacientes asmáticos. Depois do treinamento, o GT apresentou uma diminuição nos níveis de FeNO quando comparado ao CG (Figura 3A; $p=0,009$) e só 36% dos pacientes (10/23) apresentaram níveis de FeNO > 30ppb. A queda de FeNO foi em média de 11ppb e 65% dos pacientes (15/23) do GT tiveram redução (Figura 3B). O GC não apresentou qualquer mudança depois do treinamento ($p>0,05$). Foi observada uma forte correlação positiva do valor inicial da FeNO com a sua melhora, ou seja, quanto maior os níveis iniciais de FeNO maior foi a redução ($r=0,77$, $p<0,001$; Figura 3C).

Efeito do treinamento físico na celularidade do escarro induzido:

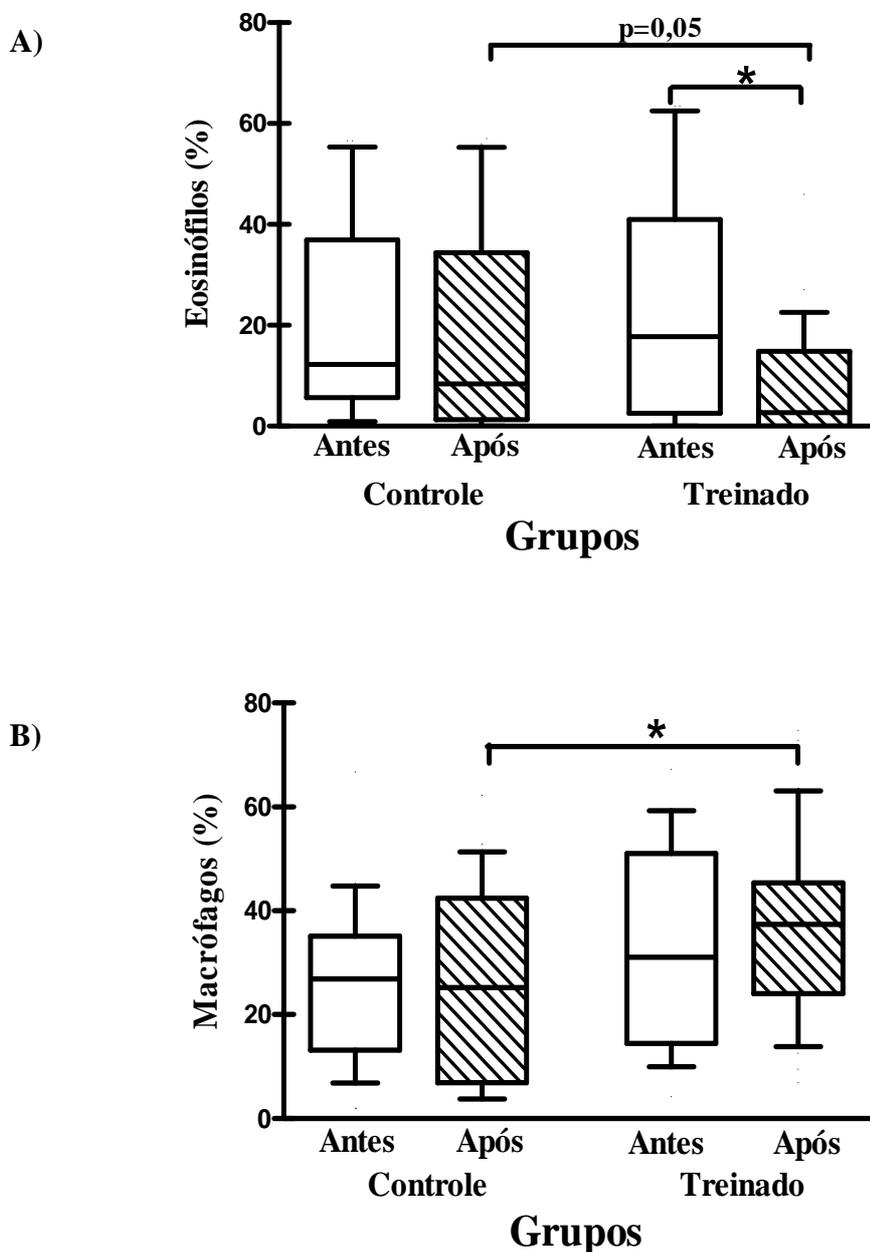
A contagem total e diferencial das células (eosinófilos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos) entre os pacientes dos 2 grupos foram similares antes do treinamento ($p>0,05$; Figura 4 e 5). Após o programa de treinamento físico, o GT apresentou uma queda dos eosinófilos comparado com os valores iniciais do GT (Figura 4A) e um aumento na porcentagem de macrófagos comparado com o GC (Figura 4B). A redução do número de eosinófilos ocorreu em 17 pacientes (74%) do GT (Figura 6B). Não foi observada mudança na contagem total de células (Figura 5A), dos neutrófilos (Figura 5B), linfócitos e células epiteliais em ambos os grupos ($p>0,05$). Foi observada uma forte correlação positiva do valor inicial do eosinófilo com a sua melhora, ou seja, quanto maior o valor inicial maior foi a queda do eosinófilo ($r=0,90$, $p<0,001$; Figura 6A).

FIGURA 3



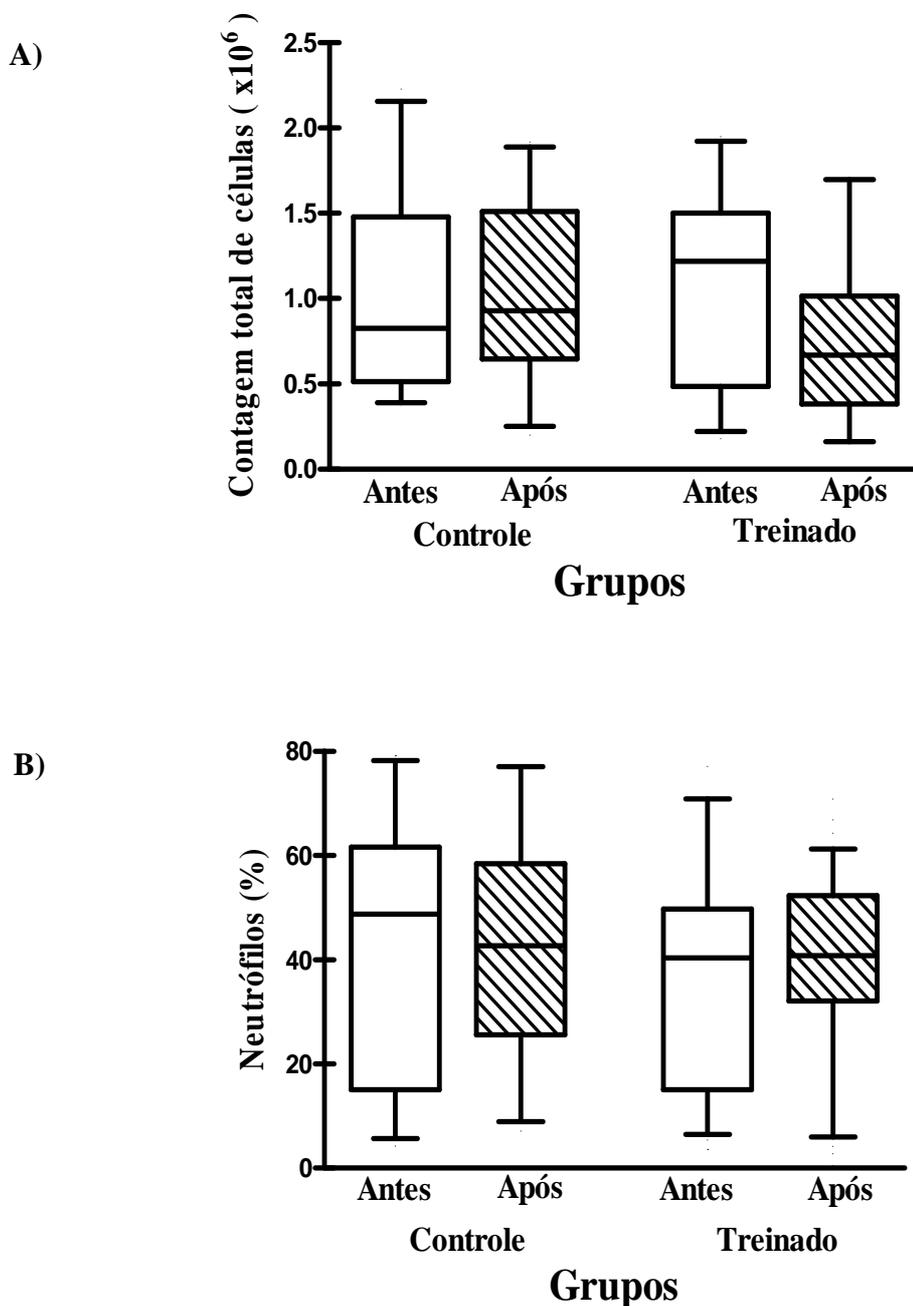
Legenda: Efeito do treinamento físico na fração de óxido nítrico exalado (FeNO) em pacientes asmáticos. (A) FeNO por grupo antes e após o treinamento (* $p<0,05$ ANOVA dois fatores); (B) FeNO avaliado individualmente; (C) Correlação do valor inicial de FeNO com a sua melhora ($\Delta i-f=$ inicial-final) no grupo treinado (teste de correlação de Pearson)

FIGURA 4



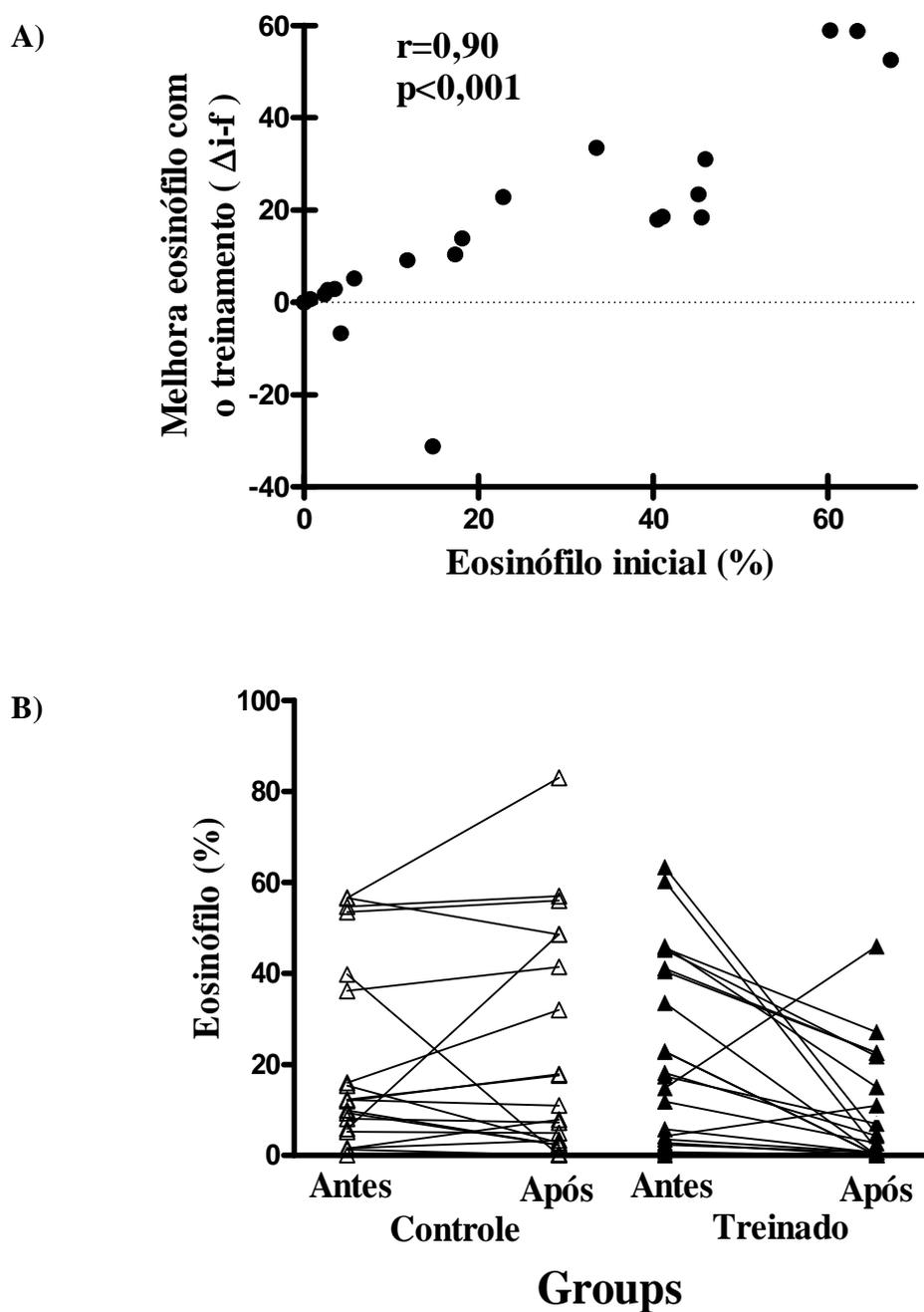
Legenda: *Box plot* do efeito do treinamento físico na celularidade do escarro induzido. Os valores estão apresentados como mediana (linha no meio do box), IC25%-75% (linhas superiores e inferiores do box) e IC10%-90% (traços superiores e inferiores do box); (A) Porcentagem de Eosinófilos; (B) Porcentagem de Macrófagos; * $p < 0,05$ ANOVA dois fatores.

FIGURA 5



Legenda: *Box plot* do efeito do treinamento físico na celularidade do escarro induzido. Os valores estão apresentados como mediana (linha no meio do box), IC25%-75% (linhas superiores e inferiores do box) e IC10%-90% (traços superiores e inferiores do box); (A) Contagem total de células; (B) Porcentagem de Neutrófilos; * $p < 0,05$ ANOVA dois fatores.

FIGURA 6



Legenda: Efeito do treinamento físico nos eosinófilos no escarro induzido. (A) Correlação do valor inicial de eosinófilo com a sua melhora ($\Delta i-f$ = inicial-final) no grupo treinado; (B) Valores individuais de eosinófilos nos grupos Controle e Treinado; * $p<0,05$ - Teste de Correlação de Spearman.

Efeito do treinamento na variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Antes do programa de treinamento, os pacientes asmáticos apresentavam maiores níveis de atividade parassimpática no repouso (antes do exercício) pelo aumento dos índices rMSSD e AFms² quando comparado aos indivíduos não asmáticos (Tabela 5; p<0,05). Além disso, no período de recuperação (pós-exercício) os pacientes asmáticos apresentaram um aumento das atividades simpática e parassimpática quantificadas, respectivamente, pelos índices BFms² e AFms², quando comparados ao grupo de indivíduos não asmáticos (Tabela 6; p<0,05). Os índices BFnu, AFnu e a relação BF/AF foram semelhantes entre os pacientes asmáticos e não-asmáticos.

Não foram observadas diferenças nos índices analisados da VFC no domínio da frequência (BF e AF em unidades normalizadas e relação BF/AF) e do tempo (rMSSD) entre o GC e GT antes ou após o período de treinamento (p>0,05) (Tabela 7).

TABELA 4: Variabilidade Frequência Cardíaca em decúbito dorsal (DD) entre asmáticos e não asmáticos antes do treinamento

	Pacientes asmáticos (n =43)	Indivíduos sem asma (n=20)	p-valor
Domínio do tempo			
rMSSD (ms ²)	52,0 (19,0-146,0)	37,5* (17,4-80,2)	0,02
Domínio da frequência			
BF (ms ²)	350,4 (73,2-2.355,2)	237,0 (100,0-1.284,0)	0,06
nu	38,9 (10,6-77,2)	43,4 (16,6-82,6)	0,65
AF (ms ²)	557,7 (48,3-3.761,3)	240,4* (52,7-1.039,5)	0,02
nu	61,1 (22,8-89,4)	56,6 (17,4-83,40)	0,65
BF/AF (ms ²)	0,6 (0,1-3,4)	0,8 (0,2-5,4)	0,65

Legenda: rMSSD=raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R normais sucessivos; AF=alta frequência; BF=baixa frequência; nu=unidade normalizada; ms=milissegundos. *p<0,05 quando comparado ao valor dos pacientes asmáticos (Mann-Whitney teste)

TABELA 5: Variabilidade Frequência Cardíaca em recuperação pós-exercício (Rec.) entre asmáticos e não asmáticos antes do treinamento.

	Grupo Asma (n =43)	Grupo não asmático (n=20)	p-valor
Domínio do tempo			
rMSSD (ms ²)	20,9 (6,5-53,3)	15,3 (10,7-42,2)	0,07
Domínio da frequência			
BF (ms ²)	277,8 (43,8-1081,9)	139,3* (44,3-544,2)	0,04
nu	77,4 (34,8-93,5)	78,6 (36,7-96,5)	0,36
AF (ms ²)	105,7 (6,0-888,6)	36,2* (7,9-215,2)	0,01
nu	22,6 (6,5-65,2)	21,4 (3,5-63,3)	0,36
BF/AF (ms ²)	3,4 (0,5-14,3)	3,7 (0,6-35,1)	0,36

Legenda: Similar a Tabela 5.

TABELA 6– VFC dos pacientes asmáticos em repouso (decúbito dorsal) e recuperação pós-exercício antes e após o treinamento.

	Grupo Controle (n=20)		Grupo Treinado (n=23)		p- valor
	Antes	Após	Antes	Após	
Decúbito Dorsal					
rMSSD	54,2 (22,0-146,9)	52,9 (24,0-161,0)	47,2 (16,8-152,8)	50,4 (17,9-106,6)	0,58
BF (ms ²)	304,3 (105,2-1330,4)	398,6 (84,9-2240,6)	504,9 (66,2-2656,4)	469,7 (106,2-1337,3)	0,96
nu	31,0 (10,5-72,3)	37,9 (19,0-60,1)	52,2 (13,7-79,2)	49,1 (16,1-78,3)	0,50
AF (ms ²)	541,1 (74,0-3914,0)	518,0 (144,5-4097,2)	562,5 (33,1-3504,1)	546,8 (79,7-2387,1)	0,86
nu	69,0 (27,7-89,5)	62,1 (39,9-81,0)	47,8 (20,8-86,3)	50,9 (21,7-83,9)	0,80
BF/AF (ms ²)	0,4 (0,1-2,6)	0,6 (0,2-1,6)	1,1 (0,2-3,8)	1,0 (0,2-4,6)	0,96
Recuperação pós-exercício					
rMSSD	23,3 (6,3-52,1)	23,6 (7,6-41,1)	17,1 (9,1-55,0)	18,0 (11,5-48,8)	0,84
BF (ms ²)	309,1 (55,6-1095,2)	330,2 (32,3-1211,8)	235,6 (37,3-1268,6)	174,9 (58,6-1399,0)	0,96
nu	79,5 (42,1-90,0)	76,8 (50,0-91,8)	74,4 (33,3-94,1)	77,3 (47,2-91,2)	0,54
AF (ms ²)	111,9 (7,6-922,5)	97,9 (7,6-516,7)	48,6 (5,8-667,9)	69,8 (13,9-476,5)	0,89
nu	20,5 (10,0-57,9)	23,2 (8,2-50,0)	25,6 (5,9-66,7)	22,7 (8,8-52,8)	0,95
BF/AF (ms ²)	3,9 (0,8-10,5)	3,3 (1,0-11,2)	2,9 (0,5-16,8)	3,4 (0,9-11,0)	0,89

Legenda: Similar a Tabela 5; (ANOVA dois fatores).

Efeito do treinamento nos fatores relacionados à qualidade de vida (FRQV)

Verificou-se que, após o treinamento, os pacientes do GT apresentaram melhora dos domínios limitação física, frequência de sintomas e psicossocial bem como do escore total de qualidade de vida ($p < 0,01$), porém não foi observada alteração no domínio socioeconômico (Tabela 4). Os pacientes do GC não apresentaram mudanças em nenhum domínio e nem na pontuação total do questionário. Oitenta e três por cento dos pacientes do GT apresentaram uma redução na pontuação (melhora da qualidade de vida) no escore total dos FRQV superior a 15%.

Efeito do treinamento na frequência de sintomas de asma:

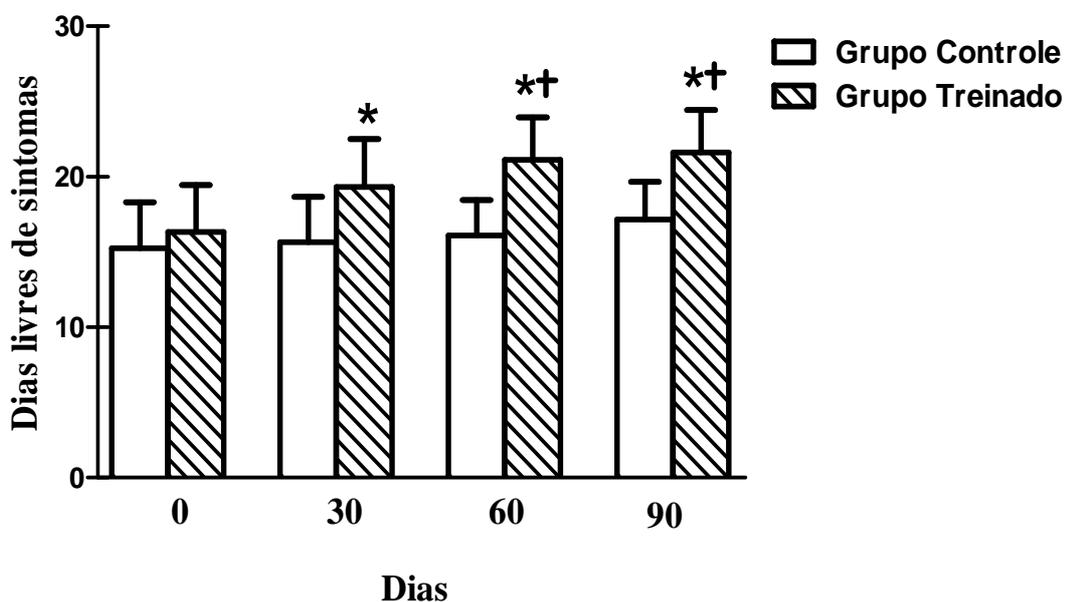
A frequência de sintomas dos pacientes foi avaliada por meio de registro em diário e reportada pela somatória mensal dos dias livres de sintomas de asma. A sintomatologia antes do estudo foi avaliada por um período de 30 dias e verificou-se que, antes do treinamento, os pacientes do GC e GT apresentaram, em média, 14 dias livres de sintomas ao mês [respectivamente, 14 dias/mês (95% IC de 7,1 a 27,3) e 13 dias/mês (95% IC de 6,0 a 24,0) (Figura 7). Após 30 dias de treinamento físico, os pacientes do GT apresentaram um aumento do número de dias livres de sintomas que permaneceu nestes níveis após 60 e 90 dias do treinamento ($p < 0,05$) (Figura 7). Por outro lado, não foi observada alteração do número de dias livres de sintomas no GC durante todo o estudo.

TABELA 7 – Avaliação dos fatores relacionados à qualidade de vida (FRQV) dos pacientes antes e após o período de treinamento

Domínios FRQV	Grupo Controle (n=20)		Grupo Treinado (n=23)		p-valor
	Antes	Após	Antes	Após	
Limitação Física	57,0 (32,4-85,2)	60,0 (37,8-88,9)	53,4 (37,4-89,2)	34,4* (12,9-70,5)	<0.001
Frequência de Sintomas	66,7 (30,4-83,3)	50,0 (37,5-83,3)	66,7 (35,8-89,2)	41,7* (19,2-66,7)	<0.001
Socioeconômico	63,6 (27,3-85,9)	63,6 (22,7-90,9)	63,6 (24,1-90,9)	45,5 (5,9-90,9)	>0.05
Psicossocial	42,9 (14,3-85,7)	50,0 (14,3-85,7)	42,9 (9,3-100,0)	28,6* (0,0-71,4)	0.009
FRQV Total	61,0 (28,7-76,4)	58,8 (34,2-78,4)	56,9 (29,0-80,7)	38,8* (16,8-63,9)	<0.001

Legenda: Os valores estão apresentados como média e intervalo de confiança (IC5%-95%). *p<0,05 quando comparado com o valor inicial (intra-grupo) e grupo controle (inter-grupos). ANOVA de dois fatores

FIGURA 7



Legenda: Efeito do treinamento físico nos dias livres de sintomas de asma. Valores estão expressos média e 95% intervalo de confiança. 0 dias= um mês antes do treinamento; 30 dias= primeiro mês de treinamento; 60 dias, segundo mês de treinamento; 90 dias= terceiro mês de treinamento.* $p < 0.05$ quando comparado com o valor inicial do Grupo Treinado (One way medidas repetidas ANOVA test); † $p < 0.05$ quando comparado com o Grupo Controle (Teste t de Student) .

5. Discussão

O presente estudo mostra que adultos com asma persistente moderada ou grave submetidos a um programa de condicionamento físico aeróbio apresentam redução da inflamação pulmonar que não está associada à alteração do sistema nervoso autônomo. Além disso, verificou-se que o treinamento físico aumenta a capacidade aeróbia, reduz os sintomas de asma e melhora os fatores relacionados à qualidade de vida. Esses resultados sugerem que a melhora da capacidade física de pacientes asmáticos pode ter um efeito anti-inflamatório e ser relevante para o manejo clínico desses pacientes.

Condicionamento físico na asma

A atividade física regular pode melhorar a capacidade aeróbia, a composição corpórea, a flexibilidade e a força muscular em pacientes asmáticos (Ludwick et al., 1986; Freeman et al., 1989; Ram et al., 2009). Uma revisão sistemática recente mostrou que o treinamento físico em indivíduos asmáticos aumenta a capacidade aeróbia máxima, em média, 5,5 mL O_2 /kg/min (95% IC de 4,2 a 6,6 mL O_2 /kg/min) (Ram et al., 2009). Os nossos resultados subsidiam esses dados visto que os pacientes no presente estudo apresentaram um aumento, em média, de 4,5 mL O_2 /kg/min (de 1,3 a 9,9 mL O_2 /kg/min). Além disso, esses resultados reforçam um estudo recente do nosso grupo que verificou um aumento de 5,4 mL O_2 /kg/min na capacidade aeróbica máxima de pacientes asmáticos submetidos ao treinamento físico (Gonçalves et al., 2008).

O ganho levemente inferior na capacidade aeróbia máxima verificada no nosso estudo pode ser decorrente do melhor condicionamento físico inicial dos nossos pacientes, quando comparado àqueles analisados por Gonçalves e colaboradores

(2008) (respectivamente, 26,1 vs. 19,8 mL O_2 /kg/min) já que a melhora da capacidade aeróbia máxima está inversamente relacionada com o nível de condicionamento inicial (Neder et al 1999).

Existe um consenso de que o programa de reabilitação pulmonar deve ser realizado, pelo menos, 3 vezes por semana (ATS, 1999). Os nossos resultados sugerem que um programa realizado 2 vezes semanais também pode produzir uma melhora do condicionamento físico nos índices aeróbios máximos para pacientes asmáticos.

Efeito do treinamento físico na inflamação pulmonar

O nosso estudo mostrou, pela primeira vez, que o treinamento aeróbico reduz os níveis da FeNO e do número percentual de eosinófilos na celularidade do escarro induzido. Esses resultados são relevantes quando se verifica que não houve modificação do número de eosinófilos no grupo controle e que a maioria dos pacientes dos dois grupos manteve as doses de medicação corticóide ao longo do estudo, exceto 4 pacientes do GT (26%) e 1 do GC (6,6%), sugerindo que esse efeito deve ter sido específico do treinamento físico descartando a influência da medicação. Cabe ressaltar que a medicação de todos os 5 pacientes foi reduzida, o que reforça ainda mais os nossos resultados.

Além da redução de eosinófilos no escarro, nós também verificamos um aumento na porcentagem dos macrófagos. Cabe lembrar que os macrófagos são a grande maioria das células residentes nas vias aéreas que podem aumentar ou diminuir dependendo do estímulo. É possível que o aumento do número de macrófagos verificado no escarro induzido possa ser decorrente de uma menor

inflamação e de um “retorno” da celularidade a valores mais próximos do que é considerado normal, onde os macrófagos representam mais de 85% das células residentes pulmonares (Calich, 2008).

Embora de maneira especulativa, sugerimos que o treinamento físico reduziu a inflamação pulmonar, uma vez que a redução da FeNO associada a diminuição do número de eosinófilos no escarro são bons indicadores da redução dessa inflamação (Menzies et al., 2006). Além disso, os nossos resultados são subsidiados por estudos em modelos experimentais de asma que verificaram um efeito anti-inflamatório do exercício nas vias aéreas, com redução da celularidade pulmonar e de citocinas pró-inflamatórias (IL-4, IL-5 e IL-13) (Pastva et al., 2004; Vieira et al., 2007; Silva et al., 2009). Cabe destacar que estes estudos justificam seus resultados pelo aumento das citocinas antiinflamatória (IL10 e IL-1ra) (Vieira et al., 2007; Silva et al., 2009) e/ou da expressão de receptores para glicocorticóides (Pastva et al., 2005)

Atualmente é reconhecido que o exercício físico tem um função imunorreguladora importante e que o treinamento físico de intensidade moderada é capaz de reduzir a inflamação sistêmica (Gleesson et al., 2007; Mathur e Pedersen 2008). A atividade física regular parece induzir o aumento dos níveis sistêmicos de citocinas com propriedades antiinflamatórias (Petersen e Pedersen, 2005; Pedersen, 2007) e a musculatura esquelética foi, recentemente, identificada como um órgão endócrino que produz e libera tais citocinas (Pedersen et al., 2003; Febbraio e Pedersen, 2005). Adicionalmente, o exercício resulta em uma expressão diminuída do receptor *Toll-like* nos monócitos, que sugere o envolvimento do exercício na modulação inata da inflamação do organismo (Gleesson et al., 2006). A liberação de

outros mediadores imunorreguladores pelo exercício tais como epinefrina, cortisol, hormônio de crescimento e prolactina também podem explicar esse efeito anti-inflamatório (Niemen 2003). De acordo com Handschin et al., (2008), o efeito anti-inflamatório do treinamento físico pode ter relevância terapêutica em muitas doenças crônicas.

Por outro lado, dados recentes da literatura, mostraram que crianças asmáticas submetidas a um treinamento físico apresentaram uma redução apenas nos níveis de imunoglobulina E enquanto os níveis de FeNO, eosinófilo sanguíneo, proteína catiônica de eosinófilo e proteína C-Reativa não alteraram (Moreira et al., 2008). Bonsignore et al (2008) também não observaram redução na FeNO em crianças asmáticas persistente leve após treinamento físico. É possível que a discrepância verificada entre os nossos dados e aqueles obtidos previamente na literatura possa ser explicada pelo fato de que a eosinofilia no estudo de Moreira e colaboradores (2008) foi avaliada no sangue, o que é sabidamente um método menos acurado que o escarro induzido para avaliar a inflamação pulmonar (Pizzichini et al., 1997). Outro fator que dificulta a comparação é que o estudo de Bonsignore e colaboradores (2008) não avaliou os níveis de eosinófilos e foi realizado em pacientes com asma persistente leve. Por último, deve-se considerar que tanto Moreira et al. (2008) quanto Bonsignore et al. (2008) realizaram seus estudos em crianças asmáticas.

Interessantemente, observamos que os pacientes que tinham maiores concentrações de FeNO e porcentagem de eosinófilos foram os que apresentaram melhor resposta ao treinamento físico (Figura 3C e 6A), o que também ocorre com o uso de corticoesteróide (Szeffler et al., 2002 e 205). A associação dessas evidências

pode sugerir que o treinamento físico tenha maiores benefícios na redução da inflamação pulmonar em pacientes com asma mais grave e talvez um programa de treinamento físico seja mais indicado para esses pacientes.

Vistos nossos resultados conjuntamente com estudos em modelos experimentais de asma que verificaram redução da inflamação pulmonar alérgica crônica após o treinamento físico (Pastva et al., 2005; Vieira et al., 2007; Silva et al., 2009) e com estudos que sugerem que o exercício modula a resposta imune (Handschin et al., 2008), podemos sugerir que o treinamento aeróbio realizado de maneira regular pode reduzir a inflamação das vias aéreas em pacientes asmáticos. Entretanto, é importante ressaltar que o treinamento físico não substitui, de forma alguma, o tratamento clínico-medicamentoso e que os nossos pacientes estavam clinicamente controlados.

Efeito do treinamento físico sobre a modulação autonômica

Antes do programa de treinamento, os pacientes asmáticos apresentavam um aumento da atividade parassimpática (Tabela 5 e 6) quando comparado com o grupo não-asmático o que estão de acordo com estudos prévios da literatura (Barnes et al., 1981; Warren et al., 1982; Tokuyama et al 1985; Inman et al., 1990; Shah et al, 1990; Garrard et al, 1992; Fujii et al., 2000). Lewis (2006) sugere que esse aumento pode ocorrer devido a um estágio avançado da doença ou devido ao uso prolongado de medicação β -agonista em adultos asmáticos

O treinamento físico não modificou o comportamento do SNA nos pacientes asmáticos após o programa de reabilitação pulmonar. Esse resultado pode ser explicado pelo fato do programa de exercícios realizado pelos nossos pacientes ser,

talvez, aquém do necessário para promover tal mudança (12 semanas com 2 sessões semanais). Nesse sentido, Sandercock et al (2005) mostraram que, apesar dos treinamentos de curta duração (≤ 12 semanas) poderem promover alterações da resposta autonômica, os programas com duração superior a 12 semanas desencadeiam uma resposta mais consistente. Além disso, os estudos inclusos na meta-análise de Sandercock et al, (2005) foram, em sua maioria, realizados 3 ou mais sessões semanais. No entanto, um estudo recente em pacientes com DPOC, mostrou mudanças importantes na VFC mesmo após um programa de treinamento aeróbio com volume de exercício inferior ao do nosso estudo (intensidade de 70% do $VO_2\text{max}$ por 30min, durante 6 semanas, 3 vezes semanais) (Borghi-Silva et al., 2009).

Outra possível explicação para os nossos achados é o fato dos pacientes asmáticos apresentarem uma atividade vagal aumentada (Barnes et al., 1981; Warren et al., 1982; Tokuyama et al 1985; Inman et al., 1990; Shah et al, 1990; Garrard et al, 1992; Fujii et al., 2000), o que poderia reduzir o efeito do treinamento físico sobre o SNA. Sendo assim, a resposta ao treinamento físico que se caracteriza por um aumento da atividade parassimpática e/ou redução da atividade simpática (Task force, 1996; Sandercock et al., 2005) poderia ser em menor grau e dependeria de um maior volume de treinamento. Além disso, também há evidências de que o treinamento físico reduz a modulação parassimpática em sujeitos saudáveis que apresentam altos níveis de atividade vagal (Leicht et al., (2003) o que também poderia ocorrer de maneira similar nos pacientes asmáticos. Em vista disso, compreendemos que há necessidade de outros estudos utilizando um maior volume

de treinamento para melhor compreensão do efeito de um programa de exercício aeróbio na modulação autonômica de pacientes asmáticos.

Efeito do treinamento físico no manejo clínico e aspectos psicossociais da asma

Existem poucos estudos controlados e aleatorizados avaliando o efeito do exercício físico na frequência dos sintomas de asma (Sly 1972; Basaran et al., 2006; Gonçalves et al., 2008), o que faz com que esse efeito permaneça pouco conhecido (Ram et al., 2009). O presente estudo mostrou que indivíduos submetidos a um programa de treinamento aeróbico apresentaram uma diminuição importante na frequência de sintomas de asma (aumento em dias livres de sintoma). A redução dos sintomas ocorreu logo no primeiro mês e foi mantida durante todo o treinamento, o que indica que a melhora clínica pode ser observada em um curto espaço de tempo. Um estudo epidemiológico do tipo transversal mostrou que a atividade física regular está associada a um menor risco de exacerbação em mulheres asmáticas (Garcia-Aymerich et al., 2009) o que reforça os nossos resultados e sugere a necessidade do paciente asmático se manter fisicamente ativo.

Embora o nosso estudo não tenha sido desenhado para responder aos mecanismos da melhora desencadeada pelo exercício, podemos sugerir que a redução dos sintomas possa ser explicada pela atenuação da inflamação da via aérea e também por uma redução da ventilação minuto durante o exercício leve e moderado, o que reduziria a probabilidade de provocar broncoespasmo induzido pelo exercício (Clark e Cochrane, 1999). Entretanto, outros mecanismos como a redução da falta de ar devido ao fortalecimento dos músculos respiratórios (Ram et al., 2009) e diminuição da hiper-responsividade brônquica (Shabaan, et al 2007) também devem

ser considerados.

Os pacientes asmáticos são incomodados pelos sintomas de asma que exercem um efeito negativo sobre os fatores relacionados à qualidade de vida. Adicionalmente, à constante expectativa do paciente em vivenciar crises, prejudica o sono e dificulta a participação em atividades em grupo e de vida diária (Juniper, 1999; Gibson, 1995; Adams et al., 2004). Alguns estudos sugerem que os FRQV devem ser avaliados conjuntamente com a avaliação clínica em pacientes asmáticos e que os planos de tratamento devem procurar alternativas para melhorar esse aspecto nos pacientes (Ford, 2006). Como previamente mencionado, os poucos estudos que avaliaram o efeito de um programa de condicionamento físico nos FRQV de pacientes asmáticos apresentam erros metodológicos e isso sugere a necessidade de mais trabalhos sobre o assunto (Ram et al., 2009).

Gonçalves (2008) e Cambach et al. (1997) foram os únicos a avaliarem o efeito do treinamento físico nos FRQV em adultos com asma persistente e, de maneira geral, eles mostraram uma melhora desencadeada pelo exercício. É difícil comparar os nossos resultados com aqueles obtidos por Cambach et al. (1997) porque foram utilizadas ferramentas distintas para avaliar os FRQV. Apesar disso, acreditamos que existe uma concordância entre esses estudos, porque observamos uma melhora nos domínios limitação física e socioeconômico que poderia ser comparado aos domínios fadiga e independência do questionário de Cambach et al. (1997). A comparação com os dados obtidos por Gonçalves (2008) é facilitada porque foi utilizada a mesma ferramenta e ambos verificaram uma melhora similar tanto para os domínios quanto para a qualidade de vida total.

Vários estudos descreveram associações entre os domínios dos FRQV e as medidas subjetivas de gravidade da asma (diário de sintomas e uso de β -agonista) (Osman,2000; Baiardini et al., 2006). Em vista disso, é possível sugerir que a melhora dos sintomas de asma observada em nosso estudo possa reduzir a limitação dos pacientes nas atividades diárias (p.ex. nos esportes, no trabalho e no lazer), melhorar sua vida social e conseqüentemente ter um forte impacto positivo sobre a qualidade de vida.

Este estudo, obviamente, apresenta limitações. Compreendemos que uma possível limitação foi a escolha do escarro induzido associado ao FeNO para avaliar a inflamação pulmonar. Nesse sentido, ainda não existe um marcador definitivo para avaliar a inflamação pulmonar e alguns autores sugerem que o FeNO e o escarro induzido não expressam a inflamação pulmonar porque a celularidade das vias aéreas obstruídas não é considerada (Spanevello et al., 1997). Por outro lado, um maior numero de pesquisadores sugerem o uso desses marcadores para avaliar a inflamação das vias aéreas e facilitar o diagnóstico da asma (Smith et al, 2004, Fortuna et al, 2007), controlar a resposta a medicamentos anti-inflamatório (Jayaram et al, 2006; Pijnenburg et al., 2005a), verificar a adesão à terapia (Beck-Ripp et al, 2002) ou predizer exacerbações nesses pacientes (Petsky et al 2007; Harkins et al, 2004; Pijnenburg et al., 2005). Sendo assim, apesar de algumas limitações, entendemos que o FeNO e o escarro são ferramentas com uso amplamente difundidos na pesquisa clinica. Outra possível limitação do nosso estudo é o fato de o mesmo investigador ter realizado o treinamento dos pacientes e a maioria da coleta de dados. Entretanto, ressaltamos que a análise da FeNO e celularidade do escarro foi realizada de maneira cega por outro investigador e os questionários foram auto-aplicados.

6. Conclusões

Os resultados do presente estudo sugerem que o aumento do condicionamento físico pode ter um papel importante no controle clínica de pacientes com asma persistente moderada ou grave promovendo a melhora da qualidade de vida, redução de sintomas e da inflamação pulmonar. Por outro lado, o condicionamento físico não exerceu influência sobre a resposta autonômica destes pacientes asmáticos.

7. Referências

Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Daly A, Tursan d'Espaignet E, Dal Grande E, Ruffin RE. Psychological factors and asthma quality of life: a population based study. *Thorax*. 2004;59(11):930-5.

American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;52(3):1107-36.

ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-30.

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

Baker F. Exercise in treatment of asthma. *Arch Phys Med Rehabil*. 1951;32(1):30-3.

Barnes PJ, Brown MJ, Silverman M, Dollery CT. Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation induced asthma. *Thorax*. 1981;36(6):435-40.

Barnes PJ. Neural mechanisms in asthma. *Br Med Bull*. 1992; 48(1):149-68.

Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaouglu G, Bingol-Karakoç G, Ufuk-Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med*. 2006;38(2):130-5.

Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Koring C, Pasqualoni B, Bufler P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J*. 2002;19(6):1015-9.

Bonsignore MR, La Grutta S, Cibella F, Scichilone N, Cuttitta G, Interrante A, Marchese M, Veca M, Virzi' M, Bonanno A, Profita M, Morici G. Effects of exercise

training and montelukast in children with mild asthma. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(3):405-12.

Borghi-Silva A, Arena R, Castello V, Simões RP, Martins LE, Catai AM, Costa D. Aerobic exercise training improves autonomic nervous control in patients with COPD. *Respir Med.* 2009;103(10):1503-10.

Brown HM. Treatment of chronic asthma with prednisolone; Significance of eosinophils in sputum. *Lancet.* 1958;2(7059):1245-7.

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

Calich VLG, Vaz CAC. *Imunologia.* 2^a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2008.

Cambach W, Chadwick-Straver RV, Wagenaar RC, van Keimpema AR, Kemper HC. The effects of a community-based pulmonary rehabilitation programme on exercise tolerance and quality of life: a randomized controlled trial. *Eur Respir J.* 1997;10(1):104-13.

Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest.* 2000;117(1):205-25.

Catai AM, Chacon-Mikahil MP, Martinelli FS, Forti VA, Silva E, Golfetti R, Martins LE, Szrajter JS, Wanderley JS, Lima-Filho EC, Milan LA, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo-Junior L. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(6):741-52.

Chatkin, JM. *Magnitude e tendências da mortalidade por asma no Rio Grande do Sul (1970-1992)* [tese]. Porto Alegre: Universidade do Rio Grande do Sul; 1994.

Clark C, Cochrane LM. Assessment of work performance in asthma for determination of cardiorespiratory fitness and training capacity. *Thorax*. 1988;43(10):745-9.

Clark CJ, Cochrane LM. Physical activity and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 1999;5(1):68-75.

Cooper DM, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Aerobic parameters of exercise as a function of body size during growth in children. *J Appl Physiol*. 1984;56(3):628-34.

Corbo GM, Forastiere F, De Sario M, Brunetti L, Bonci E, Bugiani M, Chellini E, La Grutta S, Migliore E, Pistelli R, Rusconi F, Russo A, Simoni M, Talassi F, Galassi C; Sidria-2, Collaborative Group. Wheeze and asthma in children: associations with body mass index, sports, television viewing, and diet. *Epidemiology*. 2008;19(5):747-55.

Costa, Maria Do Rosário da Silva Ramos . Asma:Estratégias no tratamento de Manutenção: Educação e Inaloterapia. In: Mario Terra Filho;Ana Luisa Godoy Fernandes;Roberto Stirbulov. (Org.). *Pneumologia Atualização e Reciclagem*. São Paulo: Vivali Editora, 2001, v. IV, p. 01-09.

De Oliveira MA, Barbiere A, Santos LA, Faresin SM, Fernandes AL. Validation of a simplified quality-of-life questionnaire for socioeconomically deprived asthma patients.

Disabella V, Sherman C. Exercise for asthma patients. *Phys Sports Med.* 1998;26(6):75-85.

Emtner M, Herala M, Stalenheim G. High-intensity physical training in adults with asthma. A 10-week rehabilitation program. *Chest.* 1996;109(2):323-30.

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;139:1481-6.

Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev.* 2005;33(3):114-9.

Fein BT, Cox EP, Green LH. Respiratory and physical exercise in treatment of bronchial asthma. *Ann. Allergy.* 1953;11(3):275-87.

Fein BT, Cox EP. Technique of respiratory and physical exercise in treatment of bronchial asthma. *Ann. Allergy.* 1955;13(4):377-84.

Ford ES, Mannino DM, Homa DM, Gwynn C, Redd SC, Moriarty DG, Mokdad AH. Self-reported asthma and health-related quality of life: findings from the behavioral risk factor surveillance system. *Chest.* 2003;123(1):119-27.

Fortuna AM, Feixas T, González M, Casan P. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: Exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. *Respir Med.* 2007;101(11):2416-21.

Freeman W, Nute MG, Williams C. The effect of endurance running training on asthmatic adults. *Br J Sport Med.* 1989; 23(2):115-22.

Fujii H, Fukutomi O, Inoue R, Shinoda S, Okamoto H, Teramoto T, Kondo N, Wada H, Saito K, Matsuoka T, Seishima M. Autonomic regulation after exercise evidenced by spectral analysis of heart rate variability in asthmatic children, *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(3):233-7.

Gall B, Parkhouse W, Goodman D. Heart Rate Variability of Recently Concussed Athletes at Rest and Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(8):1269-74.

Gamelin FX, Berthoins S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887-93.

Garcia-Aymerich J, Varraso R, Antó JM, Camargo CA Jr. Prospective Study of Physical Activity and Risk of Asthma Exacerbations in Older Women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(11):999-1003.

Garrard CS, Seidler A, McKibben A, McAlpine LE, Gordon D. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. *Clin Auton Res.* 1992;2(2):105-11.

Gibson PG, Henry RL, Vimpani GV, Halliday J. Asthma knowledge, attitudes, and quality of life in adolescents. *Arch Dis Child.* 1995;73(4):321-6.

Gibson PG, Wong BJ, Hepperle MJ, Kline PA, Girgis-Gabardo A, Guyatt G, Dolovich J, Denburg JA, Ramsdale EH, Hargreave FE. A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy.* 1992;22(5):525-32.

GINA – Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *National Institutes of health / National Heart, Lung and Blood Institut of Health*, Bethesda. 2008.

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

Gleeson M, Nieman DC, Pedersen BK. Exercise, nutrition and immune function. *J Sports Sci.* 2004;22(1):115-25.

Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol.* 2007;103(2):693-9.

Gonçalves RC, Nunes MDPT, Cukier A, Stelmach, R, Martins MA, Carvalho CRF et al. Efeito de um programa de condicionamento físico aeróbico nos aspectos psicossociais, na qualidade de vida, nos sintomas e no óxido nítrico exalado de portadores de asma persistente moderado ou grave. *Rev Bras Fisioter.* 2008;12;127-35.

Guidelines for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol.* 1986;8(3):725-38.

Gutin B, Barbeau P, Litaker MS, Ferguson M, Owens S. Heart rate variability in obese children: relation to total body and visceral adiposity, and changes with physical training and detraining. *Obes Res.* 2000 Jan;8(1):12-9.

Hadjikoumi I, Hassan A, Milner AD. Exhaled nitric oxide measurements in childhood asthma: comparison of two sampling techniques. *Pediatric Research.* 2002;52(5):745-9.

Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008;454(7203):463-9.

Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma*. 2004;41(4):471-6.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.

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

Inman MD, Watson RM, Killian KJ, O'Byrne PM. Methacholine airway responsiveness decreases during exercise in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(6):1414-7.

J Asthma. 2005;42(1):41-4.

Jardim RJ, Mayer AF, Cardoso F, Cavalheiro L, Velloso M. Reabilitação pulmonar. In: Tarantino AB. *Doenças Pulmonares*. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. 524-35.

Jarri T. Asthma, asthma medication and autonomic nervous system dysfunction. *Clin Physiol*. 2001;21(2):260-9.

Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemièrre C, Pizzichini E, Cartier A, Hussack P, Goldsmith CH, Laviolette M, Parameswaran K, Hargreave FE. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006;27(3):483-94.

Jordan D. Central nervous pathways and control of the airways. *Respir Physiol*. 2001;125(1-2):67-81.

Juniper EF. Health-related quality of life in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5(2):105-10.

Kalpaklioglu AF, Baççioglu A. Evaluation of Quality of Life: Impact of Allergic Rhinitis on Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(3):168-73.

Kingsley M, Lewis MJ, Marson RE. Comparison of Polar 810s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int J Sports Med.* 2005;26(1):39-44.

Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kinnunen H, Tulppo PM. Endurance training guided individually by daily heart rate variability measurements. *Eur J Appl Physiol.* 2007;101(6):743-51.

Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows, B. Changes in the normal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(6):725-34.

Leicht AS, Allen GD, Hoey AJ. Influence of age and moderate-intensity exercise training on heart rate variability in young and mature adults. *Can J Appl Physiol.* 2003;28(3):446-61.

Lewis MJ, Short AL, Lewis KE. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma. *Respir Med.* 2006;100(10):1688-705.

Livingstone JL, Gillespie M. Value of breathing exercises in asthma. *Lancet.* 2:705, 1935.

Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):928-34.

Lucini D, Milani RV, Costantino G, Lavie CJ, Porta A, Pagani M. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2002;143(6):977-83.

Ludwick SK, Jones JW, Jones TK, Fukuhara JT, Strunk RC. Normalization of cardiopulmonary endurance in severely asthmatic children after bicycle ergometry therapy. *J Pediatr.* 1986;109(3):446-51.

Marães VRFS Teixeira, LCA, Milan LA, Catai AM, Oliveira L, Gallo Junior L, et al. Determinação e validação do limiar de anaerobiose a partir de métodos de análise da frequência cardíaca e de sua variabilidade. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo.* 2003;13:1-16.

Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:109502. Epub 2009 Jan 11.

Mehta S, Lilly CM, Rollenhagen JE, Haley KJ, Asano K, Drazen JM. Acute and chronic effects of allergic airway inflammation on pulmonary nitric oxide production. *Am J Physiol.* 1997;272(1 Pt 1):L124-31.

Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Non-invasive measurement of airway inflammation in asthma. *J Asthma.* 2006;43(6):407-15.

Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas. Estatísticas de saúde e mortalidade. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.

Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, Mota J, Santos P, Ryttilä P, Castel-Branco MG. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur. Respir J.* 2008;32(6):1570-5.

Mullally DI, Howard WA, Hubbard TJ, Grauman JS, Cohen SG. Increased hospitalisations for asthma among children in Washington DC area during 1961-1981. *Ann Allergy*. 1984;53(1):15-9.

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

Nieman DC. Current perspective on exercise immunology. *Curr Sports Med Rep*. 2003;2(5):239-42.

Novais LD, Sakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Brás Fisioter*. 2004;8(3):207-13.

Osman LM, Calder C, Robertson R, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Symptoms, quality of life, and health service contact among young adults with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):498-503.

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E,. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93.

Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Atkinson TP, Schwiebert LM. Aerobic exercise attenuates airway inflammatory responses in a mouse model of atopic asthma. *J Immunol*. 2004;172(7):4520-6.

Pastva A, Estell K, Schoeb TR, Schwiebert LM. RU486 blocks the anti-inflammatory effects of exercise in a murine model of allergen-induced pulmonary inflammation. *Brain Behav Immun*. 2005;19(5):413-22.

Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, Febbraio M, Saltin B. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate?. *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24(2-3):113-9.

Pedersen BK. State of the art reviews: health benefits related to exercise in patients with chronic low-grade systemic inflammation. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2007;1(4):289-98.

Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98(4):1154-62.

Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD006340.

Pichon A, de Bisschop C, Diaz V, Denjean A.. Parasympathetic Airway Response and Heart Rate Variability Before and at the end of Methacholine Challenge. *Chest*. 2005;127(1):23-9.

Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005a;172(7):831-6.

Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled Nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax*. 2005b;60(3):215-8.

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

Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, Gleich GJ, Dolovich J, Hargreave FE. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):308-17.

Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J Suppl.* 2002;37:9s-18s.

Popov TA, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, Hargreaves FE. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J.* 1995;8(4):559-65.

Priftis K, Anagnostakis J, Harokopos E, Orfanou I, Petraki M, Saxoni-Papageorgiou P. Time trends and seasonal variation in hospital admissions for childhood asthma in the Athens regions of Greece: 1978-1988. *Thorax.* 1993;48(11):1168-9.

Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5 Pt 1):1666-82.

Raczak G, Pinna GD, La Rovere MT, Maestri R, Danilowicz-Szymanowicz L, Ratkowski W, Figura-Chmielewska M, Szwoch M, Ambroch-Dorniak K. Cardiovagal Response to Acute Mild Exercise in Young Healthy Subjects. *Circ J.* 2005;69(8):976-80.

Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Mück-Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res*. 2003;13(2):99-102.

Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001116.

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

Robles PG. *Efeito da fisioterapia na condição clínica, na qualidade de vida, nos aspectos psicológicos e no desempenho físico de pacientes asmáticos persistentes*. [dissertação]. São Paulo: **Faculdade de Medicina**. Universidade de São Paulo; 2003.

Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(3):433-9.

Satta A. Exercise training in asthma. *J Sports Med Phys Fitness*. 2000;40(4):277-83.

Scherr MS, Frankel L. Physical conditioning program for asthmatic children. *J Am Med Assoc*. 1958;168(15):1996-2000.

Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, Antó JM, Chinn S, de Marco R, Garcia-Aymerich J, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney PG, Neukirch F, Zureik M. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II. *Thorax*. 2007;62(5):403-10.

Shah PK, Lakhota M, Mehta S, Jain SK, Gupta GL. Clinical dysautonomia in patients with bronchial asthma. Study with seven autonomic function tests. *Chest*. 1990;98(6):1408-13.

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* 34:2009 (IN PRESS)

Sly RM, Harper RT, Rosselot I. The effect of physical conditioning upon asthmatic children. *Ann Allergy*. 1972;30(2):86-94.

Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, Taylor DR. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):473-8.

Spanevello A, Migliori GB, Sharara A, Ballardini L, Bridge P, Pisati P, Neri M, Ind PW. Induced sputum to assess airway inflammation: a study of reproducibility. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(10):1138-44.

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

Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Dolovich M, Drazen JM, Fagan JK, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kiley J, Kraft M, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Mauger E, Peters SP, Sorkness CA; Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute.

Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):410-8.

Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, Zeiger RS, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2):233-42.

Tokuyama K, Morikawa A, Mitsushashi M, Mochizuki H, Tajima K, Kurome T. Beat-to-beat variation of the heart rate in children with allergic asthma. *J Asthma.* 1985;22(6):285-8.

Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Overbergh L, Dupont LJ, Ceuppens JL, Bullens DM. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients. *Thorax.* 2006;61(3):202-8.

Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, de Carvalho TD, de Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17.

Vanderlei LC, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(10):854-9.

Vieira RP, Claudino RC, Duarte AC, Santos AB, Perini A, Faria Neto HC, Mauad T, Martins MA, Dolhnikoff M, Carvalho CR. Aerobic Exercise Decreases Chronic Allergic Lung Inflammation and Airway Remodeling in Mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(9):871-7.

Vieira RP, Mendes FAR, Carvalho CRF. Reabilitação do paciente asmático grave. *Gazeta Médica da Bahia*. 2008;78:107-13.

Warren JB, Keynes RJ, Brown MJ, Jenner DA, McNicol MW. Blunted sympathoadrenal response to exercise in asthmatic subjects. *Br J Dis Chest*. 1982;76(2):147-50.

Wasserman K, Hansen JE, Sue, DY, Casaburi R, Whipp BJ. Pathophysiology of disorders limiting exercise. In: *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p1142-95.

Weisgerber M, Webber K, Meurer J, Danduran M, Berger S, Flores G. Moderate and vigorous exercise programs in children with asthma: safety, parental satisfaction, and asthma outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(12):1175-82.

Wheatley LM, Platts-Mills TAE. Perennial allergens and the asthma epidemic. *Science & Medicine*. 1996;3:6.

Yilmaz A, Akkaya E. Evaluation of long-term efficacy of an asthma education programme in an out-patient clinic. *Respir Med*. 2002;96(7):519-24.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)