

ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA  
DOUTORADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

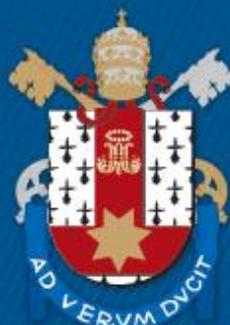
CLÁUDIA SILVA SCHINDEL

Capacidade de exercício e utilização de pressão positiva contínua nas vias  
aéreas (CPAP) em crianças e adolescentes com asma grave  
resistente à terapia

Porto Alegre

2019

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

---

CLÁUDIA SILVA SCHINDEL

**Capacidade de exercício e utilização de pressão positiva contínua nas vias  
aéreas (CPAP) em crianças e adolescentes com asma grave  
resistente à terapia**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança.

Orientador: Márcio Vinícius Fagundes Donadio

Porto Alegre,

2019

---

---

---

## Ficha Catalográfica

S336c Schindel, Cláudia Silva

Capacidade de exercício e utilização de pressão positiva contínua nas vias Aéreas (CPAP) em crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia / Cláudia Silva Schindel . – 2019.

090.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Vinícius Fagundes Donadio.

1. Asma. 2. Ventilação não invasiva. 3. Consumo de oxigênio. 4. Capacidade de exercício. I. Donadio, Márcio Vinícius Fagundes. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

---

---

---

CLÁUDIA SILVA SCHINDEL

**Capacidade de exercício e utilização de pressão positiva contínua nas vias  
aéreas (CPAP) em crianças e adolescentes com asma grave  
resistente à terapia**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança.

Orientador: Márcio Vinícius Fagundes Donadio

*Apresentada em* \_\_\_\_\_

*BANCA EXAMINADORA*

---

*Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto*

---

*Profa. Dra. Janice Luisa Lukrafka*

---

*Profa. Dra Fernanda Maria Vendrusculo*

Porto Alegre,

2019

---

---

*Dedicatória*

*A minha mãe Teresinha Schindel e a minha avó Artidy Schindel (in memoriam) por me ensinarem a nunca desistir dos meus sonhos.*

*Ao meu Pai Guilherme Duarte Schindel e ao meu esposo Ricardo Machado pelo amor incondicional, pelo incentivo ao estudo e pela confiança que sempre depositaram em mim.*

*Aos meus filhos que me impulsionam a ser um exemplo, e me fortalecem a cada gesto de carinho.*

*“Não é sobre vencer, é sobre não desistir. Se você tem um sonho, lute por ele.”*

---

---

## AGRADECIMENTOS

Ao meu pai Guilherme Duarte Schindel por sempre me incentivar a estudar, pelo apoio, carinho e ajuda com os meninos. Obrigada pai te amo.

Ao meu esposo Ricardo Machado pelo amor, dedicação, parceria e paciência em todos os momentos. Por cuidar de mim e dos guris com tanto zelo. Amo você.

Ao meus filhos Henrique Schindel Machado e Lucas Schindel Machado pelo amor mais puro, pelos sorrisos, abraços e beijinhos. Por me darem forças para lutar por meus sonhos por mais impossíveis que pareçam ser. Amo vocês pra sempre.

Aos meus irmãos André, Guilherme e Rafael por torcerem sempre pelo meu sucesso e pelo carinho. Ao meu sobrinho Lorenzo por todo afeto e amor.

Ao meu orientador, professor Dr. Márcio V. F. Donadio, por ter acreditado e confiado em mim ao longo destes anos de trabalho, pelo incentivo à pesquisa, pela paciência. Agradeço muito pela disponibilidade e auxílio prestado durante todos esses anos desde a graduação até o doutorado. Obrigada pelos valiosos conhecimentos transmitidos, pelo exemplo profissional e pela amizade.

Aos colegas de laboratório em especial a Daniele Schiwe Wehrmann por toda ajuda e disponibilidade. Ao meu amigo João Paulo Heinzmann Filho pela amizade, incentivo, companheirismo e ideias compartilhadas durante todo o mestrado e doutorado.

As minhas colegas de trabalho da UTI Neonatal da Santa Casa, pelo coleguismo e amizade, em especial à Fisioterapeuta Ana Paula Costi pelas incansáveis trocas de turno que possibilitaram minhas coletas.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul pelos conhecimentos transmitidos.

À secretária Carla Carmo de Melo Rothmann pelas informações durante o curso e pela ajuda na formatação final da tese.

À CAPES pela bolsa de incentivo a pesquisa.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram de alguma forma para a realização desta importante etapa de minha vida.

MUITO OBRIGADA!

---

---

## RESUMO

**Introdução:** A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, caracterizada por limitação do fluxo aéreo e pela hiperresponsividade brônquica. Um subgrupo de crianças com asma grave não responde adequadamente ao tratamento, sendo classificados como asma grave resistente à terapia (AGRT). Devido a fatores como sibilos recorrentes, tosse, falta de ar, uso contínuo de medicações, broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) e hiperinsuflação pulmonar dinâmica, esses pacientes podem apresentar limitações na capacidade de exercício.

**Objetivo:** Avaliar a capacidade de exercício e o efeito do uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre a tolerância ao exercício em crianças e adolescentes com AGRT.

**Métodos:** Esta tese está dividida em dois artigos. Ambos os estudos incluíram crianças e adolescentes com diagnóstico de AGRT, com idade entre seis e 18 anos. O artigo 1 consiste em um estudo do tipo transversal. Foram realizados teste de função pulmonar (espirometria), teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e teste de BIE. A associação entre as variáveis foi avaliada. Já o artigo 2 constituiu em um estudo do tipo ensaio clínico, controlado, randomizado, com *crossover*. Os participantes utilizaram, em ordem aleatória, CPAP (PEEP 10cmH<sub>2</sub>O e FiO<sub>2</sub> 0,21) ou placebo (controle - CPAP com PEEP mínima), ambos por um período de 40 minutos. Após cada uma das intervenções, os pacientes realizaram o TECP. Em visita subsequente, após período de *washout*, os pacientes participaram do procedimento oposto ao inicial. Todos os testes seguiram as recomendações internacionais.

**Resultados:** No estudo 1 foram incluídos 24 pacientes com AGRT e média de idade de 11,5±2,6 anos. A média do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) foi de 91,3±9,2%. O BIE ocorreu em 54,2% dos pacientes. No TECP, o consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) foi de 34,1±7,8 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. Ao correlacionar as variáveis do TECP e da espirometria encontramos correlação significativa da reserva ventilatória com o VEF<sub>1</sub> (r=0,57; p=0,003). Da mesma forma, houve correlação significativa do TECP com o percentual de queda do VEF<sub>1</sub> no teste de BIE, tanto para o V<sub>E</sub>VO<sub>2</sub> (r=0,47; p=0,02), como para o V<sub>E</sub>VCO<sub>2</sub> (r=0,46; p=0,02). Pacientes com VEF<sub>1</sub><80% apresentaram menor reserva ventilatória (p=0,009). Além disso, a frequência cardíaca de repouso apresentou correlações com valores de pico do

---

---

exercício no TECP, incluindo o  $VO_2$  ( $r=-0,40$ ;  $p=0,04$ ),  $V_EVO_2$  ( $r=0,46$ ;  $p=0,02$ ) e  $V_EVCO_2$  ( $r=0,48$ ;  $p=0,01$ ). No estudo 2, 13 pacientes com média de idade de  $12,30\pm 1,7$  anos completaram os protocolos. As variáveis de pico de fluxo expiratório (PFE) e  $VEF_1$  antes do uso de CPAP e após a realização do TECP não apresentaram diferenças significativas. Em relação aos resultados do TECP, não houve diferença significativa ( $p=0,5$ ) entre o controle e o CPAP no pico do exercício ( $VO_2$  em  $mL.kg^{-1}.min^{-1}$  – CON:  $33,4\pm 6,3$  e CPAP:  $34,5\pm 5,9$ ). No entanto, o CPAP ( $12,7\pm 2,1$ ) apresentou um tempo total de teste (min) significativamente ( $p=0,01$ ) maior do que o CON ( $11,8\pm 1,5$ ).

**Conclusão:** Apesar do baixo comprometimento da capacidade de exercício, crianças e adolescentes com AGRT e redução da função pulmonar apresentam diminuição da reserva ventilatória. Diferentes aspectos do desempenho físico são influenciados por determinantes distintos, incluindo a função pulmonar e a BIE. Além disso, a utilização de CPAP antes da prática de exercício físico aumenta o tempo de permanência em exercício em crianças a adolescentes com AGRT, porém não altera as principais variáveis marcadoras de desempenho no TECP.

**Palavras-chave:** Asma. Ventilação não invasiva. Consumo de oxigênio. Tolerância ao exercício.

---

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Asthma is a chronic inflammatory disease of the lower airways, characterized by airflow limitation and bronchial hyperresponsiveness. A subgroup of children with severe asthma does not respond adequately to treatment, and is classified as severe therapy-resistant asthma (STRA). Because of factors such as recurrent wheezing, coughing, shortness of breath, continued use of medications, exercise-induced bronchoconstriction (EIB), and dynamic pulmonary hyperinflation, these patients may have limitations in exercise capacity.

**Objective:** To evaluate exercise capacity and the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on exercise tolerance in children and adolescents with STRA.

**Methods:** This thesis is divided into two articles. Both studies included children and adolescents diagnosed with STRA, aged between six and 18 years. Article 1 consists of a cross-sectional study. Pulmonary function test (spirometry), cardiopulmonary exercise test (CPET) and EIB test were performed. The association between variables was evaluated. Article 2 is a randomized controlled clinical trial with crossover. Participants used, in a random order, CPAP (PEEP 10cmH<sub>2</sub>O and FiO<sub>2</sub> 0.21) or placebo (control - CPAP with minimum PEEP), both for a period of 40 minutes. After each intervention, the patients underwent CPET. At a subsequent visit, after a washout period, the patients participated in the procedure opposite to the initial one. All tests followed international recommendations.

**Results:** Study 1 included 24 patients with STRA and mean age of 11.5±2.6 years. The mean forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) was 91.3±9.2%. EIB occurred in 54.2% of the patients. At the CPET, the maximum oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) was 34.1±7.8 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. When correlating the CPET and spirometry variables, we found a significant correlation between the ventilatory reserve and FEV<sub>1</sub> (r=0.57, p=0.003). Likewise, there was a significant correlation between CPET and the percent of FEV<sub>1</sub> fall in the EIB test, both for V<sub>E</sub>VO<sub>2</sub> (r=0.47, p=0.02) and for V<sub>E</sub>VCO<sub>2</sub> (r=0.46; p=0.02). Patients with FEV<sub>1</sub> <80% presented lower ventilatory reserve (p=0.009). In addition, resting heart rate correlated with CPET peak exercise values, including VO<sub>2</sub> (r=-0.40, p=0.04), V<sub>E</sub>VO<sub>2</sub> (r=0.46, p=0.02) and V<sub>E</sub>VCO<sub>2</sub> (r=0.48, p=0.01). In study 2, 13 patients with mean age of 12.30±1.7 years completed the protocols. The peak expiratory flow (PEF) and FEV<sub>1</sub> before CPAP and after CPET did not show

---

---

significant differences. There were no significant differences ( $p=0.5$ ) between control and CPAP at peak exercise ( $VO_2$  in  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  - CON:  $33.4\pm 6.3$  and CPAP:  $34.5\pm 5.9$ ). However, CPAP ( $12.7\pm 2.1$ ) had a significantly higher total test time (min) ( $p=0.01$ ) than CON ( $11.8\pm 1.5$ ).

**Conclusion:** Despite the low impairment of exercise capacity, children and adolescents with STRA and reduced pulmonary function have decreased ventilatory reserve. Different aspects of physical fitness are influenced by distinct determinants, including pulmonary function and EIB. In addition, the use of CPAP prior to physical exercise increases the total time of exercise in children and adolescents with STRA, but does not change the main performance markers on CPET.

**Keywords:** Asthma. Non-invasive ventilation. Oxygen consumption. Exercise tolerance.

---

---

## LISTA DE FIGURAS

### TESE

<b>Figura 1.</b> Desenho do estudo 1. ....	30
<b>Figura 2.</b> Desenho do estudo 2. ....	33

### ARTIGO ORIGINAL 1

<b>Figura 1.</b> Comparação de variáveis do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) de acordo com o controle da asma. ....	58
<b>Figura 2.</b> Correlações da função pulmonar e do percentual de queda no teste de broncoprovocação induzido pelo exercício (BIE) com as principais variáveis do teste de exercício cardiopulmonar (TECP). ....	59
<b>Figura 3.</b> Comparação de variáveis do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) de acordo com a alteração da função pulmonar e a presença de broncoespasmo induzido por exercício (BIE). ....	60
<b>Figura 4.</b> Correlações entre as principais variáveis do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) com a frequência cardíaca de repouso. ....	61

### ARTIGO ORIGINAL 2

<b>Figura 1.</b> Fluxograma do desenho do estudo. ....	79
--	----

---

---

---

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO ORIGINAL 1

<b>Tabela 1.</b> Características da amostra do estudo.....	62
<b>Tabela 2.</b> Principais variáveis do teste de exercício cardiopulmonar.....	64

### ARTIGO ORIGINAL 2

<b>Tabela 1.</b> Características da amostra do estudo.....	80
<b>Tabela 2.</b> Função pulmonar antes do uso de CPAP e após o teste de exercício cardiopulmonar nos grupos controle e intervenção. ....	81
<b>Tabela 3.</b> Principais variáveis avaliadas no teste de exercício cardiopulmonar (TECP) nos grupos controle e intervenção.....	82

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AGRT</b>	Asma Grave Resistente a terapia
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>CPAP</b>	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas
<b>CPT</b>	Capacidade pulmonar total
<b>CRF</b>	Capacidade residual funcional
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada
<b>FEF<sub>25-75%</sub></b>	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada
<b>LA</b>	Limiar anaeróbico
<b>PFE</b>	Pico de fluxo expiratório
<b>RQ</b>	Coefficiente de troca respiratória
<b>RV</b>	Reserva ventilatória
<b>SpO<sub>2</sub></b>	Saturação periférica de oxigênio
<b>TECP</b>	Teste de exercício cardiopulmonar
<b>VCO<sub>2</sub></b>	Produção de dióxido de carbono
<b>V<sub>E</sub></b>	Ventilação minuto
<b>V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub></b>	Equivalente ventilatório para produção de gás carbônico
<b>V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub></b>	Equivalente ventilatório para o consumo de oxigênio
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
<b>VO<sub>2</sub>pico</b>	Consumo máximo de oxigênio
<b>VR</b>	Volume residual
<b>VVM</b>	Ventilação voluntária máxima

---

---

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERTURA</b> .....	<b>17</b>
2.1 ASMA .....	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	17
2.3 FISIOPATOLOGIA .....	18
2.4 DIAGNOSTICO E CONTROLE DA ASMA.....	18
2.5 ASMA GRAVE RESISTENTE À TERAPIA (AGRT) .....	21
2.6 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO .....	21
2.7 PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS AÉREAS.....	24
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>26</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>5 HIPÓTESES</b> .....	<b>28</b>
<b>6 MÉTODOS</b> .....	<b>29</b>
6.1 ARTIGO ORIGINAL 1 .....	29
6.1.1 Delineamento da pesquisa .....	29
6.1.2 Critérios de inclusão .....	29
6.1.3 Critérios de exclusão .....	29
6.1.4 Coleta de dados.....	29
6.1.5 Desenho do estudo.....	30
6.1.6 Análise estatística .....	31
6.2 ARTIGO ORIGINAL 2 .....	31
6.2.1 Delineamento da pesquisa .....	31
6.2.2 Critérios de inclusão .....	31
6.2.3 Critérios de exclusão .....	32
6.2.4 Coleta de dados.....	32
6.2.5 Desenho do estudo.....	32
6.2.6 Intervenção (CPAP) .....	34
6.2.7 Análise estatística .....	34
6.3 FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO .....	35
6.3.1 Avaliação antropométrica .....	35
6.3.2 Questionário do Global initiative for asthma (GINA).....	35
6.3.3 Avaliação do nível de atividade física .....	35
6.3.4 Avaliação da função pulmonary .....	36

---

---

6.3.5 Teste de broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) .....	36
6.3.6 Teste de exercício cardiopulmonar (TECP) .....	37
6.4 ASPECTOS ÉTICOS .....	38
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>39</b>
<b>8 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>46</b>
<b>APÊNDICE A - ARTIGO ORIGINAL 1 .....</b>	<b>47</b>
<b>APÊNDICE B - ARTIGO ORIGINAL 2 .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO B - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....</b>	<b>91</b>

---

## **1 INTRODUÇÃO**

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, caracterizada por limitação do fluxo aéreo e pela hiperresponsividade brônquica (1). Caracteriza-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilos, dispneia, aperto no peito, respiração curta e rápida e tosse (2). Apresenta elevada prevalência na população infantil em diversos países, sendo considerada uma das doenças de maior causa de hospitalizações no mundo (3). No Brasil, a doença acomete cerca de 10-15% das crianças, atingindo uma mortalidade de 6 pessoas/dia e causando 350.000 hospitalizações por ano (3, 4).

A asma pode ser classificada pela gravidade em quatro categorias: intermitente, persistente leve, moderada e persistente grave. No entanto, é importante ressaltar que a severidade da asma envolve tanto a gravidade da doença como a capacidade de resposta ao tratamento. Assim, é recomendado classificar a asma também pelo nível de controle da doença, podendo ser dividida em asma controlada, parcialmente controlada ou não controlada (1).

Um subgrupo de crianças com asma grave, em torno de 5-10%, não responde adequadamente ao tratamento, mantendo ausência de controle da doença, mesmo com a melhor otimização do manejo clínico, sendo classificados como asma grave resistente à terapia (AGRT). Esses pacientes necessitam de doses elevadas de medicamentos profiláticos, como corticoide inalatório, com resposta variável à terapia medicamentosa. Crianças com AGRT classicamente apresentam exacerbações frequentes, inúmeras internações hospitalares, sintomas diários, sintomas noturnos frequentes, redução da função pulmonar, limitação dos níveis de atividade física e da qualidade de vida (5, 6).

A menor tolerância ao exercício físico relatada por asmáticos ocorre devido ao grau de obstrução da via aérea no repouso, a diminuição da capacidade ventilatória, a maior sensação de dispneia e a ocorrência do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE). Tais fatores, determinam a interrupção precoce da atividade física e contribuem para um estilo de vida mais sedentário (7-9). Embora, a prática de exercício físico possa representar um fator de risco para o desencadeamento de obstrução brônquica em asmáticos, estudos vem demonstrando que a atividade física

---

gera efeitos positivos na saúde cardiovascular e musculoesquelética, impactando na qualidade de vida de pacientes com AGRT (10, 11). Nesse sentido, há necessidade de medidas objetivas que avaliem desempenho e a interação dos sistemas cardiovascular, respiratório e metabólico. O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é considerado o padrão-ouro para avaliação da capacidade do corpo em realizar trocas gasosas, fornecendo informações objetivas, tanto da capacidade, como de limitações ao exercício físico (12).

Além disso, é importante elaborar estratégias que auxiliem a diminuir os sintomas limitantes, como fadiga e dispneia, dos pacientes com AGRT, incentivando uma melhor adesão à prática de atividades físicas. Nesse sentido, a ventilação não invasiva (VNI) tem sido usada em tratamentos com objetivo de reduzir o trabalho dos músculos ventilatórios, minimizando os efeitos da hiperinsuflação dinâmica e promovendo melhores níveis de tolerância ao esforço físico (13).

Desta forma, esta tese é composta pelo referencial teórico, objetivos, hipóteses e metodologias, além de dois artigos originais. O primeiro artigo foi intitulado “Determinantes da capacidade de exercício em crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia” e teve como objetivo avaliar a capacidade de exercício de crianças e adolescentes com AGRT, buscando identificar os principais determinantes do condicionamento aeróbico. Já o segundo artigo apresentado nesta tese tem como título “Efeitos da Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) sobre a capacidade de exercício de crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia” e teve como objetivo verificar os efeitos do CPAP sobre a aptidão física de crianças e adolescentes com AGRT.

---

## **2 REVISÃO DE LITERTURA**

### **2.1 ASMA**

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, caracterizada por limitação do fluxo aéreo e pela hiperresponsividade brônquica (1). Os pacientes apresentam episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, consequentes à obstrução reversível ao fluxo aéreo, principalmente à noite e no início da manhã (1, 14, 15). Os sinais e sintomas da doença podem ser desencadeados por diversos fatores, entre eles, aspectos ambientais (poluição atmosférica e alérgenos), infecções virais, algumas medicações e a prática de atividade física (14, 15).

### **2.2 EPIDEMIOLOGIA**

A asma é uma doença crônica que afeta praticamente todas as faixas etárias e apresenta elevada prevalência, especialmente em crianças. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 334 milhões de pessoas no mundo são portadoras da doença, manifestando importante comprometimento da qualidade vida e com um índice de mortalidade mundial de 489.000 pessoa/ano (16). É a doença crônica mais comum na infância, sendo mais grave nas crianças que vivem em países de baixa renda. No Brasil, a doença acomete cerca de 10-15% das crianças, atingindo uma mortalidade de 6 pessoas/dia e causando 350.000 hospitalizações por ano, gerando gastos elevados, com grande impacto para o país (4). A falta de controle da doença em muitos pacientes e a dificuldade de acesso ao tratamento em alguns países são fatores determinantes para os índices de morbimortalidade (1, 17).

---

### 2.3 FISIOPATOLOGIA

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que envolve diversas células. Entre as células inflamatórias, destacam-se os mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, células dendríticas, macrófagos e neutrófilos (15).

O processo inflamatório tem como resultado as manifestações clínico-funcionais características da doença. O estreitamento brônquico intermitente e reversível é causado pela contração do músculo liso brônquico, pelo edema da mucosa e pela hipersecreção mucosa. A hiperresponsividade brônquica consiste em uma broncoconstrição exagerada a determinado estímulo que pode ser inofensivo em pessoas sem a doença (1, 18). A inflamação crônica da asma é um processo cíclico contínuo de agressão e reparo que pode levar a alterações estruturais irreversíveis, mais conhecido como remodelamento das vias aéreas (15).

### 2.4 DIAGNOSTICO E CONTROLE DA ASMA

O diagnóstico da asma tem como base o exame clínico, na presença de um ou mais sintomas, incluindo dispneia, tosse crônica, sibilância, opressão torácica e/ou aperto no peito, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã. Também são fatores importantes da avaliação a história familiar, por aumentar o risco de asma, os testes de função pulmonar e de broncoprovocação, as medidas seriadas do pico de fluxo expiratório (PFE) e a avaliação de alergias (19, 20).

As medidas de função pulmonar permitem avaliar a gravidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade, além de confirmar o diagnóstico de asma (21, 22). Através da espirometria é possível demonstrar a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo e acompanhar a evolução da doença. As variáveis avaliadas são o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), capacidade vital forçada (CVF), índice de *Tiffeneau* ( $VEF_1/CVF$ ) e fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital ( $FEF_{25-75\%}$ ). De acordo com os valores de  $VEF_1$  encontrados, é possível classificar o grau de obstrução em obstrução leve (60-80%), moderado (40-60%) e grave (<40%) (23). Estudos tem demonstrado que a espirometria é o teste que melhor detecta a asma em crianças e adolescentes (21, 22), embora os resultados da

---

espirometria evidenciam que, ao contrário dos adultos, a maioria das crianças com asma grave apresentam função pulmonar pouco alterada (24, 25). Rodrigues et al. (26) avaliou as principais características clínicas, a função pulmonar, as características radiológicas e o perfil inflamatório do escarro induzido de crianças e adolescentes com AGRT. Os resultados demonstraram que a maioria dos pacientes apresentavam asma não controlada e função pulmonar basal próxima do normal, com importante resposta clínica ao Omalizumabe. Já Salviano et al. (21) avaliou a associação entre os valores da fração exalada de óxido nítrico (FeNO), VEF<sub>1</sub> e o grau de controle da asma em crianças e adolescentes. Os resultados demonstraram associação entre os valores de VEF<sub>1</sub> e o grau de controle da asma pelo *Global Initiative for Asthma* (GINA). Por outro lado, não foi encontrada associação entre os valores de VEF<sub>1</sub> e os níveis de FeNO. A correlação observada entre o GINA e o VEF<sub>1</sub> reforça a importância da espirometria no acompanhamento desses pacientes.

O diagnóstico de broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE) é feito analisando as alterações na função pulmonar provocadas pelo exercício. A mensuração da função pulmonar após o exercício é usada para determinar se a BIE está presente e para quantificar a sua gravidade (27). O VEF<sub>1</sub> é a principal variável espirométrica avaliada e apresenta a melhor reprodutibilidade. A resposta da via aérea (VA) é expressa com a queda percentual do VEF<sub>1</sub> (15%) em relação ao valor basal. A diferença entre o valor VEF<sub>1</sub> pré-exercício e o menor valor de VEF<sub>1</sub>, registrado dentro de 30 minutos após o esforço, é expressa como uma porcentagem de queda da função pulmonar (28). O protocolo adequado para detectar a BIE envolve a realização de espirometria prévia antes da realização do teste, imediatamente após, e em 5, 10, 15 e 30 minutos após o término do exercício. São fatores determinantes para a resposta da VA ao exercício o tipo, a duração, a intensidade do exercício e a temperatura do ambiente (28).

A medida da variação diurna do PFE é uma forma mais simples, mas menos acurada de diagnosticar a limitação ao fluxo aéreo na asma (29). Medidas matinais e vespertinas do PFE devem ser obtidas durante duas semanas. A diferença entre os valores matinais e vespertinos é dividida pelo maior valor e expressa em percentual. Em geral, variações diurnas superiores a 20% são consideradas positivas. O PFE avalia grandes vias aéreas, é esforço dependente, e seus valores variam entre os diversos aparelhos (15)

---

Portanto, a investigação do paciente com asma deve confirmar o diagnóstico, identificar os fatores desencadeantes das crises, reconhecer a gravidade do quadro clínico e avaliar criticamente os tratamentos anteriores (15). Nesse sentido, asma deve ser classificada pela gravidade com base nos níveis de sintomas, limitação do fluxo de ar e da função pulmonar, podendo ser dividida em quatro categorias: intermitente, persistente leve, moderada e persistente grave. Porém, é importante salientar que a severidade da asma envolve tanto a gravidade da doença como a capacidade de resposta ao tratamento. Assim, é recomendado classificar a asma também pelo nível de controle da doença (1).

De acordo com GINA, a asma deve ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada, baseando-se na avaliação de sintomas, atividade física e função pulmonar. Desta forma, o paciente com asma controlada deve estar livre de sintomas diurnos, despertares noturnos, necessidade de medicação de resgate e limitação de atividades diárias e prática de atividades física, além de possuir função pulmonar normal ou próxima ao normal e sem apresentar exacerbações no último ano (1). Além desses critérios, o controle da asma pode ser medido por instrumentos especificamente elaborados que avaliam as manifestações clínicas, funcionais e inflamatórias da asma, como por exemplo o *Asthma Control Test* (ACT), que foi adaptado e validado para a população brasileira (30).

Atualmente, as diretrizes indicam que o controle da asma é o principal objetivo no manejo da doença, visando reduzir a ocorrência de desfechos desfavoráveis, tais como exacerbações e a perda de função pulmonar ao longo do tempo. A falta de controle da asma, além de afetar a qualidade de vida dos pacientes, aumenta os custos com a doença devido à maior demanda de consultas de emergência e de hospitalizações, assim como os custos indiretos devido ao absenteísmo escolar e no trabalho (30).

---

## 2.5 ASMA GRAVE RESISTENTE À TERAPIA (AGRT)

No espectro de gravidade da doença, 5 a 10% dos asmáticos apresentam um quadro de asma grave (31, 32). Esses pacientes necessitam de doses elevadas de medicamentos profiláticos, como corticoide inalatório, com resposta variável à terapia medicamentosa. Um subgrupo de crianças com asma grave não responde adequadamente ao tratamento, mantendo ausência de controle da doença, mesmo com o melhor e mais adequado manejo clínico, sendo classificados como AGRT. O diagnóstico de AGRT em crianças é definido pela ausência de controle da doença por mais de 3 meses, com necessidade de uso de altas doses de corticoide inalatório (maior ou igual a 800mcg/dia de budesonida ou equivalente) e broncodilatador de longa ação (33).

Crianças com AGRT apresentam, de maneira geral, sibilos recorrentes, tosse, falta de ar, dificuldade para realizar esforço, sono prejudicado pelos sintomas, importante limitação das atividades físicas, uso contínuo de medicações, visitas constantes em salas de emergência e hospitalizações (34). Os objetivos do tratamento da asma incluem a melhoria da qualidade de vida para as pessoas que possuem a doença, além de controlar os sintomas, reduzindo o risco de exacerbações e a prevenção de morte por asma. Os pacientes com AGRT necessitam de orientações e correção da técnica inalatória, avaliação da adesão ao tratamento e manejo de comorbidades e fatores ambientais. As alternativas de tratamento para esses pacientes são o Omalizumabe (um anticorpo anti-IgE) e o uso de corticoide oral contínuo (35). Neste contexto, a AGRT em crianças é ainda muito pouco entendida e parece ser diferente da AGRT em adultos (36).

## 2.6 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE EXERCÍCIO

A capacidade de exercício é resultado das adaptações fisiológicas agudas e crônicas que ocorrem no indivíduo. Em relação aos pacientes asmáticos, observa-se que durante a exacerbação da doença, há uma considerável redução da capacidade de exercício, a qual é recuperada tão logo a crise seja controlada. Por outro lado, a

---

redução da qualidade de vida relacionada à saúde, induzida pelos sintomas da asma, faz com que muitos pacientes adotem um estilo de vida mais sedentário (1, 15, 37, 38). Apesar de ser frequente a ideia de que crianças asmáticas têm uma menor capacidade de exercício, os dados da literatura a esse respeito são conflitantes (39).

A menor tolerância ao exercício físico, quando presente, constitui-se em um componente importante da AGRT e parece estar relacionada a fatores como o grau de obstrução da via aérea no repouso, a diminuição da capacidade ventilatória, a maior sensação de dispneia e a ocorrência de BIE. Outros fatores que podem contribuir com a menor tolerância ao exercício físico são as questões psicológicas, o condicionamento físico e a obesidade, pois o ganho de peso pode acarretar exacerbação dos sintomas (40). Estes fatores levam à interrupção precoce da atividade física, prejudicando a qualidade de vida e colaborando com um estilo de vida mais sedentário (7, 8).

A prática de exercício físico pode ser um fator de risco para desencadear a crise e a obstrução brônquica em asmáticos. Geralmente, a crise asmática inicia de dois a quatro minutos após o exercício, com picos de cinco a dez minutos e desaparece em torno de 20 a 40 minutos (41, 42). Como sinais indicativos de BIE, os indivíduos costumam apresentar manifestações clínicas da doença, incluindo tosse, dispneia e sibilos durante ou após a prática da atividade física. A BIE pode ser demonstrada pela queda no  $VEF_1$  e por outros parâmetros espirométricos (43). Um estudo recente (44) avaliou a hiperresponsividade das vias aéreas em crianças, foi incluído 149 crianças (maiores de 5 anos de idade) que realizaram os testes de BIE e desafio com metacolina. Os resultados demonstraram que 52,5% das crianças com asma tiveram BIE, e quanto mais grave hiperresponsividade induzida por metacolina, maior prevalência de BIE, bem como a gravidade. Já um estudo realizado na Grécia (45) investigou a associação entre BIE e a atividade física em uma população pediátrica. Os resultados demonstraram que a diminuição dos níveis de atividade física de crianças de 10 a 12 anos estava associada à presença de BIE e que essa relação era independente do índice de massa corporal (IMC) e de sintomas associados à doença.

Em relação ao nível de atividade física, estudos vêm demonstrando que o condicionamento físico parece ser um fator determinante para que indivíduos

---

asmáticos e saudáveis atinjam intensidades semelhantes de exercício, mesmo nos pacientes que apresentam BIE (46-48). No entanto, ainda não são claros os mecanismos que estão associados ao nível de condicionamento físico em pacientes com AGRT. Assim, a avaliação da capacidade de exercício se constitui em ferramenta importante para avaliar de forma objetiva a intolerância ao exercício, permitindo a prescrição individualizada e segura para a prática de exercício físico (8, 39). O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é considerado o padrão-ouro para avaliação da capacidade de exercício, fornecendo informações objetivas acerca do nível de condicionamento físico e dos principais determinantes da intolerância ao exercício físico (12). A capacidade aeróbica mensurada através do consumo máximo de oxigênio no pico do exercício ( $VO_{2pico}$ ), definido como a maior absorção de oxigênio alcançada durante um único teste, é determinada através do teste cardiopulmonar e permite avaliar simultaneamente as habilidades dos sistemas cardiovascular e respiratório para realizar a troca gasosa (49). Através do TECP se obtém, ainda, dados de outras variáveis, como a produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ ), a ventilação pulmonar ( $V_E$ ), o coeficiente de troca respiratória (RQ) e o limiar anaeróbico (LA) (50). As mensurações das trocas gasosas são fundamentais para a compreensão dos mecanismos de limitação ao exercício, já que este requer uma resposta cardiopulmonar integrada para atender ao aumento das necessidades metabólicas do músculo para realizá-lo.

Além disso, alguns estudos levantaram a hipótese de que a obesidade pode ser um fator de risco para a asma, e que a incidência de asma parece aumentar 50% em indivíduos com sobrepeso/obesidade (51). O sobrepeso pode estar associado com um pior controle da asma, gerando exacerbação dos sintomas e reduzindo a tolerância ao exercício físico (8, 52). Existem alguns mecanismos que podem explicar a influência da obesidade nas doenças respiratórias, tais como um aumento dos mediadores inflamatórios e dos níveis hormonais (8, 53). Da mesma forma, o aumento de peso também pode causar desvantagem na mecânica pulmonar, levando a diminuição da capacidade funcional, volume pulmonar e do diâmetro das vias aéreas. Essas alterações causadas pelo aumento da composição corporal acabam impondo uma resistência para a contração/movimentação do diafragma, gerando uma carga inspiratória e restringindo as forças durante a insuflação/desinsuflação dos pulmões, o que pode comprometer a mecânica muscular ventilatória (48).

---

## 2.7 PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS AÉREAS

Indivíduos asmáticos, principalmente os paciente com AGRT, tendem a apresentar menor aptidão física e tolerância ao exercício físico (8). Portanto, torna-se importante avaliar estratégias com objetivo de melhorar a performance, diminuir o esforço ventilatório, a exacerbação da dispneia e evitar a BIE durante a atividade física. Assim, a utilização da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) pode ser uma alternativa para a redução do trabalho dos músculos ventilatórios, minimizando os efeitos da hiperinsuflação dinâmica e promovendo melhores níveis de tolerância ao esforço (54, 55). O CPAP exerce ação sobre o fechamento precoce das vias aéreas e sobre o trabalho muscular ventilatório em indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e com insuficiência respiratória aguda. A hiperresponsividade brônquica pode ser evitada pela aplicação da pressão positiva expiratória final (PEEP), que estabiliza as vias aéreas, evitando colapsos (56).

Alguns estudos analisaram o uso de CPAP para melhorar a tolerância aguda ao exercício. O'Donnel et al. (13) usaram CPAP durante atividade física em bicicleta ergométrica, com pressão entre 4 e 5cmH<sub>2</sub>O e observaram que houve redução da dispneia em um grupo com DPOC, quando aplicada pressão positiva contínua ou somente pressão inspiratória. Wang et al. (57) também reportaram reversão da broncoconstrição induzida por metacolina através da melhora de parâmetros espirométricos com o uso de CPAP nasal. Esses efeitos persistiram por 5 minutos após a remoção do CPAP. Além disso, também houve aumento da resposta broncodilatadora (57). O estudo de Pissulin et al. (58) analisou os efeitos do CPAP sobre os parâmetros espirométricos, frequência respiratória (FR), saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica e diastólica. Os resultados demonstraram melhora da SpO<sub>2</sub>, embora isso possa ter sido alcançado porque o CPAP foi associado a maior suplementação de oxigênio inspirado (fração inspirada de oxigênio estimada de 30%). Os autores descreveram redução significativa da frequência respiratória e aumento do VEF<sub>1</sub>, o que permite inferir melhora da mecânica ventilatória com aplicação de CPAP com nível de PEEP entre 4 e 6 cmH<sub>2</sub>O, reduzindo o trabalho resistivo e aumentando o rendimento no exercício

---

(58). Em um estudo, com modelo experimental, verificou-se que o aumento da pressão intratorácica promove uma redução da hiperresponsividade brônquica mesmo na presença de inflamação atópica, a qual pode persistir por até 24 horas após a retirada da CPAP(59). Busk et al. (60) avaliaram os efeitos do uso de CPAP (8-10cmH<sub>2</sub>O) noturno em adultos com asma clinicamente estáveis sobre a reatividade das vias aéreas e encontraram no grupo que usou CPAP uma diminuição significativa da reatividade das vias aéreas. E um estudo recente demonstrou efeitos positivos do uso de VNI sobre a hiperresponsividade brônquica avaliada pelo teste de BIE em crianças com asma (61).

---

### 3 JUSTIFICATIVA

A asma é a doença crônica de maior prevalência entre crianças e adolescentes, configurando um sério problema de saúde pública (3). Apesar dos avanços na compreensão da sua fisiopatologia e da crescente oferta de medicações, diversos estudos vêm demonstrando aumento da prevalência, da morbidade e da mortalidade por asma em vários países (3, 62, 63). A asma causa importante impacto na vida de crianças e adolescentes, em suas famílias e na sociedade. Um grande número de crianças asmáticas recorre aos serviços de emergência, com necessidade frequente de internações. Como resultado, muitas crianças e adolescentes perdem dias de escola, assim como os pais ou responsáveis faltam o trabalho, gerando custos elevados (62).

Indivíduos asmáticos, principalmente os paciente com AGRT, tendem a apresentar menor tolerância ao exercício físico, causada por fatores como o grau de obstrução da via aérea no repouso, a ocorrência de BIE, a diminuição da capacidade ventilatória e a maior sensação de dispneia, que determinam uma interrupção precoce da atividade física e sedentarismo (8). Nesse sentido, pacientes com AGRT podem apresentar menor aptidão e tolerância ao exercício físico, justificando a necessidade de se determinar, de forma mais específica, como os fatores que influenciam a capacidade de exercício podem contribuir para um melhor manejo clínico da doença. Além disso, a avaliação de estratégias com objetivo de melhorar a *performance* e diminuir o esforço ventilatório desses pacientes também pode contribuir neste sentido. Assim, torna-se pertinente avaliar a capacidade de exercício de crianças e adolescentes com AGRT, buscando identificar os principais determinantes do condicionamento aeróbico, e a utilização do CPAP como uma alternativa para a redução do trabalho dos músculos ventilatórios, podendo minimizar os efeitos da hiperinsuflação dinâmica e promover melhores níveis de tolerância ao esforço. Apesar da utilização do CPAP ser comum na prática clínica com pacientes em insuficiência ventilatória, ainda são escassos os estudos em relação aos possíveis efeitos dessa terapia sobre a melhora da *performance* em pacientes com asma, justificando a realização do presente estudo.

---

#### **4 OBJETIVOS**

- Avaliar a capacidade de exercício de crianças e adolescentes com AGRT, identificando os principais determinantes do condicionamento aeróbico através do TECP, da função pulmonar, do controle da doença e da presença de BIE, buscando identificar possíveis associações entre essas variáveis.

- Avaliar o efeito do CPAP sobre as mudanças no consumo máximo de oxigênio, na ventilação pulmonar, nos equivalentes ventilatórios para consumo de oxigênio e para produção de gás carbônico no limiar anaeróbico e no pico do exercício, além do tempo de permanência em exercício de crianças e adolescentes com AGRT.

---

## **5 HIPÓTESES**

H1. Crianças e adolescentes com AGRT apresentam comprometimento da capacidade de exercício e isto está associado à presença de BIE e a alterações na função pulmonar.

H2. A utilização de CPAP antes do exercício pode melhorar a capacidade de exercício em pacientes com AGRT.

---

## **6 MÉTODOS**

### **6.1 ARTIGO ORIGINAL 1**

#### **6.1.1 Delineamento da pesquisa**

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal.

#### **6.1.2 Critérios de inclusão**

Foram incluídas crianças e adolescentes com diagnóstico de AGRT, de ambos os sexos, com idade entre seis e 18 anos que realizavam acompanhamento e tratamento regular em um Ambulatório de referência para Asma do Hospital São Lucas da PUCRS.

#### **6.1.3 Critérios de exclusão**

Foram excluídos os pacientes com limitações cognitivas/motoras ou outras doenças crônicas (doenças neurológicas, anomalias cardíacas, congênitas ou imunodeficiências) que pudessem comprometer as avaliações propostas. Além disso, foram excluídos os pacientes que apresentassem, no dia dos testes, sinais indicativos de exacerbação pulmonar como, aumento da tosse, produção de escarro, sibilância, constrição torácica e aqueles que não conseguissem realizar o TECP.

#### **6.1.4 Coleta de dados**

A avaliação antropométrica e o teste de função pulmonar, a BIE o TECP foram realizados no Laboratório de Atividade Física em Pediatria do Centro Infantil da PUCRS. Além dos testes, foram coletados, em prontuário eletrônico, dados de cada paciente, como, data de nascimento, idade, gênero, medicações usadas atualmente

---

e o resultado do teste cutâneo de alergia. A coleta de dados ocorreu durante o período de março de 2016 a julho de 2018.

#### 6.1.5 Desenho do estudo

Os pacientes selecionados foram convidados a participar do estudo no momento em que compareceram à consulta ambulatorial de rotina. Os pais e/ou responsáveis legais que concordaram em participar responderam ao questionário de controle da doença (GINA) e os pacientes foram encaminhados ao Centro Infantil da Universidade para realização da avaliação antropométrica, teste de função pulmonar (espirometria) e avaliação da BIE. Em uma segunda visita, após aproximadamente 15 dias, conforme a rotina de consultas do ambulatório, foi realizado o TECP. Dados clínico foram coletados dos prontuários dos pacientes, incluindo o resultado do teste cutâneo de alergia. A figura 1 demonstra os procedimentos que foram realizados em cada etapa do presente estudo.

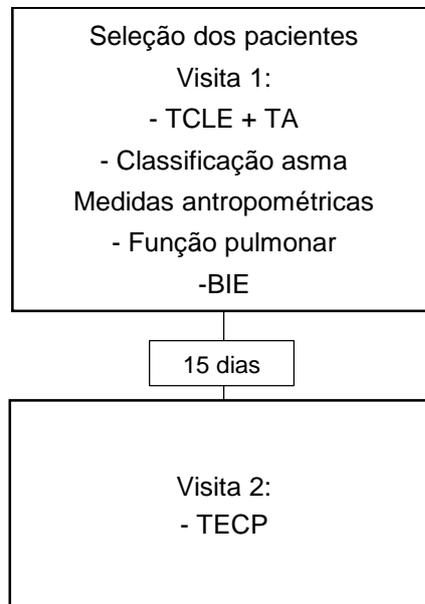


Figura 1. **Desenho do estudo 1.**

---

### 6.1.6 Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas em média e desvio-padrão, enquanto as variáveis assimétricas em mediana e intervalo interquartil. Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta e relativa. Comparações entre grupos foram avaliadas através do teste t de *Student* para amostras independentes ou teste de qui-quadrado de *Pearson* para as variáveis categóricas. As correlações foram testadas utilizando-se o teste de correlação de *Pearson* e classificadas de acordo com o coeficiente de correlação como fraca ( $r \leq 0,39$ ), moderada ( $r = 0,4$  a  $0,69$ ) e forte ( $r = 0,7$  a  $1,0$ ). Todas as análises foram realizadas com o programa SPSS (versão 17.0) e as diferenças consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## 6.2 ARTIGO ORIGINAL 2

### 6.2.1 Delineamento da pesquisa

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, controlado, com *crossover*.

### 6.2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos crianças e adolescentes com diagnóstico de AGRT, de ambos os sexos, com idade entre seis e 18 anos que realizavam acompanhamento e tratamento regular em um Ambulatório de referência para Asma do Hospital São Lucas da PUCRS.

---

### 6.2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com limitações cognitivas/motoras ou outras doenças crônicas (doenças neurológicas, anomalias cardíacas, congênitas ou imunodeficiências) que pudessem comprometer as avaliações propostas. Além disso, foram excluídos os pacientes que apresentassem, no dia dos testes, sinais indicativos de exacerbação pulmonar como, aumento da tosse, produção de escarro, sibilância, constrição torácica e aqueles que não conseguissem realizar o TECP.

### 6.2.4 Coleta de dados

A avaliação antropométrica, o teste de função pulmonar e o TECP foram realizados no Laboratório de Atividade Física em Pediatria do Centro Infantil da PUCRS. Além dos testes, foram coletados, em prontuário eletrônico, dados clínicos de cada paciente, incluindo a data de nascimento, idade, gênero, medicações usadas atualmente e o resultado do teste cutâneo de alergia. A coleta de dados ocorreu durante o período de julho de 2017 a dezembro de 2018. A equipe que executou e analisou os testes de função pulmonar e o TECP foi cegada quanto ao uso do CPAP.

### 6.2.5 Desenho do estudo

Em um primeiro momento, os pacientes realizaram consulta médica conforme rotina do ambulatório de asma, preencheram os questionários da GINA, para avaliar o controle da doença, e o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) para a avaliação do nível de atividade física diária. Em seguida, foram mensuradas as variáveis antropométricas e os pacientes realizaram o teste de função pulmonar. Após, os pacientes foram randomizados, através de um envelope lacrado, para realizar, em um primeiro momento, o tratamento ou o placebo (controle). Os indivíduos que inicialmente foram alocados para receber o tratamento realizaram, em um segundo momento, os procedimentos referentes ao controle, enquanto os sujeitos anteriormente alocados para este último realizaram o tratamento. Nos dois momentos

---

## Métodos

foram realizados o TECP e as medidas de PFE. Os pacientes tiveram um período de *wash-out* de 15 dias entre o tratamento e o controle. A ordem sequencial de randomização ficou em sigilo com um único pesquisador, assim os outros profissionais envolvidos e responsáveis pela coleta de dados foram cegados durante todo o período do estudo. O desenho do estudo é apresentado na Figura 2.

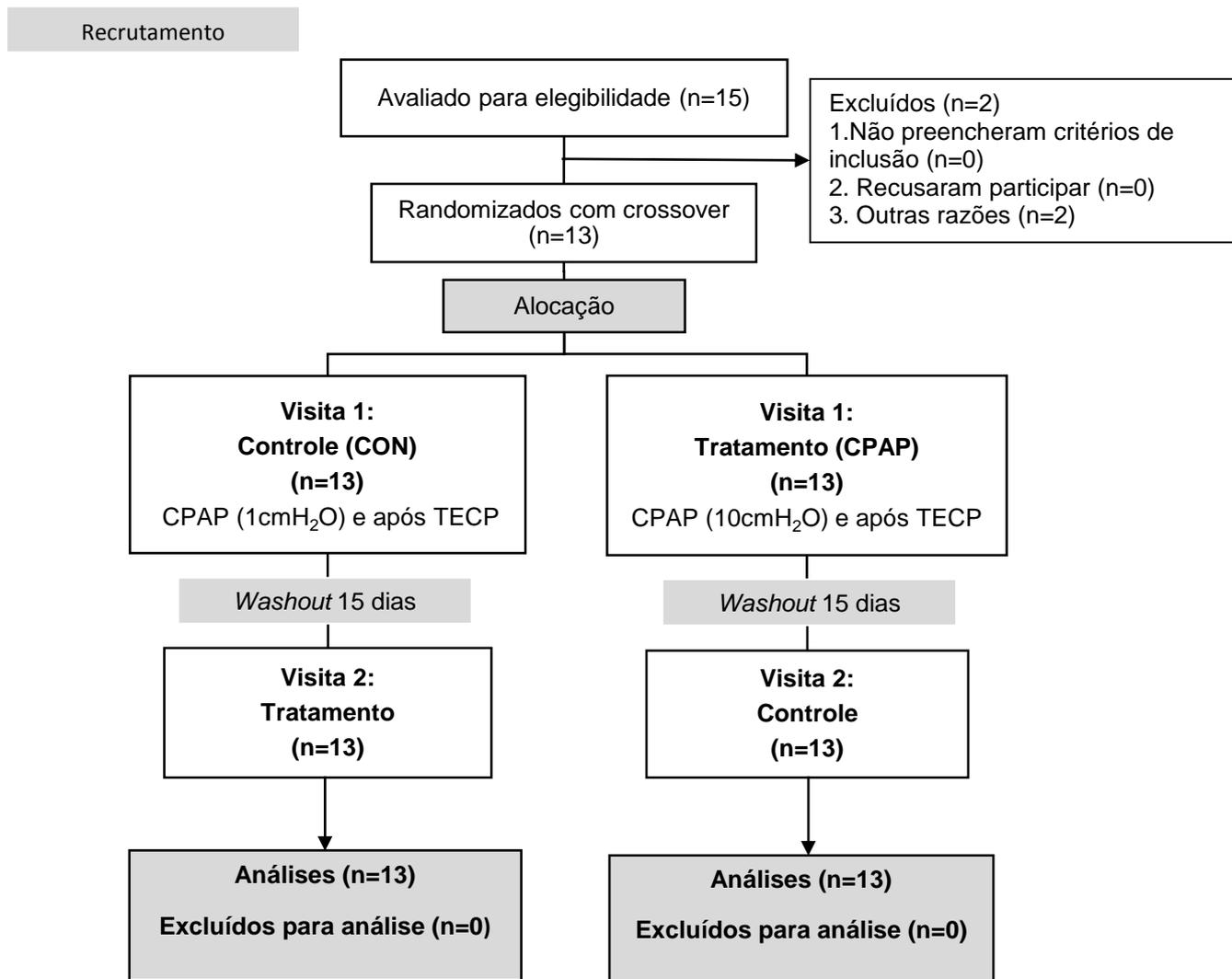


Figura 2. Desenho do estudo 2.

### 6.2.6 Intervenção (CPAP)

A aplicação do CPAP foi orientada e realizada sempre pelo mesmo fisioterapeuta e ocorreu no Laboratório de Atividade Física em Pediatria da PUCRS. Para realização do CPAP foi utilizada uma interface nasal. No primeiro momento, era instalado o CPAP, sendo que o fisioterapeuta segurava a máscara na posição em que seria fixada, explicando o método ao paciente e permitindo sua adaptação gradual. Somente após alguns minutos, a máscara era fixada com as tiras específicas de modo que o paciente ficasse confortável. Durante o tratamento com CPAP, os participantes iniciaram com PEEP de 1cmH<sub>2</sub>O que era aumentada de 2 em 2 cmH<sub>2</sub>O até alcançar uma PEEP de 10cmH<sub>2</sub>O, conforme a tolerância do paciente. Assim, o tratamento consistiu na utilização da ventilação não-invasiva (VNI), no modo CPAP, com PEEP 10cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 0,21, por um período de 40 minutos. Já no controle (placebo), os participantes utilizaram a VNI (CPAP), com uma PEEP mínima de 1 cmH<sub>2</sub>O e FiO<sub>2</sub> 0,21, também por 40 minutos (64, 65). Nos dois momentos, após o uso da VNI, foram realizados o TECP e a medida do PFE.

### 6.2.7 Análise estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas em média e desvio-padrão, enquanto as variáveis assimétricas em mediana e intervalo interquartil. Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta e relativa. As comparações dos desfechos finais entre os GP e GT foram avaliadas através do teste t de *Student* para amostras pareadas. Para avaliação da interação dos fatores tratamento (CPAP e placebo) e tempo (antes e depois) foi utilizado o modelo *Generalized Linear Models*, seguido do pós-teste de LSD. Todas as análises foram realizadas com o programa SPSS (versão 17.0) e as diferenças consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

---

### 6.3 FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO

#### 6.3.1 Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada através da mensuração do peso e da altura em triplicata ou até a obtenção de dois valores idênticos. O valor final destas medidas foi calculado através da média das três aferições, sendo que as medidas não poderiam variar mais do que 5%. O peso foi obtido com os indivíduos em posição ortostática, com o mínimo de roupa, sem calçados e utilizando-se uma balança digital (G-Tech, Glass 1 FW, Rio de Janeiro, Brasil) previamente calibrada com precisão de 100 gramas. A altura foi obtida com os participantes descalços, com os pés em posição paralela, tornozelos unidos, braços estendidos ao longo do corpo e com a cabeça em posição neutra. As medidas de altura foram obtidas com o uso de um estadiômetro portátil (AlturaExata, TBW, São Paulo, Brasil) com precisão de 1 mm. A partir dessas aferições, o índice de massa corporal (IMC: peso (kg) /altura<sup>2</sup>(m)) foi expresso em valor absoluto e em escore z (66, 67).

#### 6.3.2 Questionário do *Global initiative for asthma* (GINA)

Para a avaliação do nível de controle da asma aplicou-se o GINA, que é composto por quatro questões referentes a sintomas diurnos e noturnos, uso de medicação de resgate e se houveram limitações de atividade nas últimas quatro semanas. Para classificação foram consideradas as seguintes respostas: todas negativas asma controlada; se 1 a 2 respostas positivas asma parcialmente controlada; e se 3 a 4 respostas positivas asma não controlada (1).

#### 6.3.3 Avaliação do nível de atividade física

A avaliação do nível de atividade física diária foi realizada através do questionário *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), na versão curta. Este instrumento aborda questões sobre os últimos sete dias, avaliando a frequência

---

e o tempo gasto em atividades moderadas, vigorosas e caminhadas, além do tempo em atividades sentadas. O desfecho desse instrumento se baseia no tempo gasto (minutos) em cada uma das respectivas atividades. Os pacientes com idade acima de 15 anos, responderam ao IPAQ-A, sendo classificados como ativos os indivíduos que praticam pelo menos 150 minutos de atividade física de intensidade moderada. Os participantes com idade inferior a 15 anos responderam o IPAQ-C, sendo classificados ativos quando apresentavam (escore  $\geq 3$ ) ou sedentário (escore  $<3$ ) (67).

#### 6.3.4 Avaliação da função pulmonar

A espirometria foi executada utilizando o espirômetro KOKO (Louisville, CO, USA) baseado em fluxo. Os parâmetros espirométricos avaliados incluíram VEF<sub>1</sub>, capacidade vital forçada (CVF), a razão VEF<sub>1</sub>/CVF e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital (FEF<sub>25-75%</sub>). A espirometria foi realizada na posição ortostática, sem o uso de clipe nasal (69), e os pacientes foram orientados a realizar uma inspiração máxima seguida por uma expiração máxima, rápida e sustentada por pelo menos três segundos. Foram obtidas três curvas aceitáveis e duas curvas reproduzíveis. Para a normalização dos dados espirométricos foi utilizada a equação internacional GLI 2012 (70).

#### 6.3.5 Teste de broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE)

O exame foi realizado em um ambiente com a temperatura mantida entre 20-24°C graus, seguro e tranquilo, ar seco  $<10\text{mgH}_2\text{O/L}$  e umidade relativa do ar em torno de 60%. O teste de BIE seguiu as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS)(27) e foi monitorado por fisioterapeutas e um médico responsável, para segurança dos participantes. Os pacientes realizaram uma espirometria antes da execução do teste, imediatamente após, e em 5, 10, 15 e 30 minutos após o término do protocolo de exercício. O teste de BIE foi realizado utilizando-se uma esteira rolante, modelo KT-10400 (Imbramed, Brasil), com velocidade e inclinação adaptável. Foi utilizada uma inclinação de 15% e a velocidade da esteira foi incrementada até o sujeito alcançar uma frequência cardíaca de 80% em relação à máxima prevista (220-

---

idade). Em seguida, os pacientes mantiveram esse nível de exercício por mais 4 a 6 minutos, de acordo com a tolerância de cada sujeito. Os critérios para interrupção do teste foram a incapacidade de continuar o exercício relatado pelo próprio participante, bem como a presença de sibilos ou SpO<sub>2</sub> menor do que 88% (27). Os pacientes foram monitorados quanto às principais variáveis fisiológicas (SpO<sub>2</sub>, FC, FR e pressão arterial) antes e imediatamente após a realização do exame. A presença de broncoespasmo induzido pelo exercício foi considerada positiva quando houve uma queda do VEF<sub>1</sub> maior do que 15% após a realização do exercício (prazo de até 30 minutos) em relação ao valor basal previamente mensurado (27).

#### 6.3.6 Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

Os pacientes realizaram o TECP em uma esteira rolante, modelo KT-10400 (Imbramed, São Paulo, Brasil), que apresenta uma inclinação e velocidade adaptável. Para a execução do teste, foi ajustada na face da criança uma máscara facial interligada a um equipamento eletrônico, previamente calibrado, que permitiu a passagem dos gases expirados. A medida de captação de gases foi realizada por um sistema de ergoespirometria, utilizando-se um analisador de gases VO2000 (Medical Graphics Corporation, St. Paul, Minnesota-USA). O teste foi executado por um pesquisador treinado e seguiu as recomendações do *American College of Sports Medicine* (ACMS)(71). O teste foi realizado com um protocolo de rampa adaptado com base em um estudo prévio (72). A FC e a SpO<sub>2</sub> foram verificadas com auxílio de um oxímetro de pulso portátil (Nonin®, Mineapolis, EUA), após os pacientes permanecerem 15 minutos em repouso, a cada 60s e ao término do teste. Os sujeitos foram orientados a caminhar por 2 minutos para se adaptar à esteira, com uma velocidade de 3 km/h e sem inclinação. Após, houve uma inclinação fixa em 3% e a velocidade aumentou de forma progressiva, com incremento de 0,5 km/h a cada minuto, até a finalização do teste (72). Todos foram encorajados a manter o ritmo até a exaustão ou surgimento de sinais e/ou sintomas limitantes (dispneia, dor nas pernas e/ou tontura). Para se considerar o teste como máximo, pelo menos três dos seguintes critérios deveriam ser observados: exaustão ou inabilidade para manter a velocidade requerida, RQ >1,0, FC<sub>máx</sub> >85% da frequência cardíaca estimada (fórmula: 208 – idade x 0,7) e a presença de platô no VO<sub>2</sub> (73, 74). Os dados foram gravados e

---

projetados para um *software* (Aerograph), e posteriormente analisados. Os parâmetros avaliados foram  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ , expresso em  $(\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1})$ , a  $V_E$  e equivalentes respiratórios de oxigênio ( $V_E/\dot{V}O_2$ ) e gás carbônico ( $V_E/\dot{V}O_2$ ), expressos em  $(\text{L}\cdot\text{min}^{-1})$ , o  $\dot{V}O_2$  no LA, o tempo percorrido na esteira expresso em minutos, e a FC máxima expressa em batimentos por minuto (bpm). Em repouso, a cada 60s e ao término do teste foi verificada a FC e a  $\text{SpO}_2$  com auxílio de oxímetro de pulso portátil (Nonin®, Mineapolis, EUA). No início do protocolo e ao final, os pacientes foram solicitados a classificar o grau subjetivo de dispneia através da Escala de Borg Modificada (75).

#### 6.4 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo 1 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade sob o número 47845415.4.0000.5336 e o estudo 2 sob o número 48678115.9.0000.5336. Todos os responsáveis que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e as crianças e adolescentes maiores de oito anos assinaram o Termo de Assentimento.

---

## 7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nesta tese demonstraram um baixo comprometimento da capacidade de exercício em crianças e adolescentes com AGRT. Diferentes aspectos do desempenho físico parecem ser influenciados por determinantes distintos, incluindo a função pulmonar e a BIE. A FC de repouso pode ser um marcador clínico de fácil utilização, já que se correlacionou com diversos parâmetros de desempenho no TECP. Além disso, a utilização da VNI (CPAP) antes do TECP em crianças e adolescentes com AGRT gerou um aumento na duração do exercício físico, porém não melhorou as principais variáveis fisiológicas que representam a capacidade de exercício.

Até o presente momento, os estudos apresentados nesta tese parecem ser os primeiros a avaliar, respectivamente, os determinantes da capacidade de exercício e o efeito da VNI (CPAP) sobre a tolerância ao exercício em crianças e adolescentes com AGRT. Os achados apresentados podem contribuir para um melhor entendimento e acompanhamento dos fatores que influenciam a capacidade de exercício, controle da doença, broncoespasmo induzido pelo exercício e função pulmonar de crianças e adolescentes com AGRT. Ainda, ressaltam a importância de novas estratégias terapêuticas não farmacológicas, como complemento à terapia medicamentosa, que contribuam com a melhora da *performance*, diminuindo o esforço ventilatório, a exacerbação da dispneia e, assim, contribuindo para que esses pacientes tenham melhores níveis de atividade física e qualidade de vida.

---

**8 REFERÊNCIAS**

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31(1):143-78.
  2. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J.* 1998;12(2):315-35.
  3. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998;351(9111):1225-32.
  4. Saúde Md. In: SUS D, editor. 2010. p. <http://tabnet.datasus.gov.br>.
  5. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):489-500.
  6. McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology.* 2011;16(6):900-11.
  7. Priftis KN, Panagiotakos DB, Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Nicolaidou P. Aims, methods and preliminary findings of the Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens (PANACEA) epidemiological study. *BMC Public Health.* 2007;7:140.
  8. Pianosi PT, Davis HS. Determinants of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics.* 2004;113(3 Pt 1):e225-9.
  9. Regamey N, Moeller A. Paediatric exercise testing. *Eur Respir Mon.* 2010;47:291-309.
  10. Basso RP, Jamami M, Pessoa BV, Labadessa IG, Regueiro EM, Di Lorenzo VA. Assessment of exercise capacity among asthmatic and healthy adolescents. *Rev Bras Fisioter.* 2010;14(3):252-8.
  11. Ram FS, Robinson SM, Black PN, Picot J. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD001116.
  12. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration.* 2009;77(1):3-17.
  13. O'Donnell DE, Sani R, Giesbrecht G, Younes M. Effect of continuous positive airway pressure on respiratory sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during submaximal exercise. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(5):1185-91.
-

*Referências*

---

14. Soriano JB, Campos HdS. Epidemiology of asthma. *Pulmão RJ*. 2012;21(2):3-10.
  15. Sociedade, Tisiologia BdPe. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma. *J Bras Pneumol*. 2012;38:1-46.
  16. Collaborators GMaCoD. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
  17. Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):1-7.
  18. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):18S-24S.
  19. de Oliveira MA, Faresin SM, Bruno VF, de Bittencourt AR, Fernandes AL. Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients. *Eur Respir J*. 1999;14(4):908-14.
  20. Laitinen T, Räsänen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Importance of genetic factors in adolescent asthma: a population-based twin-family study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1073-8.
  21. Salviano LDDS, Taglia-Ferre KD, Lisboa S, Costa ACCD, Campos HDS, March MFP. Association between fraction of exhaled nitric oxide and spirometry data and clinical control of asthma in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr*. 2018;36(1):8.
  22. Heijkenskjöld Rentzhog C, Janson C, Berglund L, Borres MP, Nordvall L, Alving K, et al. Overall and peripheral lung function assessment by spirometry and forced oscillation technique in relation to asthma diagnosis and control. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(12):1546-54.
  23. SBdPe T. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J pneumol*. 2002;28:S1-S238.
  24. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):426-32.
  25. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. 2003;124(4):1318-24.
  26. Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, de Souza RG, Vargas MH, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):343-50.
-

27. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):1016-27.
  28. Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397-406.
  29. Gibson PG, Mattoli S, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Increased peak flow variability in children with asymptomatic hyperresponsiveness. *Eur Respir J.* 1995;8(10):1731-5.
  30. de Souza Tavares MG, Pizzichini MMM, Steidle LJM, Nazário NO, Rocha CC, Ferraro MC, et al. Tradução e adaptação cultural do Asthma Control Scoring System (Sistema de Escore para Controle Abrangente da Asma) para uso no Brasil\*, \*. *J Bras Pneumol.* 2010;36(6):683-92.
  31. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy.* 2008;63(8):1054-60.
  32. Simões SM, Cunha SS, Barreto ML, Cruz AA. Distribution of severity of asthma in childhood. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(5):417-23.
  33. Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J.* 2011;37(2):432-40.
  34. Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melén E, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J.* 2010;36(1):196-201.
  35. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet.* 2010;376(9743):814-25.
  36. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73.
  37. Garfinkel SK, Kesten S, Chapman KR, Rebeck AS. Physiologic and nonphysiologic determinants of aerobic fitness in mild to moderate asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(4 Pt 1):741-5.
  38. Hallstrand TS, Curtis JR, Aitken ML, Sullivan SD. Quality of life in adolescents with mild asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(6):536-43.
  39. Welsh L, Roberts RG, Kemp JG. Fitness and physical activity in children with asthma. *Sports Med.* 2004;34(13):861-70.
  40. Jang AS, Lee JH, Park SW, Shin MY, Kim DJ, Park CS. Severe airway hyperresponsiveness in school-aged boys with a high body mass index. *Korean J Intern Med.* 2006;21(1):10-4.
-

*Referências*

---

41. Laitano O MF. Exercise-induced asthma: current aspects and recommendations. *Rev Bra Med Esporte*. 2007;13:1-4.
  42. Becerril-Ángeles M, Vargas MH, Hernández-Pérez L, Rivera-Istepan NJ, Pérez-Hidalgo RI, Ortega-González AG, et al. Prevalence and Characteristics of Exercise-Induced Bronchoconstriction in High School and College Athletes at 2,240 m Altitude. *Rev Invest Clin*. 2017;69(1):20-7.
  43. Storms WW. Review of exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(9):1464-70.
  44. Lin LL, Huang SJ, Ou LS, Yao TC, Tsao KC, Yeh KW, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma: An observational cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017.
  45. Anthracopoulos MB, Fouzas S, Papadopoulos M, Antonogeorgos G, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, et al. Physical activity and exercise-induced bronchoconstriction in Greek schoolchildren. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(11):1080-7.
  46. Clark CJ, Cochrane LM. Assessment of work performance in asthma for determination of cardiorespiratory fitness and training capacity. *Thorax*. 1988;43(10):745-9.
  47. Santuz P, Baraldi E, Filippone M, Zacchello F. Exercise performance in children with asthma: is it different from that of healthy controls? *Eur Respir J*. 1997;10(6):1254-60.
  48. Lamar Filho RA FA, Neves MAM, Valença LM. Cardiorespiratory response to incremental progressive maximal exercise in asthmatic patients. *J Pneumologia* 2001;27(0102-3586):137-42.
  49. Armstrong N, Welsman JR. Assessment and interpretation of aerobic fitness in children and adolescents. *Exerc Sport Sci Rev*. 1994;22:435-76.
  50. Society AT, Physicians ACoC. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-77.
  51. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax*. 2008;63(11):1018-23.
  52. Prentice-Dunn H, Prentice-Dunn S. Physical activity, sedentary behavior, and childhood obesity: a review of cross-sectional studies. *Psychol Health Med*. 2012;17(3):255-73.
  53. Cliff DP, Reilly JJ, Okely AD. Methodological considerations in using accelerometers to assess habitual physical activity in children aged 0-5 years. *J Sci Med Sport*. 2009;12(5):557-67.
  54. Reis MS, Sampaio LM, Lacerda D, De Oliveira LV, Pereira GB, Pantoni CB, et al. Acute effects of different levels of continuous positive airway pressure on
-

- cardiac autonomic modulation in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Med Sci.* 2010;6(5):719-27.
55. Fessler HE, Brower RG, Permutt S. CPAP reduces inspiratory work more than dyspnea during hyperinflation with intrinsic PEEP. *Chest.* 1995;108(2):432-40.
56. Hoo GW. Nonpharmacologic adjuncts to training during pulmonary rehabilitation: the role of supplemental oxygen and noninvasive ventilation. *J Rehabil Res Dev.* 2003;40(5 Suppl 2):81-97.
57. Wang CH, Lin HC, Huang TJ, Yang CT, Yu CT, Kuo HP. Differential effects of nasal continuous positive airway pressure on reversible or fixed upper and lower airway obstruction. *Eur Respir J.* 1996;9(5):952-9.
58. Pissulin FDM GA, Kroll LB, Cecílio MJ. Utilização da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) durante atividade física em esteira ergométrica em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): comparação com o uso de oxigênio. *J Pneumologia.* 2002 28(0102-3586 ):131-6.
59. Busk M, Busk N, Puntteney P, Hutchins J, Yu Z, Gunst SJ, et al. Use of continuous positive airway pressure reduces airway reactivity in adults with asthma. *Eur Respir J.* 2013;41(2):317-22.
60. Xue Z, Yu Y, Gao H, Gunst SJ, Tepper RS. Chronic continuous positive airway pressure (CPAP) reduces airway reactivity in vivo in an allergen-induced rabbit model of asthma. *J Appl Physiol (1985).* 2011;111(2):353-7.
61. Chatkin M, Menezes AM, Albernaz E, Victora CG, Barros FC. [Asthmatic children's risk factors for emergency room visits, Brazil]. *Rev Saude Publica.* 2000;34(5):491-8.
62. Schuh C, Fritscher LG, Chapman KR, Fritscher CC. The prevalence of asthma and atopy in schoolchildren from Porto Alegre, Brazil, has plateaued. *Respir Med.* 2015;109(3):308-11.
63. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax.* 2004;59(11):922-4.
64. Medicine ACoS. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. Koogan G, editor 2007. 28 p.
65. Group WMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85.
66. de Onis M OA, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007. p. 660-7.
67. Crocker PR, Bailey DA, Faulkner RA, Kowalski KC, McGrath R. Measuring general levels of physical activity: preliminary evidence for the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(10):1344-9.
-

*Referências*

---

68. Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J*. 2003;21(5):876-8.
  69. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
  70. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, Medicine ACoS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013;12(4):215-7.
  71. Borel B, Leclair E, Thevenet D, Beghin L, Berthoin S, Fabre C. Correspondences between continuous and intermittent exercises intensities in healthy prepubescent children. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(5):977-85.
  72. Rodrigues AN, Perez AJ, Carletti L, Bissoli NS, Abreu GR. Maximum oxygen uptake in adolescents as measured by cardiopulmonary exercise testing: a classification proposal. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(6):426-30.
  73. Karila C, de Blic J, Waernessyckle S, Benoist MR, Scheinmann P. Cardiopulmonary exercise testing in children: an individualized protocol for workload increase. *Chest*. 2001;120(1):81-7.
  74. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
-

## APÊNDICES

---

**APÊNDICE A - ARTIGO ORIGINAL 1****Determinantes da capacidade de exercício em crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia**

Este artigo será submetido ao *Journal of Asthma*

Fator de impacto: 2.014

---

**RESUMO**

**Objetivos:** Avaliar a capacidade de exercício de crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia (AGRT), identificando os determinantes do condicionamento aeróbico.

**Métodos:** Estudo transversal no qual foram incluídas crianças e adolescentes de 6 a 18 anos com diagnóstico de AGRT. Foram coletados dados clínicos (idade e sexo), antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal) e de controle da doença. Além disso foram realizados um teste de função pulmonar (espirometria), teste de exercício cardiopulmonar (TECP) e teste de broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE).

**Resultados:** Foram incluídos 24 pacientes com AGRT e média de idade de  $11,5 \pm 2,6$  anos. A média do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) foi de  $91,3 \pm 9,2\%$ . O BIE ocorreu em 54,2% dos pacientes. No TECP, o consumo máximo de oxigênio ( $VO_2$ ) foi de  $34,1 \pm 7,8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Ao correlacionar as variáveis do TECP e da espirometria encontramos correlação significativa da reserva ventilatória com o  $VEF_1$  ( $r=0,57$ ;  $p=0,003$ ). Da mesma forma, houve correlação significativa do TECP com o percentual de queda do  $VEF_1$  no teste de BIE, tanto para o  $V_EVO_2$  ( $r=0,47$ ;  $p=0,02$ ), como para o  $V_EVCO_2$  ( $r=0,46$ ;  $p=0,02$ ). Pacientes com  $VEF_1 < 80\%$  apresentaram menor reserva ventilatória ( $p=0,009$ ). Além disso, a frequência cardíaca de repouso apresentou correlações com valores de pico do exercício no TECP, incluindo o  $VO_2$  ( $r=-0,40$ ;  $p=0,04$ ),  $V_EVO_2$  ( $r=0,46$ ;  $p=0,02$ ) e  $V_EVCO_2$  ( $r=0,48$ ;  $p=0,01$ ).

**Conclusão:** Apesar do baixo comprometimento da capacidade de exercício, crianças e adolescentes com AGRT e redução da função pulmonar apresentam diminuição da reserva ventilatória. Diferentes aspectos do desempenho físico são influenciados por determinantes distintos, incluindo a função pulmonar e a BIE.

**Palavras-chave:** Asma, Aptidão Física, Broncoespasmo Induzido pelo Exercício.

---

## **INTRODUÇÃO**

A asma é uma doença respiratória obstrutiva crônica com elevada prevalência na população infantil em diversos países, sendo considerada uma das doenças de maior causa de hospitalizações no mundo (1). No espectro de gravidade da doença, 5 a 10% dos asmáticos apresentam um quadro de asma grave (2, 3), necessitando de doses elevadas de medicamentos profiláticos, como corticoide inalatório e apresentando resposta variável à terapia medicamentosa. Um subgrupo de crianças com asma grave não responde adequadamente ao tratamento, apresentando ausência de controle da doença mesmo com o melhor manejo clínico, sendo classificados como asma grave resistente à terapia (AGRT) (4). Crianças com AGRT apresentam sibilos recorrentes, tosse, falta de ar, sono prejudicado pelos sintomas, uso contínuo de medicações, visitas constantes em salas de emergência e hospitalizações, perda escolar, dificuldade para realizar esforço e importante limitação de atividades diárias (5-7).

A menor tolerância ao exercício físico constitui-se em um componente importante da doença e parece estar relacionada a fatores como o grau de obstrução da via aérea no repouso, a diminuição da capacidade ventilatória, a maior sensação de dispnéia e a ocorrência de broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE). Estes fatores podem contribuir para a interrupção precoce da atividade física, levando a um estilo de vida mais sedentário (5-7). No entanto, ainda não são claros os mecanismos que estão associados ao nível de condicionamento físico em pacientes com AGRT. Assim, a avaliação da capacidade de exercício se constitui em ferramenta importante para avaliar de forma objetiva a intolerância ao exercício, permitindo a prescrição individualizada e segura para a prática de exercício físico (6, 8). O teste de exercício cardiopulmonar (TECP) é considerado o padrão-ouro para avaliação da capacidade de exercício, fornecendo informações objetivas acerca do nível de condicionamento físico e dos principais determinantes da intolerância ao exercício físico (9). Estudos prévios, tem demonstrado ainda que o condicionamento físico, fatores psicológicos e a obesidade estão associados a menor aptidão física, principalmente em crianças com asma (6, 10, 11).

Considerando a complexidade do quadro clínico e do tratamento dos pacientes com AGRT, um melhor entendimento dos fatores que influenciam a capacidade de

---

exercício pode contribuir para um melhor manejo clínico da doença. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar a capacidade de exercício de crianças e adolescentes com AGRT, buscando identificar os principais determinantes do condicionamento aeróbico. Para isso, foi realizado um TECP e foram avaliadas a função pulmonar, o controle da doença e a presença de broncoconstrição induzida por exercício, buscando identificar possíveis associações entre essas variáveis.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo do tipo transversal, em crianças e adolescentes com AGRT, de ambos os sexos e com idade entre seis e 18 anos. Todos os pacientes encontravam-se em acompanhamento e tratamento regular em um Ambulatório de referência para Asma. Foram excluídos os pacientes com limitações cognitivas/motoras ou outras doenças crônicas (doenças neurológicas, anomalias cardíacas, congênitas ou imunodeficiências) que pudessem comprometer as avaliações propostas. Além disso, foram excluídos os pacientes que apresentassem, no dia dos testes, sinais indicativos de exacerbação pulmonar como, aumento da tosse, produção de escarro, sibilância e aqueles que não conseguissem realizar um TECP máximo. Foi realizado um cálculo de tamanho amostral considerando o comportamento da variável ( $VO_{2pico}$ ) e a sua relação com a função pulmonar. Assim, adotando-se um índice de significância de 0,05, um poder de 80% e visando detectar uma correlação mínima de 0,40, atingiu-se um tamanho amostral de aproximadamente 23 crianças e adolescentes a serem incluídos. A coleta de dados ocorreu durante o período de março de 2016 a julho de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade sob o número 47845415.4.0000.5336. Todos os responsáveis que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e as crianças e adolescentes maiores de oito anos assinaram o termo de assentimento.

### **Desenho do estudo**

Os pacientes selecionados foram convidados a participar do estudo no momento em que compareceram à consulta ambulatorial de rotina. Os pais e/ou

---

responsáveis legais que concordaram em participar responderam ao questionário de controle da doença (GINA) e os pacientes foram encaminhados para o Laboratório de Atividade Física em Pediatria da Universidade para realização da avaliação antropométrica, teste de função pulmonar (espirometria) e avaliação da BIE. Em um segundo momento, após aproximadamente 15 dias, conforme a rotina de consultas do ambulatório, foi realizado o TECP. Os pacientes foram orientados a não utilizar broncodilatadores no dia da visita. Dados clínico foram coletados dos prontuários dos pacientes, incluindo o resultado do teste cutâneo de alergia. O desfecho primário do estudo foi a capacidade de exercício (TECP) e os desfechos secundários foram o nível de controle da doença, a função pulmonar e a BIE.

### **Procedimentos**

*Avaliação antropométrica:* foi realizada através da mensuração do peso e da altura em triplicata. O valor final destas medidas foi calculado através da média das três aferições, sendo que as medidas não poderiam variar mais do que 5%. O peso foi obtido com os indivíduos em posição ortostática, com o mínimo de roupa, sem calçados e utilizando-se uma balança digital (G-Tech, Glass 1 FW, Rio de Janeiro, Brasil) previamente calibrada com precisão de 100 gramas. A altura foi obtida com os participantes descalços, com os pés em posição paralela, tornozelos unidos, braços estendidos ao longo do corpo e com a cabeça em posição neutra. As medidas de altura foram obtidas através de um estadiômetro portátil (AlturaExata, TBW, São Paulo, Brasil) com precisão de 1 mm. A partir dessas aferições, o índice de massa corporal (IMC: peso (kg) /altura<sup>2</sup>(m)) foi expresso em valor absoluto e em escore z (12).

*Espirometria:* foi executada utilizando o espirômetro KOKO (Louisville, CO, USA) baseado em fluxo. Os parâmetros espirométricos avaliados incluíram capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), a razão VEF<sub>1</sub>/CVF e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital (FEF<sub>25-75%</sub>). A espirometria foi realizada na posição ortostática, sem o uso de clipe nasal (13), e os pacientes foram orientados a realizar uma inspiração máxima seguida por uma expiração máxima, rápida e sustentada por pelo menos três segundos. Foram obtidas

---

três curvas aceitáveis e duas curvas reprodutíveis. Todos os métodos técnicos e critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade seguiram as recomendações da *American Thoracic Society – European Respiratory Society* ATS/ERS (14). Para a normalização dos dados espirométricos foi utilizada a equação internacional GLI 2012 (14).

*Teste de broncoconstrição induzida pelo exercício:* o teste de BIE seguiu as recomendações da *American Thoracic Society* (ATS) (15). Os pacientes realizaram uma espirometria antes da realização do teste, imediatamente após, e em 5, 10, 15 e 30 minutos após o término do protocolo de exercício. O teste de BIE foi realizado utilizando-se uma esteira rolante, modelo KT-10400 (Imbramed, Brasil), com velocidade e inclinação adaptável. Foi utilizada uma inclinação de 15% e a velocidade da esteira foi incrementada até o sujeito alcançar uma FC entre 80-90% da máxima prevista (220-idade). Em seguida, os pacientes mantiveram esse nível de exercício por mais 4-6 minutos, de acordo com a tolerância de cada sujeito. Os critérios para interrupção foram a incapacidade de continuar o exercício relatado pelo próprio participante, bem como a presença de sibilos ou saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) menor do que 88% (15). Os pacientes foram monitorados quanto às principais variáveis fisiológicas (SpO<sub>2</sub>, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e pressão arterial) antes e imediatamente após a realização do exame. A presença de BIE foi considerada positiva quando houve uma queda do VEF<sub>1</sub> maior do que 15% após a realização do exercício (prazo de até 30 minutos) em relação ao valor basal previamente mensurado (15).

*Teste de Exercício Cardiopulmonar:* a medida de captação de gases foi realizada por um sistema de ergoespirometria, utilizando-se um analisador de gases VO2000 (Medical Graphics Corporation, St. Paul, Minnesota-USA). Para a execução do teste, foi ajustada na face da criança uma máscara facial interligada a um equipamento eletrônico, previamente calibrado, que permitiu a passagem dos gases expirados. O teste foi executado por um pesquisador treinado e seguiu as recomendações do *American College of Sports Medicine* (ACMS) (16). O teste foi realizado com um protocolo de rampa adaptado com base em um estudo prévia (17). A FC e a SpO<sub>2</sub>,

---

foram verificadas com auxílio de um oxímetro de pulso portátil (Nonin®, Mineapolis, EUA), após os pacientes permanecerem 15 minutos em repouso, a cada 60s e ao término do teste. Resumidamente, os sujeitos foram orientados a caminhar por 2 minutos para se adaptar à esteira, com uma velocidade de 3 km/h e sem inclinação. Após, houve uma inclinação fixa em 3% e a velocidade aumentou de forma progressiva, com incremento de 0,5 km/h a cada minuto, até a finalização do teste (17). Todos foram encorajados a manter o ritmo até a exaustão ou surgimento de sinais e/ou sintomas limitantes (dispneia, dor nas pernas e/ou tontura). Para se considerar o teste como máximo, pelo menos três dos seguintes critérios deveriam ser observados: clara exaustão, coeficiente de troca respiratória  $>1,0$ ,  $FC_{máx} >85\%$  da FC estimada fórmula:  $(208 - idade \times 0,7)$  e a presença de platô no  $VO_{2pico}$  (18,19). Os dados foram gravados e projetados para um software (Aerograph), e posteriormente analisados. Os parâmetros avaliados foram consumo de oxigênio no pico do exercício ( $VO_{2pico}$ ), expresso em  $(mL.kg^{-1}.min^{-1})$ , a ventilação pulmonar ( $V_E$ ) e equivalentes respiratórios de oxigênio ( $V_E/VO_2$ ) e gás carbônico ( $V_E/VCO_2$ ), expressos em  $(L.min^{-1})$ , o  $VO_2$  no limiar anaeróbico (LA), o tempo percorrido na esteira expresso em min., e a FC máxima expressa em batimentos por minuto (bpm). No início do protocolo e ao final, os pacientes foram solicitados a classificar o grau subjetivo de dispnéia através da Escala de Borg Modificada (20).

### **Análise Estatística**

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas em média e desvio-padrão, enquanto as variáveis assimétricas em mediana e intervalo interquartil. Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta e relativa. As comparações entre dois grupos foram avaliadas através do teste t de *Student* para amostras independentes ou teste de qui-quadrado de *Pearson* para as variáveis categóricas. As correlações foram testadas utilizando-se o teste de correlação de *Pearson* e classificadas de acordo com o coeficiente de correlação como fraca ( $r \leq 0,39$ ), moderada ( $r = 0,4$  a  $0,69$ ) e forte ( $r = 0,7$  a  $1,0$ ). Todas as análises foram realizadas com o programa SPSS (versão 17.0) e as diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

---

## RESULTADOS

Foram incluídas 24 crianças e adolescentes com AGRT e média idade de  $11,5 \pm 2,6$  anos, sendo 11 (45,8%) do sexo feminino e a maioria (90,5%) apresentando asma atópica. Em relação ao controle da doença, 10 (41,7%) foram classificados com asma não controlada, 7 (29,2%) parcialmente controlada e 7 (29,2%) controlada. A média do  $VEF_1$  foi de  $91,3 \pm 9,2\%$ , sendo que 8 (33,3%) pacientes apresentaram redução ( $<80\%$ ) do  $VEF_1$ . O BIE com queda de  $VEF_1$  maior do que 15% ocorreu em 54,2% dos pacientes com AGRT. A tabela 1 demonstra, de acordo com a classificação da asma segundo o questionário da GINA, as características demográficas, antropométricas, de função pulmonar e também a resposta e intensidade da BIE na amostra incluída no estudo.

Em relação aos resultados do TECP, no pico do exercício a média de  $VO_2$  foi de  $34,1 \pm 7,8$  mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> e a  $V_E$  foi de  $39,0 \pm 11,7$  L.min<sup>-1</sup>, valores que se encontram dentro da normalidade. Sete (29,2%) pacientes apresentaram  $VO_{2pico}$  reduzido (abaixo do percentil 5), sinalizando uma menor aptidão física. A  $FC_{máx}$  foi de  $184,6 \pm 16,9$  bpm e o RQ de  $1,10 \pm 0,06$ , indicando um teste com características máximas. Não houve queda da  $SpO_2$ . A tabela 2 demonstra os resultados das variáveis fisiológicas obtidas no TECP. Ao compararmos as principais variáveis do TECP entre os pacientes classificados com asma controlada/parcialmente controlada em relação aos pacientes com asma não controlada, não foram encontradas diferenças significativas na capacidade de exercício (Figura 1).

Ao correlacionar as variáveis do TECP e do teste de função pulmonar nos pacientes com AGRT, encontramos uma correlação moderada e significativa da reserva ventilatória com os valores de  $VEF_1$  ( $r=0,57$ ;  $p=0,003$ ). Da mesma forma, a correlação entre as variáveis do TECP e o percentual de queda do  $VEF_1$  no teste de BIE apresentou correlação significativa e moderada com o percentual de queda do  $VEF_1$  no teste de BIE, tanto para o  $V_E/VO_2$  ( $r=0,47$ ;  $p=0,02$ ), como para o  $V_E/VCO_2$  ( $r=0,46$ ;  $p=0,02$ ). As demais variáveis demonstradas na figura 2 não apresentaram correlações significativas.

Para avaliar a influência da função pulmonar, os pacientes com AGRT foram separados em um grupo com  $VEF_1$  maior ou menor do que 80%. Ao compararmos as

---

principais variáveis do TECP, demonstrou-se que os pacientes com  $VEF_1 < 80\%$  apresentaram uma reserva ventilatória ( $p=0,009$ ) significativamente menor do que os pacientes com  $VEF_1 > 80\%$ . No entanto, não houve diferença significativa quando as principais variáveis do pico do exercício foram comparadas entre crianças e adolescentes com AGRT divididos de acordo com a presença de BIE (Figura 3).

Além disso, a FC de repouso apresentou correlações significativas e moderadas com as principais variáveis do TECP no do pico do exercício, com valores de  $VO_2$  ( $r=-0,40$ ;  $p=0,04$ ),  $V_E/VO_2$  ( $r=0,46$ ;  $p=0,02$ ) e  $V_E/VCO_2$  ( $r=0,48$ ;  $p=0,01$ ) (Figura 4).

## **DISCUSSÃO**

Os resultados do presente estudo demonstraram que a capacidade de exercício parece pouco comprometida em crianças e adolescentes com o diagnóstico de AGRT, apesar de mais da metade apresentar hiper-reatividade brônquica ao exercício e não ter o controle adequado da doença. Além disso, as crianças e adolescentes com AGRT apresentaram um padrão ventilatório levemente obstrutivo. Também foi demonstrado que diferentes variáveis que representam a capacidade de exercício estão associadas com a função pulmonar, o nível de BIE e marcadores fisiológicos como a FC de repouso.

A maioria dos pacientes com AGRT avaliados apresentaram  $VO_{2pico}$  com valores dentro da normalidade. Contudo, 7 (29,2%) pacientes apresentaram  $VO_{2pico}$  reduzido (abaixo do percentil 5), sinalizando uma menor capacidade de exercício. Além disso, os resultados de outras variáveis de tolerância ao exercício, tais como a  $V_E$  e a reserva ventilatória, parecem reduzidos quando comparados a dados de um estudo (11) que avaliou crianças e adolescentes com asma leve e moderada e demonstrou uma  $V_E$  de  $42.9 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  e reserva ventilatória de 56.7%, sugerindo que pode haver algum grau de redução da capacidade de exercício devido a limitações ventilatórias em pacientes com AGRT. No entanto, ao separarmos os pacientes com AGRT em relação ao controle da doença, não houve diferenças significativas nos resultados do TECP no pico do exercício entre os indivíduos com asma controlada e parcialmente controlada em comparação aos pacientes com asma não controlada.

---

Mesmo em um grupo de pacientes com AGRT, há características clínicas bastante heterogêneas e que podem influenciar os parâmetros avaliados. Ainda, é possível que esses resultados estejam relacionados ao acompanhamento clínico ambulatorial regular realizados pelas crianças e adolescentes com AGRT estudadas, com consultas que possibilitam ajustes de medicações e doses, bem como com uso de Omalizumabe em alguns pacientes.

Ao analisar a função pulmonar, os valores de VEF<sub>1</sub> encontrados demonstraram que as crianças e adolescentes com AGRT apresentavam função pulmonar normal ou leve obstrução das vias aéreas. Os pacientes com valores de VEF<sub>1</sub> abaixo de 80% do previsto apresentaram uma reserva ventilatória no TECP significativamente menor em comparação aqueles com VEF<sub>1</sub> maior do que 80%, indicando que a obstrução das vias aéreas pode contribuir para o aumento da intolerância ao exercício. No entanto, ao correlacionarmos outras variáveis do TECP (VO<sub>2</sub>pico e equivalentes ventilatórios) com a função pulmonar não foram encontradas correlação significativas. É possível que a menor exposição temporal à doença, o menor remodelamento brônquico e o uso de terapias farmacológicas modernas possam ajudar a explicar esses achados em amostras pediátricas (21-23). De acordo com Rodrigues AM et al., o comprometimento funcional pulmonar parece começar a ser mais relevante no início da idade adulta em pacientes asmáticos, o que poderia estar relacionado à excessiva labilidade de tônus broncomotor em crianças com AGRT, explicando as poucas alterações espirométricas mesmo que com a presença de sintomas frequentes (23).

A avaliação da BIE indicou que, das 23 crianças e adolescentes com AGRT avaliadas, 54,2% apresentaram BIE positiva com queda do VEF<sub>1</sub> maior do que 15%. O estudo realizado por Cabral et al. (24) com crianças asmáticas que avaliou a BIE (sem uso de corticóide inalado) e o efeito da gravidade da asma, demonstrou uma prevalência de 45,7% de BIE nas crianças com asma grave, corroborando com nossos achados. Além disso, os resultados do presente estudo demonstraram uma correlação entre o broncoespasmo induzido pelo exercício e a eficiência ventilatória no pico do exercício, indicando que os pacientes com a via aérea mais responsiva possuem menor eficiência ventilatória para eliminar o CO<sub>2</sub>, contribuindo para uma redução da tolerância ao exercício. Apesar de ter determinantes multifatoriais, esses fatores podem contribuir para a interrupção precoce da atividade física, levando a um estilo de vida mais sedentário (5, 6, 23).

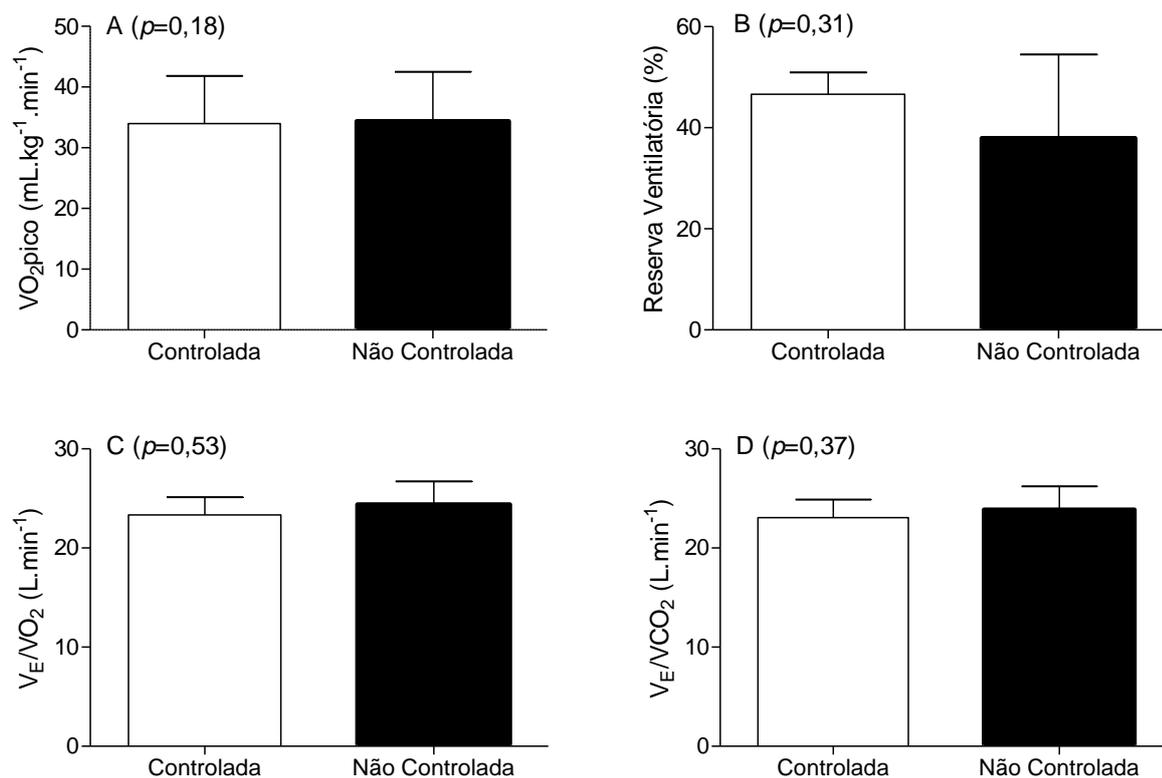
---

Segundo Santuz et al. (11), um dos principais fatores que afetam a tolerância ao exercício em pacientes asmáticos é o nível de condicionamento físico dos sujeitos. No presente estudo, encontramos uma correlação significativa do  $VO_2$  pico e da eficiência ventilatória com a frequência cardíaca de repouso. Esse achado pode apresentar relevância clínica e prognóstica, já que indivíduos com bom condicionamento aeróbico tendem a apresentar FC de repouso mais baixa (24) e a mensuração da FC é um procedimento simples e de baixo custo. Outros fatores determinantes que podem contribuir para a intolerância ao exercício físico são o receio de que o esforço físico possa desencadear obstrução brônquica e a obesidade. Pianosi et al. (6) avaliou a relação entre a gravidade da doença, o nível de atividade física, a aptidão física e o peso corporal em crianças asmáticas. Não foi encontrada associação entre a gravidade da doença e o consumo de oxigênio, porém demonstrou-se uma forte relação entre a aptidão física e a percepção do condicionamento físico, assim como com o ganho de peso e a maior necessidade de usar medicações (6).

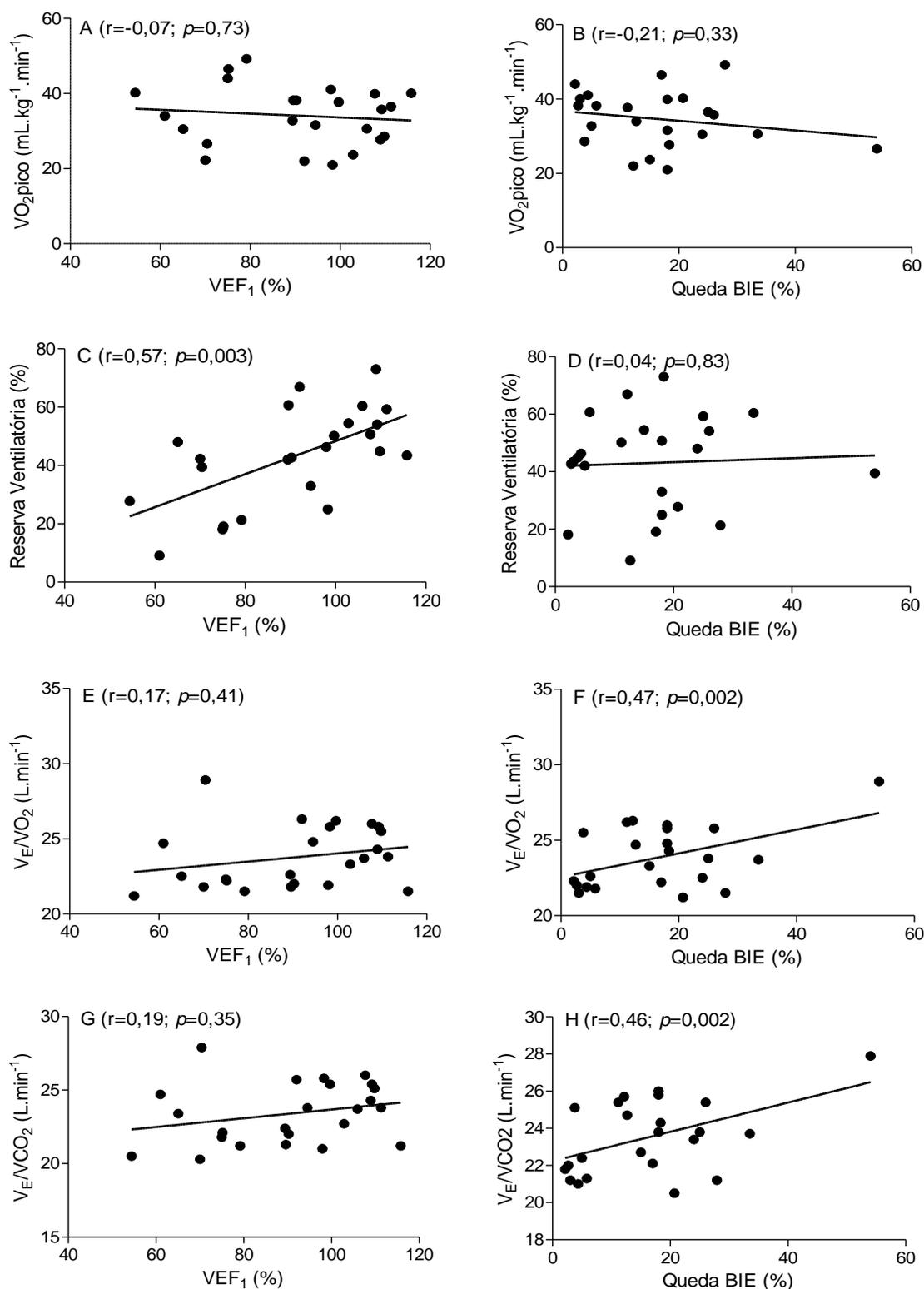
Nosso estudo apresenta algumas limitações, incluindo a ausência de avaliação do nível de atividade física diária das crianças e adolescentes, o que poderia influenciar nos resultados da capacidade de exercício. Além disso, o fato de alguns pacientes utilizarem Omalizumabe (imunoterapia inespecífica anti-IgE) pode ter contribuído para um melhor desempenho desses indivíduos, já que a medicação traz benefícios conhecidos para os pacientes com AGRT e pode ter influenciado os resultados da capacidade de exercício, função pulmonar, controle da doença e BIE (25, 26). No entanto, não é possível, do ponto de vista ético, a interrupção do uso da medicação para realização do estudo.

Concluindo, os resultados do presente estudo indicam que, apesar do baixo comprometimento da capacidade de exercício, crianças e adolescentes com AGRT e redução da função pulmonar apresentam diminuição da reserva ventilatória. Diferentes aspectos do desempenho físico parecem ser influenciados por determinantes distintos, incluindo a função pulmonar e a BIE. A FC de repouso pode ser um marcador clínico de fácil utilização, já que se correlacionou com diversos parâmetros de desempenho no TECP. As recomendações para a prática de exercício físico devem ser reforçadas também em pacientes com AGRT.

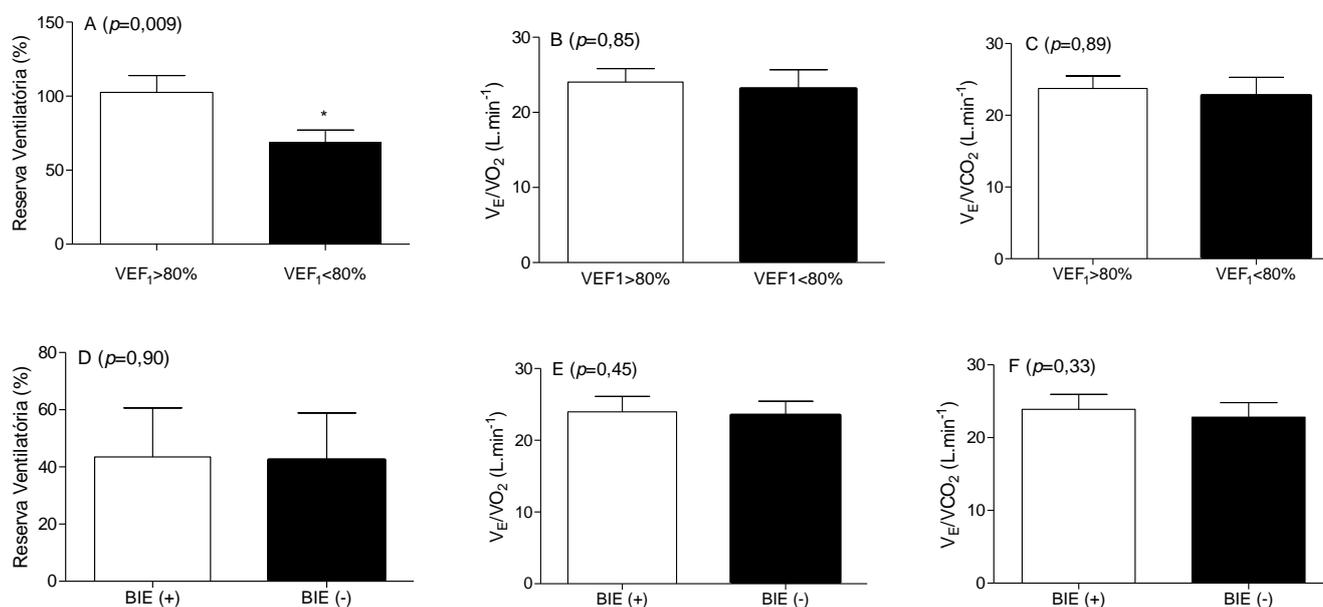
---



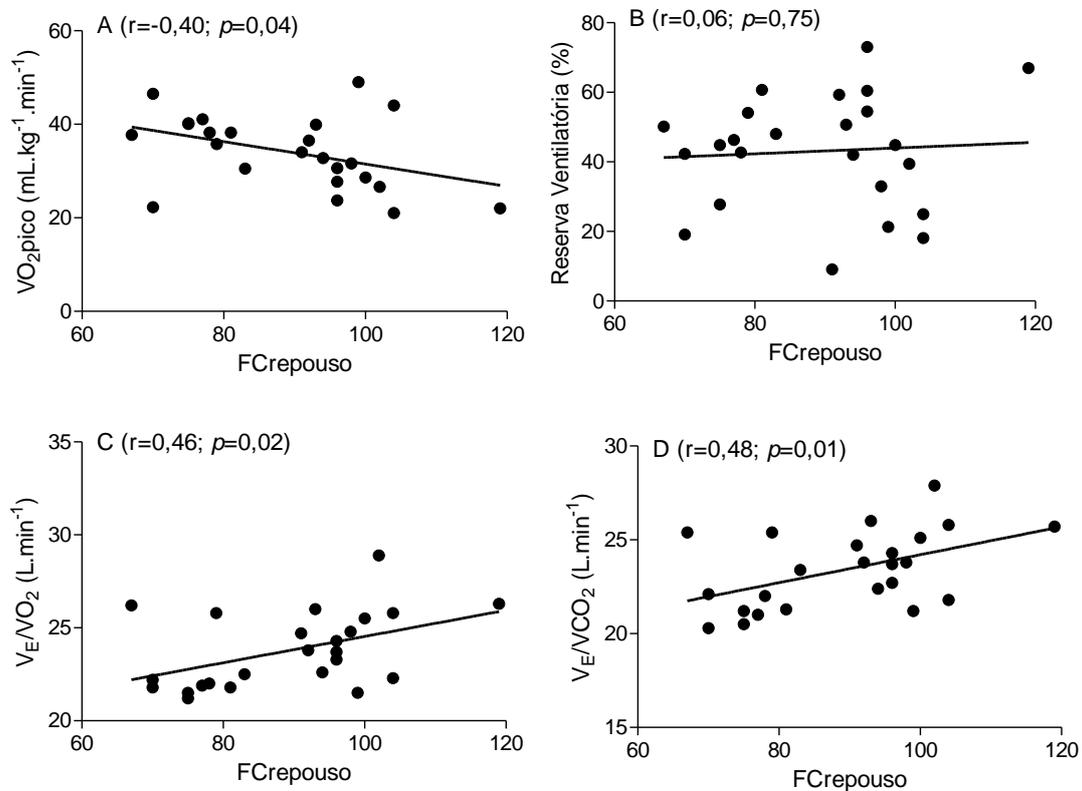
**Figura 1. Comparação de variáveis do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) de acordo com o controle da asma.** Asma (controlada/parcialmente controlada e não controlada) e consumo de oxigênio no pico de exercício (VO<sub>2</sub>pico) (A), reserva ventilatória (B), equivalente ventilatório de oxigênio (V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub>) (C) e equivalente ventilatório de gás carbônico (V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>) (D).



**Figura 2. Correlações da função pulmonar e do percentual de queda no teste de broncoprovocação induzido pelo exercício (BIE) com as principais variáveis do teste de exercício cardiopulmonar (TECP).** Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e consumo de oxigênio no pico ( $VO_{2\text{pico}}$ ) (A), reserva ventilatória (C), equivalente ventilatório de oxigênio ( $V_E/VO_2$ ) (E) e equivalente ventilatório de gás carbônico ( $V_E/VCO_2$ ) (G). Percentual de queda do VEF<sub>1</sub> na BIE consumo de oxigênio no pico ( $VO_{2\text{pico}}$ ) (B), reserva ventilatória (D), equivalente ventilatório de oxigênio ( $V_E/VO_2$ ) (F) e equivalente ventilatório de gás carbônico ( $V_E/VCO_2$ ) (H).



**Figura 3. Comparação de variáveis do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) de acordo com a alteração da função pulmonar e a presença de broncoespasmo induzido por exercício (BIE).** Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1 maior e menor do que 80% do previsto) e reserva ventilatória (A), equivalente ventilatório de oxigênio ( $V_E/VO_2$ ) (B) e equivalente ventilatório de gás carbônico ( $V_E/VCO_2$ ) (C). Presença de BIE positivo ou negativo e reserva ventilatória (D), equivalente ventilatório de oxigênio ( $V_E/VO_2$ ) (E) e equivalente ventilatório de gás carbônico ( $V_E/VCO_2$ ) (F).



**Figura 4. Correlações entre as principais variáveis do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) com a frequência cardíaca de repouso.** Frequência cardíaca de repouso (FCrepouso) e consumo de oxigênio no pico (VO<sub>2</sub>pico) (A), reserva ventilatória (B), equivalente ventilatório de oxigênio (V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub>) (C) e equivalente ventilatório de gás carbônico (V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>) (D).

Tabela 1. Características da amostra do estudo.

Variáveis Avaliadas	Total (n=24)	Controlada e parcialmente controlada (n=14)	Não controlada (n=10)	p
<i>Demográficas</i>				
Idade (anos)	11,5±2,6	11,2±2,6	11,9±2,6	0,5
Feminino, n (%)	11 (45,8)	5 (45,5)	6 (54,5)	0,2
<i>Antropométricas</i>				
Peso (Kg)	44,5±14,1	42,9±16,2	46,6±10,7	0,5
Altura (cm)	143,4±12,3	141,1±14,4	146,6±8,0	0,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,5±6,5	21,3±7,5	21,7±5,1	0,8
IMC (escore-z)	0,68±1,03	0,55±1,2	0,86±0,7	0,4
<i>Espirometria</i>				
VEF <sub>1</sub> (absoluto)	2,0±0,5	1,9±0,5	2,0±0,6	0,9
VEF <sub>1</sub> (%)	91,3±9,2	95,0±19,9	86,0±17,8	0,2
CVF (absoluto)	2,5±0,6	2,5±0,7	2,5±0,6	0,8
CVF (%)	100,1±14,9	103,5±14,4	95,3±15,0	0,1
VEF <sub>1</sub> /CVF (absoluto)	0,8±0,1	0,8±0,08	0,8±0,1	0,5
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	91,5±9,9	92,7±8,5	89,8±11,9	0,4
FEF <sub>25-75%</sub> (absoluto)	2,7±1,1	2,2±1,2	1,9±0,9	0,5
FEF <sub>25-75%</sub> (%)	78,4±33,8	85,2±36,9	66,9±27,2	0,1
<i>BIE (n=23)</i>				
Positiva (>15%), n (%)	13 (54,2)	8 (61,5)	5 (38,5)	0,5
<i>Gravidade da queda (n=13)</i>				
Leve (15-24%), n (%)	8 (61,5)	5 (38,5)	3 (23)	0,4
Moderado (25-39%), n (%)	4 (30,8)	3 (23)	1 (7,7)	0,4
Grave (≥40%), n (%)	1 (7,7)	-	1 (7,7)	0,4
<i>Medicações</i>				
Broncodilatador longa duração	21 (87,5)	12 (57,1)	9 (42,8)	0,41
Corticóide nasal	18 (75,0)	10 (55,5)	8 (44,4)	0,21
Antagonista receptor leucotrieno	4 (16,6)	3 (75,0)	1 (25,0)	0,13
Antihistaminico	7 (29,2)	5 (71,4)	2 (28,5)	0,17
Broncodilatador curta duração	16 (66,6)	9 (56,2)	7 (43,7)	0,60
Omalizumabe	13 (54,2)	7 (53,8)	6 (46,1)	0,40

Dados expressos em percentual, exceto idade, medidas antropométricas e espirometria (média  $\pm$  desvio padrão da média). IMC: Índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>/CVF: razão do volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75%</sub>: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF; BIE: Broncoespasmo induzido pelo exercício.

---

**Tabela 2.** Principais variáveis do teste de exercício cardiopulmonar.

<b>Variáveis Avaliadas</b>	<b>n=24</b>
<i>Repouso</i>	
FC (bpm)	89,1±13,3
SpO <sub>2</sub> (%)	98,2±1,4
Coeficiente de troca respiratória	0,81±0,07
VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	0,30±0,08
VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	7,6±3,1
V <sub>E</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	7,4±1,8
<i>Limiar Anaeróbico</i>	
FC (bpm)	154±25,4
VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	1,1±0,3
VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	24,8±6,5
VO <sub>2</sub> %max	73,4±13,6
V <sub>E</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	25,1±7,1
<i>Pico do Exercício</i>	
FC (bpm)	184,6±16,9
SpO <sub>2</sub> (%)	95,7±2,4
Coeficiente de troca respiratória	1,10±0,06
VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	1,5±0,4
VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	34,1±7,8
VO <sub>2</sub> percentil	20 (2-75)
V <sub>E</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	39,0±11,7
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	23,8±2,0
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	23,4±2,1
Reserva Ventilatória (%)	47,6±13,5
Reserva Cardíaca (%)	7,8±8,5

Dados apresentados em média e desvio padrão, exceto VO<sub>2</sub> percentil expresso em mediana e intervalo interquartil. FC: frequência cardíaca; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; V<sub>E</sub>: ventilação; V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub>: equivalente ventilatório por produção de oxigênio; V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>: equivalente ventilatório por produção de gás carbônico.

**REFERÊNCIAS**

1. Collaborators GMACoD. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.
  2. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008;63(8):1054-60.
  3. Simões SM, Cunha SS, Barreto ML, Cruz AA. Distribution of severity of asthma in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(5):417-23.
  4. Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, Wennergren G, de Benedictis FM, De Jongste JC, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J*. 2011;37(2):432-40.
  5. Priftis KN, Panagiotakos DB, Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Nicolaidou P. Aims, methods and preliminary findings of the Physical Activity, Nutrition and Allergies in Children Examined in Athens (PANACEA) epidemiological study. *BMC Public Health*. 2007;7:140.
  6. Pianosi PT, Davis HS. Determinants of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):e225-9.
  7. Regamey N, Moeller A. Paediatric exercise testing. *Eur Respir Mon*. 2010;47:291-309.
  8. Welsh L, Roberts RG, Kemp JG. Fitness and physical activity in children with asthma. *Sports Med*. 2004;34(13):861-70.
  9. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*. 2009;77(1):3-17.
  10. Fink G, Kaye C, Blau H, Spitzer SA. Assessment of exercise capacity in asthmatic children with various degrees of activity. *Pediatr Pulmonol*. 1993;15(1):41-3.
  11. Santuz P, Baraldi E, Filippone M, Zacchello F. Exercise performance in children with asthma: is it different from that of healthy controls? *Eur Respir J*. 1997;10(6):1254-60.
  12. Group WMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
  13. Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J*. 2003;21(5):876-8.
-

14. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
  15. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):1016-27.
  16. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, Medicine ACoS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013;12(4):215-7.
  17. Borel B, Leclair E, Thevenet D, Beghin L, Berthoin S, Fabre C. Correspondences between continuous and intermittent exercises intensities in healthy prepubescent children. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108(5):977-85.
  18. Rodrigues AN, Perez AJ, Carletti L, Bissoli NS, Abreu GR. Maximum oxygen uptake in adolescents as measured by cardiopulmonary exercise testing: a classification proposal. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(6):426-30.
  19. Karila C, de Blic J, Waernessyckle S, Benoist MR, Scheinmann P. Cardiopulmonary exercise testing in children: an individualized protocol for workload increase. *Chest*. 2001;120(1):81-7.
  20. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
  21. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):426-32.
  22. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. 2003;124(4):1318-24.
  23. Rodrigues AM, Roncada C, Santos G, Heinzmann-Filho JP, de Souza RG, Vargas MH, et al. Clinical characteristics of children and adolescents with severe therapy-resistant asthma in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2015;41(4):343-50.
  24. Cabral AL, Conceição GM, Fonseca-Guedes CH, Martins MA. Exercise-induced bronchospasm in children: effects of asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1819-23.
  25. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(4):250-63.
-

26. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, Santos G, Pinto LA, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(11):1408-13.
-

**APÊNDICE B - ARTIGO ORIGINAL 2**

**Efeitos da Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) sobre a tolerância ao exercício em crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia: ensaio clínico piloto randomizado e cruzado**

Este artigo será submetido ao *Pediatric Pulmonology*

Fator de impacto: 3.159

---

**RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar o efeito da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre a capacidade de exercício de crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia (AGRT).

**Métodos:** Ensaio clínico controlado, randomizado, com *crossover*, no qual foram incluídas crianças e adolescentes (6 a 18 anos) com diagnóstico de AGRT. Coletaram-se dados clínicos, antropométricos e de função pulmonar. Os participantes utilizaram o CPAP (PEEP 10cmH<sub>2</sub>O e FiO<sub>2</sub> 0,21) por um período de 40 minutos em uma das visitas e placebo (CPAP com PEEP mínima) também por 40 minutos na outra. Em ambos momentos, após o uso CPAP, os pacientes realizaram o teste de exercício cardiopulmonar (TECP). As visitas foram separadas por um período de *washout*.

**Resultados:** Completaram o estudo 13 pacientes com média de idade de 12,3±1,7 anos. As variáveis de pico de fluxo expiratório (PFE) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) antes do uso de CPAP e após a realização do TECP não apresentaram diferenças significativas. Em relação aos resultados do TECP, não houve diferença significativa ( $p=0,5$ ) para o consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub> em mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) no pico do exercício entre o uso de CPAP (34,5±5,9) e placebo (33,4±6,3). No entanto, o uso do CPAP (12,7±2,1) aumentou significativamente ( $p=0,01$ ) o tempo total de exercício (min) em comparação ao placebo (11,8±1,5).

**Conclusão:** A utilização de CPAP antes da prática de exercício físico aumenta o tempo de permanência em exercício em crianças a adolescentes com AGRT, porém não altera as principais variáveis marcadoras de desempenho no TECP.

**Palavras-chave:** Asma. Ventilação não invasiva. Consumo de oxigênio. Tolerância ao exercício.

---

## **INTRODUÇÃO**

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, caracterizada por limitação do fluxo aéreo e pela hiperresponsividade brônquica (1). Apresenta uma elevada prevalência e morbidade, resultando em significativos custos pessoais, familiares e sociais (2). Um subgrupo de crianças com asma grave não responde adequadamente ao tratamento, mantendo ausência de controle da doença mesmo com a melhor otimização do manejo clínico, sendo classificados como asma grave resistente à terapia (AGRT). Crianças com AGRT classicamente apresentam exacerbações frequentes, internações hospitalares, sintomas diários e noturnos frequentes, redução da função pulmonar, limitação da qualidade de vida e dos níveis de atividade física (3, 4).

A menor tolerância ao exercício físico constitui-se em um componente importante da doença e os principais fatores determinantes podem estar associados com o grau de obstrução da via aérea no repouso, a diminuição da capacidade ventilatória, a maior sensação de dispneia, a ocorrência do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE), fatores psicológicos, condicionamento físico e obesidade (5, 6). Pacientes asmáticos em crise apresentam considerável redução da capacidade de exercício, mas que pode ser revertida tão logo a crise seja controlada. Por outro lado, a redução da qualidade de vida relacionada à saúde, induzida pelos sintomas da asma, faz com que muitos pacientes adotem um estilo de vida mais sedentário (7,8).

Devido à limitação do fluxo expiratório na asma e à BIE, a hiperinsuflação pulmonar dinâmica é um fator comum. Com isso, a capacidade dos músculos respiratórios de gerar tensão é reduzida e, para qualquer nível de ventilação, o trabalho respiratório aumenta em comparação com indivíduos sem asma (9). Tal mecanismo, pode ser responsável pela maior sensação de fadiga, dispneia e interrupção precoce da atividade física. Neste sentido, a ventilação não invasiva (VNI) tem sido usada com objetivo de reduzir o trabalho dos músculos respiratórios, minimizando os efeitos da hiperinsuflação dinâmica e promovendo melhores níveis de tolerância ao exercício (10-13). Um estudo recente demonstrou efeitos positivos do uso de VNI sobre a hiperresponsividade brônquica avaliada pelo teste de BIE em crianças com asma (14). No entanto, possíveis efeitos do uso da VNI sobre a capacidade de exercício de pacientes com AGRT ainda não são conhecidos.

---

Assim, este estudo tem como objetivo avaliar o efeito do uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre a tolerância ao exercício em crianças e adolescentes com AGRT. Foram avaliados o consumo máximo de oxigênio, a ventilação pulmonar, os equivalentes ventilatórios para consumo de oxigênio e para produção de gás carbônico no limiar anaeróbico e no pico do exercício, além do tempo de permanência em exercício.

## **MÉTODOS**

Foi realizado um estudo piloto do tipo ensaio clínico, controlado, randomizado, duplo cego, com *crossover*. Foram incluídos crianças e adolescentes com diagnóstico de AGRT, de ambos os sexos, com idade entre seis e 18 anos que realizavam acompanhamento e tratamento regular em um Ambulatório de referência para Asma. Foram excluídos os pacientes com limitações cognitivas/motoras ou outras doenças crônicas (doenças neurológicas, anomalias cardíacas, congênitas ou imunodeficiências) que pudessem comprometer as avaliações propostas. Além disso, foram excluídos os pacientes que apresentassem, no dia dos testes, sinais indicativos de exacerbação pulmonar como aumento da tosse, produção de escarro, sibilância, constrição torácica e aqueles que não conseguissem realizar o teste de exercício cardiopulmonar (TECP). A coleta de dados ocorreu durante o período de julho de 2017 a dezembro de 2018. Todos os responsáveis que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) e as crianças e adolescentes maiores de oito anos assinaram o Termo de Assentimento. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade sob o número 48678115.9.0000.5336 e registrado no *clinical trials* (*ClinicalTrials.gov identifier*: NCT03215303).

### **Desenho do estudo**

Em uma primeira visita, os pacientes realizaram consulta médica conforme rotina do ambulatório de asma, preencheram os questionários da GINA para avaliar o controle da doença, e o *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) para a avaliação do nível de atividade física diária. Em seguida, foram mensuradas as

---

variáveis antropométricas e os pacientes realizaram o teste de função pulmonar. Após, os pacientes foram randomizados, através de um envelope lacrado, para realizar em um primeiro momento o tratamento (CPAP) ou o placebo (CON). Os indivíduos que inicialmente utilizaram o CPAP realizaram, em uma segunda visita, a utilização de placebo (CPAP com PEEP mínima), enquanto os sujeitos que anteriormente haviam utilizado o placebo realizaram o tratamento com CPAP. Nas duas visitas foram realizados o TECP e as medidas de pico de fluxo expiratório (PFE). Os pacientes tiveram um período de *wash-out* de 15 dias entre as duas visitas. A ordem sequencial de randomização ficou em sigilo com um único pesquisador, assim os outros profissionais envolvidos e responsáveis pela coleta de dados foram cegados durante todo o período do estudo. Da mesma forma, os pacientes foram cegados em relação ao grupo experimental em cada visita. O desenho do estudo é apresentado na Figura 1.

### **Intervenção com CPAP**

A aplicação do CPAP foi orientada e realizada sempre pelo mesmo fisioterapeuta e ocorreu no Laboratório de Atividade Física em Pediatria da PUCRS. Para realização do CPAP foi utilizada uma interface nasal. O tratamento iniciou com uma PEEP de 1cmH<sub>2</sub>O que era aumentada de 2 em 2 cmH<sub>2</sub>O até alcançar uma PEEP de 10cmH<sub>2</sub>O, conforme tolerância do paciente. Assim, o tratamento consistiu na utilização da ventilação não-invasiva (VNI), no modo CPAP, com PEEP 10cmH<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 0,21, por um período de 40 minutos. Já o placebo (CON) foi realizado utilizando a VNI (CPAP) com uma PEEP mínima de 1 cmH<sub>2</sub>O e FiO<sub>2</sub> 0,21, também por 40 minutos (15,16). Nas duas visitas, após o uso da VNI, foram realizados o TECP e a mensuração do PFE.

### **Avaliação antropométrica**

A avaliação antropométrica foi realizada através da mensuração do peso e da altura em triplicata. O peso foi obtido com os indivíduos em posição ortostática utilizando-se uma balança digital (G-Tech, Glass 1 FW, Rio de Janeiro, Brasil) previamente calibrada com precisão de 100 gramas. A altura foi obtida com os participantes descalços através de um estadiômetro portátil (Altura Exata, TBW, São Paulo, Brasil) com precisão de 1 mm. A partir dessas aferições, o índice de massa

---

corporal (IMC: peso (kg) /altura<sup>2</sup>(m)) foi calculado e expresso em valor absoluto e escore z (17,18).

### **Questionário do *Global Initiative for Asthma* (GINA)**

Para a avaliação do nível de controle da asma aplicou-se o questionário da GINA, que é composto por quatro questões referentes a sintomas diurnos e noturnos, uso de medicação de resgate e limitações de atividade nas últimas quatro semanas. Para classificação foram consideradas as seguintes respostas: todas negativas (asma controlada); 1 a 2 respostas positivas (asma parcialmente controlada); e 3 a 4 respostas positivas (asma não controlada) (1).

### **Avaliação do nível de atividade física**

A avaliação do nível de atividade física diária foi realizada através do questionário *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), na versão curta. Este instrumento aborda questões sobre os últimos sete dias, avaliando a frequência e o tempo gasto em atividades moderadas, vigorosas e caminhadas, além do tempo em atividades sentadas. Os pacientes com idade acima de 15 anos, responderam ao IPAQ-A, sendo classificados como ativos os indivíduos que praticam pelo menos 150 minutos de atividade física de intensidade moderada. Os participantes com idade inferior a 15 anos responderam o IPAQ-C, sendo classificados ativos quando apresentavam (escore  $\geq 3$ ) ou sedentário (escore  $<3$ ) (19).

### **Função pulmonar**

A espirometria foi realizada utilizando o espirômetro KOKO (Louisville, CO, USA) baseado em fluxo. Os parâmetros avaliados incluíram capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), a razão VEF<sub>1</sub>/CVF, o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital (FEF<sub>25-75%</sub>) e o PFE. O exame foi realizado na posição ortostática, sem o uso de clipe nasal (20). Foram obtidas três curvas aceitáveis e duas curvas reprodutíveis. Para a normalização dos dados foi utilizada a equação internacional GLI 2012 (21).

---

### **Teste de exercício cardiopulmonar**

A capacidade de exercício foi avaliada utilizando-se um sistema de ergoespirometria com o analisador de gases VO2000 (Medical Graphics Corporation, St. Paul, Minnesota-USA). Para a execução do teste foi ajustada na face da criança uma máscara facial interligada a um equipamento eletrônico, previamente calibrado, que permitiu a passagem dos gases expirados. O teste foi executado por um pesquisador treinado, seguindo as recomendações do *American College of Sports Medicine* (ACMS) (22) e utilizando um protocolo de rampa adaptado de um estudo prévio (23). A frequência cardíaca (FC) e a saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) foram verificadas com um oxímetro de pulso portátil (Nonin®, Mineapolis, EUA), após os pacientes permanecerem 15 minutos em repouso, a cada 60s e ao término do teste. Resumidamente, os sujeitos foram orientados a caminhar por 2 minutos para se adaptar à esteira, com uma velocidade de 3 km/h e sem inclinação. Após, houve uma inclinação fixa em 3% e a velocidade aumentou de forma progressiva, com incremento de 0,5 km/h a cada minuto, até a finalização do teste (23). Todos foram encorajados a manter o ritmo até a exaustão ou surgimento de sinais e/ou sintomas limitantes (dispneia, dor nas pernas e/ou tontura). Para se considerar o teste como máximo, pelo menos três dos seguintes critérios foram observados: clara exaustão, coeficiente de troca respiratória >1,10, FC<sub>máx</sub> >85% da FC estimada (208 – idade x 0,7) e presença de platô no consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) (24, 25). Os dados foram gravados, projetados para um software (Aerograph) e posteriormente analisados. Os parâmetros avaliados foram consumo de oxigênio no pico do exercício (VO<sub>2</sub>pico), expresso em mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, ventilação pulmonar (V<sub>E</sub>) e equivalentes respiratórios de oxigênio (V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub>) e gás carbônico (V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>), expressos em (L.min<sup>-1</sup>), o VO<sub>2</sub> no limiar anaeróbico (LA), o tempo percorrido na esteira (min), e a FC máxima expressa em batimentos por minuto (bpm). No início do protocolo e ao final, os pacientes foram solicitados a classificar o grau subjetivo de dispneia através da Escala de Borg Modificada (26).

### **Análise estatística**

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas em média e desvio-padrão, enquanto as variáveis assimétricas em mediana e intervalo interquartil. Os dados categóricos foram apresentados em frequência absoluta e relativa. As comparações dos desfechos finais

---

entre os GC e GI foram avaliadas através do teste t de *Student* para amostras pareadas. Para avaliação da interação dos fatores tratamento e placebo (CPAP e CON) e tempo (antes e depois) foi utilizado o modelo *Generalized Linear Models*, seguido do pós-teste de LSD. Todas as análises foram realizadas no programa SPSS (versão 17.0) e as diferenças consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Foram recrutados 15 crianças e adolescentes com AGRT, sendo que 2 indivíduos não completaram todas as etapas do estudo. Assim, a amostra total foi composta por 13 pacientes com média de idade de  $12,3 \pm 1,7$  anos. Desses, 7 (53,8%) eram do sexo feminino e 12 (92,4%) apresentavam asma atópica. Em relação ao controle da doença, 6 (46,2%) foram classificados com asma não controlada, 3 (23,1%) parcialmente controlada e 4 (30,8%) controlada. O uso de Omalizumabe foi identificado em 8 (61,5%) pacientes. A média do VEF<sub>1</sub> foi de  $89,7 \pm 17,9\%$ , sendo que 5 (38,5%) pacientes apresentaram valores menores do que 80%. Em relação ao nível de atividade física (IPAQ-A e IPAQ-C), as crianças e adolescentes com AGRT apresentaram mediana do tempo de atividade física moderada de 60 minutos e vigorosa de 110 minutos, indicando uma amostra com características de inatividade física. As características clínicas e demográficas da amostra são apresentadas na tabela 1.

A tabela 2 apresenta as variáveis de PFE e do VEF<sub>1</sub> antes do uso de CPAP e após a realização do TECP. Apesar de haver uma queda após o TECP, tanto para o PFE (L/min) como para o VEF<sub>1</sub> (L), em ambos os momentos CON ( $\Delta$ PFE  $-0,88 \pm 0,8$  e  $\Delta$ VEF<sub>1</sub>  $-0,39 \pm 0,4$ ) CPAP ( $\Delta$ PFE  $-0,66 \pm 0,8$  e  $\Delta$ VEF<sub>1</sub>  $-0,34 \pm 0,2$ ), essas diferenças não foram significativas.

As variáveis no repouso, no LA e no pico do exercício avaliadas pelo TECP no placebo e tratamento (CPAP) são demonstradas na tabela 3. Em relação aos resultados do TECP, não houve diferença significativa entre o CON e o CPAP no pico do exercício, sendo a média de VO<sub>2</sub> (mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) no CON de  $33,4 \pm 6,3$  e no CPAP de  $34,5 \pm 5,9$  ( $p=0,59$ ), enquanto a V<sub>E</sub> (L.min<sup>-1</sup>) no CON foi de  $38,5,0 \pm 11,7$  e no CPAP foi de  $44,16 \pm 12,2$  ( $p=0,15$ ). Esses valores encontram-se dentro da normalidade.

---

Ambos FC<sub>máx</sub> e RQ no CON (190,9±14,3 bpm e 1,09±0,1) e no CPAP (188,7±9 bpm e 1,1±0,07) indicam um teste com características máximas. Não houve queda da SpO<sub>2</sub> em ambos momentos. Os equivalentes ventilatórios (V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> e V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub> – L/min) foram, respectivamente, de 25,4±3,4 e 23,1±1,9 no CON e 25,7±3,2 e 22,8±2,02 no CPAP. Houve diferença significativa ( $p=0,01$ ) no tempo total de exercício (min), indicando que os pacientes que realizaram o CPAP permaneceram mais tempo em exercício em comparação ao controle.

## **DISCUSSÃO**

Os resultados do presente estudo demonstraram que o uso de CPAP antes do TECP em crianças e adolescentes com AGRT gerou um aumento na duração do exercício físico, porém não melhorou as principais variáveis fisiológicas que representam a capacidade de exercício.

A utilização de CPAP em indivíduos saudáveis durante o exercício físico em cargas correspondentes a 80% do VO<sub>2</sub>max produziu uma redução significativa do esforço subjetivo avaliado pela escala de Borg, bem como um aumento do tempo de exercício (27). No presente estudo, o uso do CPAP também aumentou significativamente o tempo total de exercício avaliado pelo TECP. Até o presente momento, este parece ser o primeiro estudo que avaliou o efeito da VNI (CPAP) sobre a capacidade de exercício de crianças e adolescentes com AGRT. Os fatores que levaram a esse aumento ainda não são claros, mas é possível que a presença de BIE possa ter um papel nesse efeito. No estudo de David et al. (14) foi avaliado o efeito do tratamento com VNI (CPAP e pressão de dois níveis combinada) associado à fisioterapia respiratória sobre a hiperresponsividade brônquica induzida por exercício em crianças e adolescentes com asma. Os resultados demonstraram que o tratamento com CPAP reduziu a gravidade da BIE, com aumento significativo do VEF<sub>1</sub> pós-provocação (14), indicando que o uso da VNI pode gerar efeitos positivos sobre o desempenho físico ao reduzir a ocorrência e/ou intensidade da BIE.

Apesar do efeito positivo sobre o tempo de exercício, não identificamos modificações nas principais variáveis indicadoras de desempenho no TECP. A ausência de diferença significativa no VO<sub>2</sub>pico pode ser considerada como um

---

resultado esperado, já que essa variável depende do condicionamento físico e envolve interações dos sistemas respiratório, cardíaco e musculoesquelético. No entanto, alterações em variáveis como  $V_E$ ,  $V_E/VO_2$  e  $V_E/VCO_2$  seriam mais prováveis, já que esses parâmetros dependem, pelo menos em parte, da resistência das vias aéreas. O uso da pressão positiva poderia aumentar o volume pulmonar, produzindo um efeito mecânico e otimizando a broncodilatação (14). Evidência em modelo experimental demonstrou que a utilização de CPAP reduziu a responsividade das vias aéreas induzida pelo uso de metacolina, mesmo na presença de inflamação atópica (12). Da mesma forma, em adultos com asma estável, os resultados indicaram que o uso de CPAP noturno por 7 dias reduziu a reatividade das vias aéreas (28). Por outro lado, a utilização de CPAP noturno (8-10 cmH<sub>2</sub>O), durante 4 semanas, em crianças e adolescentes com asma moderada a grave, não reduziu a reatividade das vias aéreas avaliada pelo teste de broncoconstrição induzida por metacolina (29). Fatores como a gravidade da doença, faixa etária, tempo e período de uso do CPAP podem ter sido decisivos para que não haja um consenso sobre os efeitos do CPAP sobre o desempenho físico.

Embora a AGRT afete uma proporção pequena da população de crianças com asma, esse grupo de pacientes apresenta um importante comprometimento da qualidade de vida, sendo este um dos fatores que contribui para um estilo de vida mais sedentário. No presente estudo, observamos que quase metade (46,2%) dos pacientes com AGRT apresentavam a doença não controlada e, quando o questionário sobre o nível de atividade física foi aplicado, os resultados mostram que os pacientes são classificados como inativos ou sedentários. No estudo realizado por David et al. (14), com crianças e adolescentes asmáticos, não foi avaliado o nível de atividade física. No entanto, o controle da doença foi avaliado através do *Asthma Control Questionnaire* (ACQ6) após o tratamento com VNI e fisioterapia respiratória, sendo que os resultados demonstraram melhor controle da asma após o uso de VNI, passando de parcialmente controlada para controlada. Em conjunto, esses dados ressaltam a importância de novas estratégias terapêuticas não farmacológicas como complemento à terapia medicamentosa.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, incluindo o fato dos pacientes apresentarem tratamento otimizado, já que realizavam acompanhamento regular em um centro de referência especializado, podendo reduzir a magnitude das alterações

---

normalmente encontradas em pacientes com AGRT. Além disso, alguns pacientes utilizavam Omalizumabe (imunoterapia inespecífica anti-IgE), o que pode ter contribuído para um melhor desempenho, já que a medicação traz benefícios conhecidos para pacientes com AGRT e pode ter influenciado os resultados de capacidade de exercício e função pulmonar (30, 31). No entanto, não é possível, do ponto de vista ético, a interrupção do uso da medicação para realização do estudo.

Concluindo, os resultados do presente estudo indicam que a utilização de CPAP antes da prática de exercício físico aumenta o tempo de permanência em exercício em crianças a adolescentes com AGRT, porém não altera as principais variáveis marcadoras de desempenho no TECP.

---

## Recrutamento

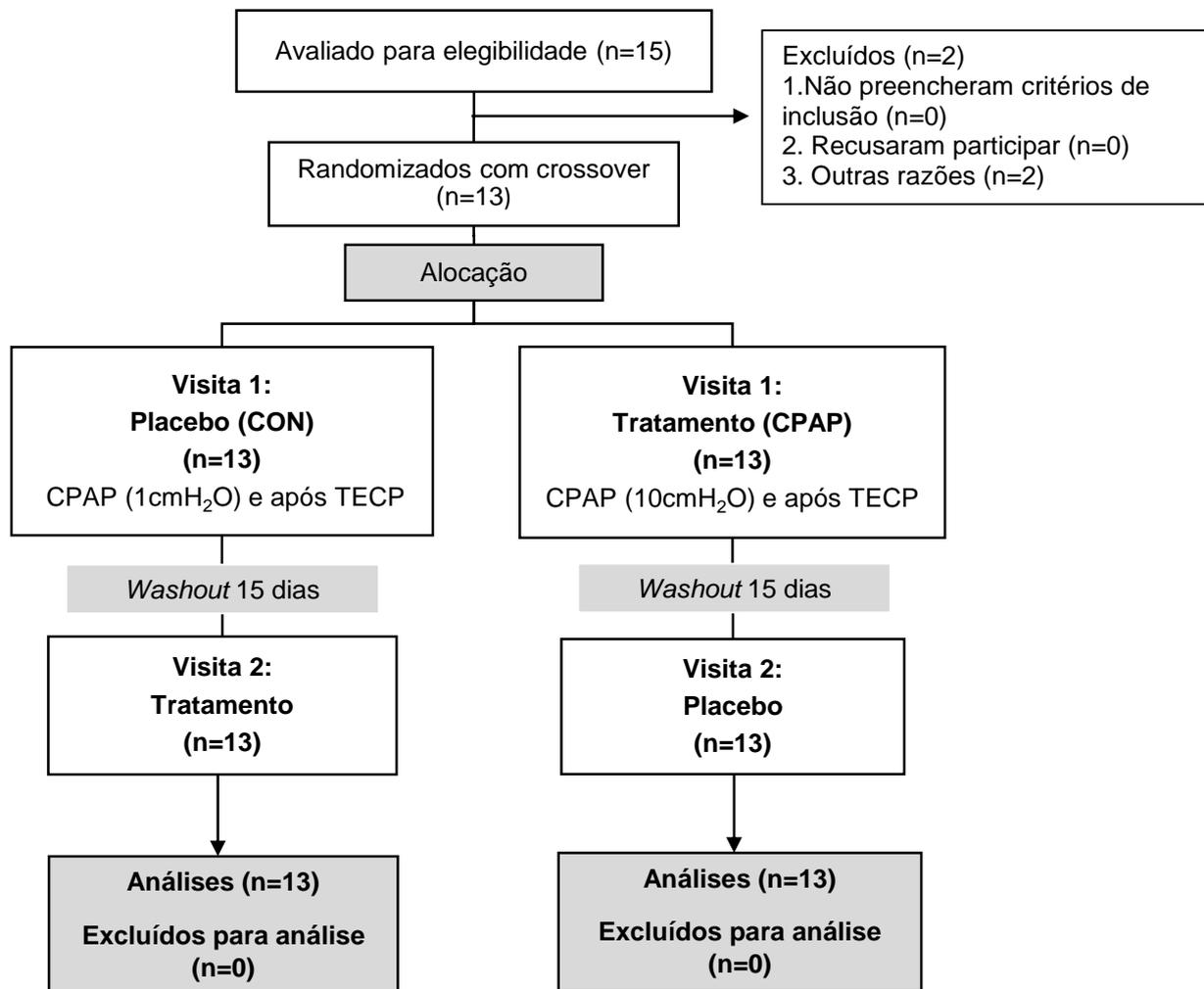


Figura 1. Fluxograma do desenho do estudo.

**Tabela 1.** Características da amostra do estudo.

<b>Variáveis</b>	<b>n=13</b>
<i>Características demográficas</i>	
Idade (anos)	12,30±1,7
Feminino, n (%)	7 (53,8)
<i>Antropométricas</i>	
Peso(Kg)	49,5±9,5
Altura(cm)	153,1±10,9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,6±3,2
IMC (escore-z)	0,6±0,8
<i>GINA</i>	
Controlada, n (%)	4 (30,8)
Parcialmente controlada, n (%)	3 (23,1)
Não controlada, n (%)	6 (46,2)
<i>Espirometria</i>	
VEF <sub>1</sub> (L)	2,3±0,8
VEF <sub>1</sub> (%)	89,7±17,9
CVF (L)	2,9±0,7
CVF (%)	97,8±11,5
VEF <sub>1</sub> /CVF (absoluto)	0,8±0,1
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	91,5±15,5
FEF <sub>25-75%</sub> (L/min)	2,5±1,6
FEF <sub>25-75%</sub> (%)	80,66±43,8
<i>Nível de atividade física</i>	
IPAQ-A	
Tempo sentado (min)	345 (180-840)
Tempo de caminhada (min)	37,5 (0-150)
Tempo de atividade moderada (min)	60 (90-300)
Tempo de atividade vigorosa (min)	110 (0-150)
IPAQ-C	2,17±0,7

Dados expressos em percentual ou média ± desvio padrão da média, exceto IPAQ-A (mediana e intervalo interquartil). IMC: Índice de massa corporal; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VEF<sub>1</sub>/CVF: razão do volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada; FEF<sub>25-75%</sub>: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF.

**Tabela 2.** Função pulmonar antes do uso de CPAP e após o teste de exercício cardiopulmonar nos grupos controle e intervenção.

Variáveis	Placebo (n=13)			CPAP (n=13)			
	Antes	Após	<i>p</i> *	Antes	Após	<i>p</i> *	<i>p</i> #
PFE (L/min)	288,9±89,6	235,7±108,3	0,22	298,1±107,9	262±114,9	0,36	0,60
VEF <sub>1</sub> (L)	2,34±0,2	1,94±0,2	0,26	2,44±0,2	2,09±0,2	0,33	0,69

Dados apresentados em média e desvio padrão. PFE: Pico de fluxo expiratório; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo. \*nível de significância quando comparados os valores antes e após em cada um dos grupos. # nível de significância quando comparados os valores finais entre os grupos.

**Tabela 3.** Principais variáveis avaliadas no teste de exercício cardiopulmonar (TECP) nos grupos controle e intervenção.

Variáveis	Placebo	CPAP	Diferença (IC95%)	Valor de <i>p</i>
<i>Repouso</i>				
FC (bpm)	90,62±15,4	92,7±11,4	1,85 (-6,1 a 9,8)	0,62
SpO <sub>2</sub> (%)	98,2±0,9	97,6±1,6	-0,6 (-1,9 a 0,7)	0,34
RQ	0,8±0,6	0,8±0,4	-0,02 (-0,06 a 0,02)	0,29
VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	0,3±0,1	0,3±0,1	-0,007 (-0,1 a 0,09)	0,87
VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	6,6±2,4	5,7±2,7	-0,8 (-3,1 a 1,3)	0,41
V <sub>E</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	7,8±2,8	6,9±1,1	-0,9 (-2,6 a 0,8)	0,26
<i>Limiar Anaeróbico</i>				
FC (bpm)	161,5±24,6	159,5±18,2	-2 (-14,2 a 10,6)	0,73
VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	1,2±0,3	1,1±0,2	-0,09 (-,02 a 0,07)	0,24
VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	25,3±5,7	23,5±4,7	-1,7 (-5,3 a 1,8)	0,30
VO <sub>2</sub> %max	76,4±12,6	69,4±14,3	-7,0 (-14,6 a 0,6)	0,06
V <sub>E</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	26,6±6,7	25,3±5,3	-1,3 (-5,5 a 3,1)	0,53
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	21,5±1,5	22,1±1,6	0,6 (-0,4 a 1,6)	0,26
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	21,1±1,5	21,4±1,5	0,3 (-0,6 a 1,0)	0,54
<i>Pico do Exercício</i>				
FC (bpm)	190,9±14,3	188,7±9,2	-2,1 (-8,8 a 4,5)	0,49
SpO <sub>2</sub> (%)	96,7±1,7	97,2±1,0	0,5 (-2,0 a 0,9)	0,44
RQ	1,09±0,1	1,1±0,07	0,02 (-0,02 a 0,07)	0,25
VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	1,6±0,4	2,1±1,3	0,5 (-0,5 a 1,4)	0,29
VO <sub>2</sub> (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	33,4±6,3	34,5±5,9	1,1 (-2,83 a 4,9)	0,59
V <sub>E</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	38,5,0±11,7	44,16± 12,2	5,6 (-2,4 a 13,6)	0,15
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	25,4±3,4	25,7±3,2	0,3 (-1,7 a 2,3)	0,76
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub> (L.min <sup>-1</sup> )	23,1±1,9	22,8±2,02	-0,3 (-1,6 a 1,1)	0,65
Tempo total teste (min)	11,8±1,5	12,7±2,1	0,9 (0,11 a 1,51)	0,01*

Dados apresentados em média e desvio padrão. FC: frequência cardíaca; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; V<sub>E</sub>: ventilação; RQ: coeficiente de troca respiratória; V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub>: equivalente ventilatório por produção de oxigênio; V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>: equivalente ventilatório por produção de gás carbônico. \*indica diferença significativa (*p*<0,05) entre os grupos.

**REFERÊNCIAS**

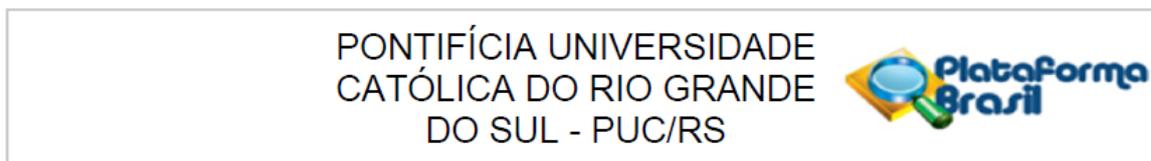
1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78.
  2. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
  3. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):489-500.
  4. McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology*. 2011;16(6):900-11.
  5. Pianosi PT, Davis HS. Determinants of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):e225-9.
  6. Fink G, Kaye C, Blau H, Spitzer SA. Assessment of exercise capacity in asthmatic children with various degrees of activity. *Pediatr Pulmonol*. 1993;15(1):41-3.
  7. Garfinkel SK, Kesten S, Chapman KR, Rebeck AS. Physiologic and nonphysiologic determinants of aerobic fitness in mild to moderate asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(4 Pt 1):741-5.
  8. Hallstrand TS, Curtis JR, Aitken ML, Sullivan SD. Quality of life in adolescents with mild asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(6):536-43.
  9. Shei RJ, Paris HL, Wilhite DP, Chapman RF, Mickleborough TD. The role of inspiratory muscle training in the management of asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Phys Sportsmed*. 2016;44(4):327-34.
  10. O'Donnell DE, Sanii R, Giesbrecht G, Younes M. Effect of continuous positive airway pressure on respiratory sensation in patients with chronic obstructive pulmonary disease during submaximal exercise. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(5):1185-91.
  11. Wang CH, Lin HC, Huang TJ, Yang CT, Yu CT, Kuo HP. Differential effects of nasal continuous positive airway pressure on reversible or fixed upper and lower airway obstruction. *Eur Respir J*. 1996;9(5):952-9.
  12. Xue Z, Yu Y, Gao H, Gunst SJ, Tepper RS. Chronic continuous positive airway pressure (CPAP) reduces airway reactivity in vivo in an allergen-induced rabbit model of asthma. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(2):353-7.
  13. Busk M, Busk N, Puntteney P, Hutchins J, Yu Z, Gunst SJ, et al. Use of continuous positive airway pressure reduces airway reactivity in adults with asthma. *Eur Respir J*. 2012.
-

14. David MMC, Gomes ELFD, Mello MC, Costa D. Noninvasive ventilation and respiratory physical therapy reduce exercise-induced bronchospasm and pulmonary inflammation in children with asthma: randomized clinical trial. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753466618777723.
  15. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax.* 2004;59(11):922-4.
  16. Medicine ACoS. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. Koogan G, editor 2007. 28 p.
  17. Group WMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85.
  18. de Onis M OA, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007. p. 660-7.
  19. Crocker PR, Bailey DA, Faulkner RA, Kowalski KC, McGrath R. Measuring general levels of physical activity: preliminary evidence for the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(10):1344-9.
  20. Chavasse R, Johnson P, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. To clip or not to clip? Noseclips for spirometry. *Eur Respir J.* 2003;21(5):876-8.
  21. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-43.
  22. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, Medicine ACoS. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep.* 2013;12(4):215-7.
  23. Borel B, Leclair E, Thevenet D, Beghin L, Berthoin S, Fabre C. Correspondences between continuous and intermittent exercises intensities in healthy prepubescent children. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108(5):977-85.
  24. Rodrigues AN, Perez AJ, Carletti L, Bissoli NS, Abreu GR. Maximum oxygen uptake in adolescents as measured by cardiopulmonary exercise testing: a classification proposal. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(6):426-30.
  25. Karila C, de Blic J, Waernessyckle S, Benoist MR, Scheinmann P. Cardiopulmonary exercise testing in children: an individualized protocol for workload increase. *Chest.* 2001;120(1):81-7.
  26. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
  27. De Sant'anna M, Mafra Moreno A, Da Silva Soares PP. The effects of positive airway pressure on cardiovascular responses, perceived effort and time to
-

- exhaustion during high-intensity exercise in healthy subjects. *J Sports Med Phys Fitness*. 2013;53(6):604-11.
28. Busk M, Busk N, Puntteney P, Hutchins J, Yu Z, Gunst SJ, et al. Use of continuous positive airway pressure reduces airway reactivity in adults with asthma. *Eur Respir J*. 2013;41(2):317-22.
  29. Praca E, Jalou H, Krupp N, Delecaris A, Hatch J, Slaven J, et al. Effect of CPAP on airway reactivity and airway inflammation in children with moderate-severe asthma. *Respirology*. 2019;24(4):338-44.
  30. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(4):250-63.
  31. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, Heinzmann-Filho JP, Santos G, Pinto LA, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(11):1408-13.
-

**ANEXOS**

---

**ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação longitudinal do impacto e de características da asma grave resistente à terapia em crianças do sul do Brasil

**Pesquisador:** Paulo Márcio Condessa Pitrez

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 47845415.4.0000.5336

**Instituição Proponente:** UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.309.540

**Apresentação do Projeto:**

A asma é um problema de saúde global, altamente prevalente na população infantil. Um subgrupo de crianças, cerca de 5-10% dos asmáticos, não responde adequadamente ao tratamento, com ausência de controle da doença, mesmo com a melhor otimização do manejo clínico, sendo então classificados como asma grave resistente à terapia (AGRT). Existem poucos estudos avaliando o impacto da doença em crianças com AGRT.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto da doença (qualidade de vida e saúde mental), as características da função pulmonar (espirometria, pletismografia e testes de broncoprovocação), o perfil de inflamação das vias aéreas inferiores (escarro induzido), e a aptidão física (ergoespirometria e Shuttle Walk Test), em um período de seguimento de seis meses, em crianças com asma grave resistente à terapia, comparando com crianças com asma leve a moderada.

Objetivo secundário:

Avaliar os seguintes aspectos em crianças com asma grave resistente à terapia, comparando com

**Endereço:** Av.Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505  
**Bairro:** Partenon **CEP:** 90.619-900  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.309.540

crianças com asma leve a moderada:1. Qualidade de vida e aspectos emocionais através de questionários validados2. Fluxos expiratórios e volumes pulmonares através da espirometria e pletismografia3. Hiperresponsividade brônquica através de testes de broncoprovocação por exercício e por metacolina4. Avaliação de aptidão física através da ergoespirometria e do Shuttle Walk Test

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Este estudo oferece riscos mínimos aos seus participantes. É possível que os exames de soprar, correr na esteira e inalar medicamentos possam dificultar a entrada e saída do ar, levando a chiado no peito e falta de ar. No entanto, todos esses procedimentos são considerados seguros e suas complicações são consideradas raras de acordo com as recomendações clínicas desses exames, principalmente em crianças e adolescentes. Caso

seja necessário, medidas de broncodilatação serão tomadas pela equipe médica do estudo, visando a recuperação do paciente. Além disso, os testes serão interrompidos a qualquer momento caso o paciente relate algum desconforto.

Benefícios:

Ao participar do nosso estudo os pacientes estarão ajudando a melhorar os conhecimentos sobre a asma grave em crianças, trazendo benefícios para o tratamento e diagnóstico da doença. Além disso, os pacientes estarão proporcionado uma avaliação completa da asma do seu(sua) filho(a) pela equipe médica do estudo.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Crianças com idades entre 6 e 18 anos, de ambos os sexos, com o diagnóstico de asma, e seguido por mais de três meses no Ambulatório de Asma Infantil do Hospital São Lucas (HSL) da PUCRS, independentemente do tratamento prescrito.

Os pacientes serão classificados em AGRT ou asma leve a moderada, de acordo com critérios internacionalmente estabelecidos na literatura. Os pacientes, após inclusão no estudo, serão acompanhados por 6 meses, mensalmente, quando questionários de qualidade de vida/controlado da doença/componente emocional, testes de função pulmonar, aptidão física, e escarro induzido serão aplicados e realizados.

**Endereço:** Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505  
**Bairro:** Partenon **CEP:** 90.619-900  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.309.540

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram apresentados.

**Recomendações:**

Recomendamos adequar os termos (TCLE e TA) conforme resolução N° 466 de 12 de dezembro de 2012, IV- DO PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, IV.5, d) ser elaborado em duas vias rubricadas em todas as páginas e assinadas.....

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_552822.pdf	03/11/2015 11:59:03		Aceite
Outros	Doc Unificado SIPESQ.pdf	31/07/2015 10:51:27		Aceite
Folha de Rosto	folha de rosto projeto assinada.pdf	16/07/2015 13:39:35		Aceite
Outros	orçamento aprovado CPC.pdf	15/07/2015 09:18:54		Aceite
Outros	cv lattes equipe.docx	13/07/2015 10:55:59		Aceite
Outros	termo de compromisso para utilização de dados2.pdf	13/07/2015 10:31:08		Aceite
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Projeto ADC TCLE 2015.docx	10/07/2015 16:25:56		Aceite
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Projeto ADC TA 2015.docx	10/07/2015 16:25:19		Aceite
Outros	carta chefe IPB.pdf	10/07/2015 14:17:06		Aceite
Outros	carta chefia ambulatório pneumopediatria.pdf	10/07/2015 14:16:44		Aceite
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto ADC 2015-1.docx	10/07/2015 14:11:04		Aceite

**Endereço:** Av.Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

**Bairro:** Partenon

**CEP:** 90.619-900

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3320-3345

**Fax:** (51)3320-3345

**E-mail:** cep@puccrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.309.540

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 05 de Novembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Rodolfo Herberto Schneider**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505  
**Bairro:** Partenon **CEP:** 90.619-900  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

**ANEXO B - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efeito da Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) sobre aptidão física de crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia

**Pesquisador:** Márcio Vinícius Fagundes Donadio

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 48678115.9.0000.5336

**Instituição Proponente:** UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.356.634

**Apresentação do Projeto:**

Este projeto visa avaliar os efeitos da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre a aptidão física de crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia. Será realizado um ensaio clínico, randomizado, controlado, com crossover. Participarão do estudo crianças e adolescentes entre 6 e 18 anos, com o diagnóstico de AGRT, em acompanhamento no Ambulatório de Asma do HSL da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

**Objetivo da Pesquisa:**

Verificar os efeitos da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre a aptidão física de crianças e adolescentes com asma grave resistente à terapia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Este estudo oferece pequenos riscos aos seus participantes. É possível que os exames de espirometria e teste esforço possam dificultar a entrada e saída do ar, levando ao chiado no peito e a falta de ar. No entanto, todos esses procedimentos são considerados seguros e as complicações são consideradas raras de acordo com as recomendações clínicas desses exames, principalmente em crianças e adolescentes. Caso seja necessário, medidas de broncodilatação serão tomadas pela equipe médica do estudo, visando a recuperação do paciente. Além disso, os testes serão interrompidos a qualquer momento caso o paciente relate algum desconforto.

**Endereço:** Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505  
**Bairro:** Partenon **CEP:** 90.619-900  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.356.634

Como benefício, os sujeitos estarão ajudando a aprimorar os conhecimentos sobre estratégias para melhorar a aptidão e tolerância ao exercício físico em crianças com asma grave, trazendo potenciais benefícios para o seu tratamento e qualidade de vida.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de pesquisa bem escrito e apresentado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

- 1) Solicita-se a inclusão do TCUUD assinada por todos os pesquisadores envolvidos direta ou indiretamente na obtenção dos dados (avaliações) e no tratamento destes;
- 2) Deixar mais claro como será feita a "familiarização" sujeitos com o equipamento CPAP antes da intervenção propriamente dita.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Favor atender às recomendações supracitadas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_560391.pdf	19/08/2015 18:21:02		Aceito
Outros	Documento_unificado.pdf	19/08/2015 18:19:55	Márcio Vinícius Fagundes Donadio	Aceito
Outros	Orçamento.pdf	16/08/2015 16:38:54		Aceito
Outros	Formulário Apresentação.pdf	16/08/2015 16:38:02		Aceito
Outros	Carta Chefe de Serviço.pdf	16/08/2015 16:37:08		Aceito
Outros	Carta aprovação SIPESQ.pdf	16/08/2015 16:36:15		Aceito
Outros	Links Currículo Pesquisadores.pdf	16/08/2015 16:34:54		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	11/08/2015 08:17:15		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TERMO DE ASSENTIMENTO.pdf	03/08/2015 19:29:26		Aceito

**Endereço:** Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505  
**Bairro:** Partenon **CEP:** 90.619-900  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE  
CATÓLICA DO RIO GRANDE  
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.356.634

Justificativa de Ausência	TERMO DE ASSENTIMENTO.pdf	03/08/2015 19:29:26		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO DETALHADO.pdf	03/08/2015 19:28:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf	03/08/2015 19:20:39		Aceito

**Situação do Parecer:**

Pendente

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 08 de Dezembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Rodolfo Herberto Schneider**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av.Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505  
**Bairro:** Partenon **CEP:** 90.619-900  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br