

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO**

**Diretoria de Pesquisa**

**Programa De Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação**

**OS EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO NA CAPACIDADE FÍSICA,  
FUNÇÃO MUSCULAR PERIFÉRICA, QUALIDADE DE VIDA E PROCESSO  
INFLAMATÓRIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS: UM  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E CONTROLADO.**

**Doutoranda:** Mariana Mazzuca Reimberg

**Orientadora:** Fernanda de Cordoba Lanza

São Paulo

2018

**2018**

**MARIANA MAZZUCA REIMBERG**

**OS EFEITOS DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO NA CAPACIDADE  
FÍSICA, FUNÇÃO MUSCULAR PERIFÉRICA, QUALIDADE DE VIDA E  
PROCESSO INFLAMATÓRIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
ASMÁTICOS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E CONTROLADO.**

Tese apresentada à Universidade  
Nove de Julho para a obtenção do  
título de Doutora em Ciências da  
Reabilitação.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda de Cordoba Lanza

**São Paulo, SP  
2018**

Reimberg, Mariana Mazzuca.

Os efeitos de um programa de exercício na capacidade física função muscular periférica, qualidade de vida e processo inflamatório em crianças e adolescentes asmáticos: um ensaio clínico randomizado e controlado. / Mariana Mazzuca Reimberg. 2018.

147 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2018.

Orientador (a): Dr<sup>a</sup>. Fernanda de Cordoba Lanza.

1. Asma. 2. Criança. 3. Reabilitação.

I. Lanza, Fernanda Cordoba.

II. Título.

CDU 615.8

São Paulo, 10 de Dezembro de 2018.

**TERMO DE APROVAÇÃO**

Aluno (a): Mariana Mazzuca Reimberg

Título da Tese: ".A Efetividade de um Programa de Reabilitação Pulmonar na Capacidade Física, Função Muscular Periférica, Qualidade de Vida e Processo Inflamatório em Crianças e adolescentes Asmáticos: Um Ensaio clínico Randomizado".

Presidente: PROFA. DRA. FERNANDA DE CORDOBA LANZA



Membro: PROFA. DRA. SIMONE DAL CORSO

*Simone Dal Corso*

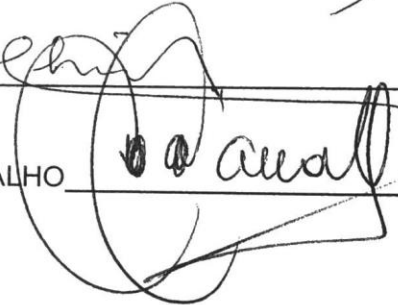
Membro: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO JORGE



Membro: PROFA. DRA. LUCIANA DIAS CHIAVEGATO



Membro: PROF. DR. CELSO RICARDO FERNANDES DE CARVALHO



## DEDICATÓRIA

*Aos maiores amores da minha vida:*

*Mãe, Pai, Edu, Mia, Mel e Preta.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Ana Maria e João Frederico, minha base, que sempre estiveram ao meu lado, em todos os momentos, me apoiando e me incentivando a sempre ir mais longe. Amo e sou eternamente grata a vocês.

Aos meus eternos avós Vicente, Júlia e João que não estão ao meu lado fisicamente e nem puderam me acompanhar por todos esses anos fisicamente, mas que sempre estão comigo em pensamento e coração.

À minha avó linda Leonor, que não passa um dia sem perguntar como estão os meus trabalhos. Amo a senhora.

Ao grande amor da minha vida, Eduardo, por todo amor, carinho, paciência e compreensão nesses anos. Amo muito você e tudo o que faz por nós.

Meu sogro João e minha sogra Cida. Não tenho palavras para agradecer tudo que vocês fizeram e fazem por mim a cada dia. Obrigada por serem tão especiais. Amo vocês, assim como toda a família Pigozzi e Silveira.

Aos meus sobrinhos e afilhados João Pedro, Alice e a mais recente afilhada Gabriela. Cheios de carinhos e encantos enchem a titia de alegria. Como é bom ter vocês em minha vida.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda de Cordoba Lanza. Todos os meus “obrigados” jamais serão suficientes pelo tanto que fez por mim. Você é a grande responsável por todo meu desenvolvimento profissional e pessoal. Serei eternamente grata a você e sentirei muitas saudades nessa nova etapa de nossas vidas. Espero que você seja muito feliz e continue transformando a vida de seus alunos, assim como fez com a minha!

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Simone Dal Corso, que em todos esses anos esteve ao nosso lado, independente da situação. Obrigada por todo o empenho em nos transformar melhores profissionais. Você é muito especial. Sentirei muito a sua falta. Muito obrigada por tudo.

Aos irmãos que a vida me deu, Paula, Lia, Luana Zuliani, Daniel, Nakai, Fernanda, Fabi, Diego, Digo e Marília. Obrigada por cada mensagem, telefonema, conversas, brincadeira, viagem, vídeo, áudio, jantar, festa. Vocês são tudo que alguém precisa na vida. Eu amo vocês com todas as minhas forças.

Aos meus grandes amigos, Anderson Alves de Camargo, Rejane Agnelo Castro, Anderson José e Jonathan. Foram tantos momentos, mas com vocês, tudo foi muito melhor e mais divertido. Eu amo vocês.

Aos meus amigos de laboratório, guerreiros Jessyca, José, Danila, Élide, Adriano, Daniel, Amanda, Cristiane, Jenifer, Jonathan e recentemente Georgia. Obrigada por tudo. Mas tudo mesmo. Tudo, tudo. Vocês foram meus braços e minhas pernas. Trabalharam muito e principalmente: ajudaram-me muito. Muito obrigada por tudo o que fizeram ao longo desses anos por mim e pelas nossas crianças. Vocês são especiais e estarão sempre em meu coração. Muito sucesso.

A todos os alunos de iniciação científica que colaboraram no projeto, mas principalmente ao nosso grupo, carinhosamente intitulado de "Turma do Sabadaço". Como foram especiais. Como foram pacientes, engraçados em momentos que não tinha graça, organizados, carinhosos, atenciosos, preocupados e cuidadosos. Um grupo com menos destaque entre todos os alunos (de sábado né?), mas não pra mim. Eu serei eternamente grata a cada um de vocês. Hoje vocês são meus colegas de profissão e não fazem ideia do orgulho que sinto de vocês. Eu desejo a vocês todas as realizações profissionais que tanto esperaram ao longo desses quatro anos, e que a Fisioterapia transforme a vida de vocês assim como transformou a minha. Do fundo do meu coração, o meu muito obrigado à Rebeca Scalco, Talita Rodrigues, Jéssica Medeiros, Castro, Gisele e Stefanie.

A todos da equipe médica do Ambulatório de Alergia da UNIFESP, que tanto auxiliaram para que esse trabalho acontecesse. Muito obrigada pela confiança.

A todos os pais e a todas as crianças e adolescentes que participaram, sempre com sorriso no rosto e boas conversas. Obrigada por todos os ensinamentos que vocês proporcionaram a nós, tanto científicos quanto de vida.

Às secretárias e profissionais envolvidas na secretaria do programa de pós-graduação: Priscila, Andrea, Jessica, Camila e Juliana. Muito obrigada por tudo.

À UNINOVE, por nos proporcionar tamanha experiência de vida com o programa de pós-graduação. Obrigada pela infraestrutura oferecida e pelos excelentes profissionais envolvidos.

Um agradecimento à CAPES, à PROSUP pela bolsa oferecida e à FAPESP.

## RESUMO

Os efeitos da asma causam redução da tolerância ao exercício na população pediátrica. No entanto, os aspectos multidimensionais da reabilitação pulmonar (RP) como a capacidade de exercício, a força muscular periférica, a atividade física na vida diária (AFVD) e a qualidade de vida (QV) não foram estudados em um único ensaio clínico. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da RP na capacidade física e funcional, força muscular periférica (FMP), AFVD e perfil inflamatório em crianças e adolescentes asmáticos em acompanhamento médico. **Métodos:** Estudo randomizado e controlado em pacientes com asma, divididos em grupo intervenção (GI n=38, 10±3 anos) que realizou treinamento aeróbio (Intensidade 60-80% da frequência cardíaca (FC) no *Shuttle Walk* Teste Incremental - SWTI), treinamento de força muscular (40-70% de 1RM) e grupo controle (GC n=38, 11±3 anos) que realizou exercícios de alongamento. Ambos foram submetidos a um programa supervisionado, duas vezes por semana, durante dois meses e sessenta minutos por sessão. As avaliações foram realizadas no início e ao final do estudo. A espirometria foi realizada pré e pós broncodilatador. Os desfechos primários foram: a carga (W) no teste de exercício cardiopulmonar (TECP): cicloergômetro; distância percorrida (DP) no SWTI; FMP de bíceps braquial (BB) e quadríceps femoral (QF), avaliada pela contração isométrica voluntária máxima (CIVM) e submáxima (CIS) por célula de carga; AFVD avaliada pelo percentual de tempo gasto em atividades leves e sedentárias (%SLPA) e intensa (%MVPA), assim como o número de passos (NP), por acelerometria (5 dias de uso e mais de 8h/dia), questionários de QV *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) e controle da asma (ACT e C-ACT) e perfil inflamatório (IL-46, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17 e TNFalfa). Os dados foram representados como a diferença pós e pré intervenção. Resultados: Todos os voluntários foram classificados com asma leve, de acordo com o *Global Initiative for Asthma* (GINA): GI 2(1-3) vs GC: 2(1-3), p=0,73; e não apresentaram alteração da função pulmonar. Após o protocolo, o GI apresentou melhora na porcentagem do previsto da carga do TECP (p=0,01). Não houve diferença na DP do SWTI entre os grupos (p=0,73), entretanto o GI aumentou a DP após RP: 36m(6,4–65,3) vs GC 28m(-0,5–58,2), p=0,01. Não houve diferença na FMP, AFVD, QV e no perfil inflamatório após RP, entretanto o GI melhorou o controle clínico da doença de acordo com o questionário de controle da asma e passou de asma parcialmente controlada para controlada (p=0,01). Conclusão: Dois meses de programa de RP,



duas vezes por semana, em crianças e adolescentes com asma em acompanhamento médico é capaz de melhorar a tolerância ao exercício e o controle clínico da doença, sem alterar o comportamento da AFVD.

Palavras-chave: Asma, Criança, Reabilitação.

## ABSTRACT

The effects of asthma cause a reduction in exercise tolerance in the pediatric population. However, multidimensional aspects of pulmonary rehabilitation (PR) such as exercise capacity, peripheral muscle strength (PMS), physical activity in daily life (PADL) and quality of life (QOL) were not studied in a single trial clinical. Objective: To evaluate the effects of PR on physical and functional capacity, PMS, PADL and inflammatory profile in asthmatic children and adolescents, under medical supervision. Methods: Randomized and controlled study in asthma patients, divided into intervention group (IG n=38, 10±3 years) who underwent aerobic training (Intensity 60-80% of heart rate (HR) in Incremental Shuttle Walk Test - ISWT), muscle strength training (40-70% of 1MR) and control group (CG n=38, 11±3 years) who underwent stretching exercises. Both underwent a supervised program twice a week for two months and sixty minutes per session. Evaluations were performed at the beginning and at the end of the study. Spirometry was performed before and after bronchodilator. The primary outcomes were: the load (W) in the cardiopulmonary exercise test (CPET): cycle ergometer; distance walked (DW) in ISWT; PMS of biceps brachii (BB) and quadriceps femoris (QF), evaluated by maximum voluntary isometric contraction (MVIC) and submaximal (SIC) per load cell; AFVD was evaluated by the percentage of time spent in mild and sedentary activities (% SLPA) and intense (% MVPA), as well as the number of steps (NP), by accelerometry (5 days of use and more than 8h/day), QOL by Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ), asthma control by ACT and C-ACT and inflammatory profile (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17 and TNF-alpha). The data were represented as the difference post and pre intervention. Results: all volunteers were classified with mild asthma, according to the Global Initiative for Asthma (GINA): IG 2(1-3) vs CG: 2(1-3), p=0.73; and there was no change in lung function. After the protocol, the IG presented improvement in the predicted% of CPET load (p=0.01). There was no difference in the DW of the ISWT between the groups (p=0.73), however the IG increased the DW after PR: 36m(6.4-65.3) vs CG 28m(-0.5-58.2), p=0.01. There was no difference in PMS, PADL, QOL and in the inflammatory profile after PR, however, the IG improved the clinical control of the disease according to the asthma control questionnaire and went from partially controlled asthma to controlled (p=0.01). Conclusion: Two months of PR program, twice a week in children and adolescents

with asthma under medical supervision, can improve exercise tolerance and clinical control of the disease without altering the behavior of PADL.

Keywords: Asthma, Children, Rehabilitation.

## SUMÁRIO

	Resumo.....	7
	Abstract.....	9
	Sumário.....	11
	Lista de ilustrações .....	13
	Lista de tabelas e quadros.....	14
	Lista de abreviaturas, siglas e símbolos.....	15
<b>1</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>17</b>
1.1	Definição e prevalência da asma.....	17
1.2	Fisiopatogênia da asma.....	17
1.3	Diagnóstico.....	19
1.4	Tratamento.....	20
1.5	Gravidade.....	20
1.6	Controle da asma.....	21
1.7	Intolerância ao exercício e asma.....	21
1.8	Força muscular periférica.....	28
1.9	Reabilitação pulmonar na asma.....	29
<b>2</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>42</b>
2.1	Objetivo geral.....	42
2.2	Objetivo específico.....	42
<b>3</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>43</b>
3.1	Estudo I.....	43
3.1.1	Introdução.....	43
3.1.2	Material e métodos.....	44
3.1.2.1	Amostra.....	44
3.1.2.2	Função pulmonar.....	45
3.1.2.3	<i>Shuttle Walk Test</i> Incremental (SWTI).....	45
3.1.2.4	Teste de uma repetição máxima.....	46
3.1.2.5	Questionários de controle da asma.....	47
3.1.2.6	Avaliação inflamatória.....	47
3.1.2.7	Protocolo.....	48
3.1.3	Análise estatística.....	50
3.1.4	Resultados.....	51
3.1.5	Discussão.....	60
3.1.6	Conclusão.....	61
3.2	Estudo II.....	62
3.2.1	Introdução.....	62
3.2.2	Material e Métodos.....	63
3.2.2.1	Amostra.....	63
3.2.2.2	Função pulmonar.....	64
3.2.2.3	Teste de exercício cardiopulmonar (TECP) .....	64
3.2.2.4	<i>Shuttle Walk Test</i> Incremental (SWTI) .....	65
3.2.2.5	Avaliação da força muscular periférica.....	66
3.2.2.6	Teste de uma repetição máxima.....	67
3.2.2.7	Atividade física na vida diária.....	68
3.2.2.8	Questionários.....	68

3.2.2.9	Protocolo.....	69
3.2.3	Análise estatística.....	72
3.2.4	Resultados.....	73
3.2.5	Discussão.....	87
3.2.6	Conclusão.....	89
<b>4</b>	<b>Considerações finais.....</b>	<b>90</b>
	<b>Referências.....</b>	<b>91</b>
	<b>Apêndices.....</b>	<b>97</b>
	<b>Anexos.....</b>	<b>123</b>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### **Estudo I**

Figura 1 – Fluxograma do estudo I..... 52

### **Estudo II**

Figura 2 – Fluxograma do estudo I..... 74

Gráfico 1 – Borg dispneia e membros inferiores no momento pós-intervenção, entre os grupos, no pico do teste de exercício cardiopulmonar..... 78

Gráfico 2 – Ventilação (VE) no momento pós-intervenção, entre os grupos, no pico do *Shuttle Walk Test Incremental* (SWTI)..... 81

Quadro 1 – Estudos que avaliaram a capacidade funcional por meio de testes de caminhada em pacientes com asma..... 25

Quadro 2 – Resumo dos estudos que realizaram reabilitação pulmonar em crianças e adolescentes com asma..... 31

## LISTA DE TABELAS

### Estudo I

Tabela 1 – Características basais da amostra, de acordo com características demográficas, antropométricas, função pulmonar, classificação da doença e quantidade de corticosteroide inalatório.....	53
Tabela 2 – Dados da capacidade funcional, no <i>Shuttle Walk Test</i> Incremental, antes e após intervenção.....	55
Tabela 3 – Dados do controle da asma antes e após intervenção.....	57
Tabela 4 – Dados da inflamação antes e após intervenção .....	59

### Estudo II

Tabela 1 – Características basais da amostra, de acordo com características demográficas, antropométricas, função pulmonar, classificação da doença e quantidade de corticosteroide inalatório.....	75
Tabela 2 – Dados do teste de exercício cardiopulmonar (TECP) antes e após intervenção.....	77
Tabela 3 – Dados da capacidade funcional, no <i>Shuttle Walk Test</i> Incremental, antes e após intervenção.....	80
Tabela 4 – Dados da força muscular periférica antes e após intervenção.....	83
Tabela 5 – Dados do nível de atividade física na vida diária, por acelerometria, antes e após intervenção.....	84
Tabela 6 – Dados da qualidade de vida e controle da asma antes e após intervenção.....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS

- 1RM – Uma repetição máxima
- 20-MST – *20-Meters Shuttle Test*
- ACQ – *Asthma Control Questionnaire*
- ACT – *Asthma Control Test*
- AFVD – Atividade física na vida diária
- ALI – Asma leve intermitente
- ALP – Asma leve persistente
- BB – Bíceps braquial
- BIE – Broncoespasmo induzido pelo exercício
- bpm – Batimentos por minuto
- C-ACT – *Children Asthma Control Test*
- CD+ – Células dendríticas
- CEP – Comitê de Ética e Pesquisa
- CF – Capacidade funcional
- CI – Corticosteróide inalado
- CIS – Contração isométrica submáxima
- CIVM – Contração isométrica voluntária máxima
- CVF – Capacidade vital forçada
- D – Dispneia
- DM – Deltóide médio
- DP – Distância percorrida
- DP%prev – Distância percorrida em porcentagem do previsto
- ECG – Eletrocardiograma
- ECR – Ensaio clínico randomizado
- FC – Frequência cardíaca
- FC%prev – Frequência cardíaca em porcentagem do previsto
- FCmáx – Frequência cardíaca máxima
- FCrep – Frequência cardíaca de repouso
- FC<sub>T</sub> – Frequência cardíaca de treinamento
- FEF<sub>25-75%</sub> – Fluxo expiratório forçado em 25-75%
- FeNO – Fração exalada de óxido nítrico



FM – Força muscular  
FMA – Força muscular abdominal  
FMP – Força muscular periférica  
FMR – Força muscular respiratória  
FR – Frequência respiratória  
GC – Grupo controle  
GI – Grupo intervenção  
GINA – *Global Initiative for Asthma*  
GVG – Grupo videogame  
IC95% – Intervalo de confiança de 95%  
IL – Interleucinas  
IMC – Índice de massa corpórea  
INF- $\alpha$  – Interferon alfa  
KgF – Quilograma força  
LA – Limiar anaeróbio  
LABA – Broncodilatadores de longa duração  
LV – Limiar ventilatório  
m – Metros  
 $\mu$ cg – Micrograma  
min – Minutos  
MMII – Membros inferiores  
MVPA – Atividade física moderada e intensa  
NO – Óxido nítrico  
NP – Número de passos  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
PA – Pressão arterial  
PAQLQ – *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*  
PBP – Proteína básica principal  
PEmáx – Pressão expiratória máxima  
PFE – Pico de fluxo expiratório  
PImáx – Pressão inspiratória máxima  
QF – Quadríceps femoral  
QV – Qualidade de vida

RER – Coeficiente respiratório  
RP – Reabilitação pulmonar  
rpm – Rotações por minuto  
SABA – Broncodilatadores de curta duração  
SLPA – Atividade física leve e sedentarismo  
SpO<sub>2</sub> – Saturação de pulso de oxihemoglobina  
SWTI – *Shuttle Walk Test* Incremental  
TA – Termo de assentimento  
TC6 – Teste de caminhada de seis minutos  
TC9 – Teste de caminhada de nove minutos  
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido  
TE – Treinamento em esteira  
TECP – Teste de exercício cardiopulmonar  
TM – Tratamento medicamentoso  
TME – Tratamento medicamentoso e esteira  
TNF – Fator de necrose tumoral  
UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo  
UNINOVE – Universidade Nove de Julho  
VCO<sub>2</sub> – Produção de gás carbônico  
VE – Volume minuto expirado  
VE/VO<sub>2</sub> – Relação volume minuto expirado e o consumo de oxigênio  
VEF<sub>1</sub> – Volume expiratório forçado no primeiro segundo  
VEF<sub>1</sub>/CVF – Relação entre CVF e VEF<sub>1</sub>  
VO<sub>2</sub> – Consumo de oxigênio  
VO<sub>2</sub>/FC – Pulso de oxigênio  
VO<sub>2</sub>máx – Consumo de oxigênio máximo  
VO<sub>2</sub>pico – Consumo de oxigênio no pico do exercício máximo  
vs – versus  
VVM – Ventilação voluntária máxima  
W – Watts  
Wmáx – Carga máxima em Watts  
β<sub>2</sub>-agonista – beta<sub>2</sub>-agonista  
Δ SpO<sub>2</sub> – Delta de saturação de pulso de oxihemoglobina

## 1. Introdução

### 1.1– Definição e prevalência da asma

A asma é uma das principais doenças crônicas da infância e se caracteriza pela inflamação das vias aéreas. Essa inflamação crônica, leva à hiperresponsividade das vias aéreas que ocasiona episódios recorrentes de chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse, particularmente pela noite ou no início da manhã. Os episódios são, usualmente, associados à obstrução generalizada e variável do fluxo aéreo que muitas vezes é reversível espontaneamente ou com tratamento<sup>1,2</sup>.

A prevalência da asma atinge 1-18% da população mundial e no Brasil sua prevalência é, em média, de 20%<sup>1,3</sup>.

Em 1993, o *Global Initiative for Asthma* (GINA) foi criado com o objetivo de determinar as recomendações para o diagnóstico e tratamento da asma, assim como aumentar a importância da asma como problema de saúde pública global, fornecer estratégias para adaptar as recomendações às diferentes necessidades e identificar áreas de pesquisa futuras<sup>1</sup>. Desde então, mudanças são realizadas na forma de diagnosticar e tratar a asma no mundo.

### 1.2– Fisiopatogenia da asma

A principal característica fisiopatogênica da asma é a inflamação brônquica, resultante de um amplo e complexo espectro de interações entre células inflamatórias (mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, células dendríticas (CD), macrófagos e neutrófilos), mediadores inflamatórios e células estruturais das vias aéreas (musculares lisas, as endoteliais, os fibroblastos, os miofibroblastos e os nervos)<sup>2,4,5</sup>.

A resposta inflamatória alérgica é iniciada principalmente pela interação dos linfócitos T (mais especificamente os Th2) com os alérgenos ambientais, durante a sua apresentação dos alérgenos ao sistema imunológico<sup>4</sup>.

Quando células T encontram um antígeno em tecidos linfoides secundários, elas são capazes de se diferenciar em células inflamatórias Th1 ou em células auxiliares Th2, que podem ser distinguidas pelas citocinas que elas produzem. Células Th1 e Th2 afetam células diferentes e influenciam o tipo da resposta imune.

Citocinas produzidas pelas células Th1 ativam macrófagos. Adicionalmente, citocinas produzidas pelas células Th2 ajudam a ativar células B, resultando na produção de anticorpos. Além disso, citocinas Th2 também ativam granulócitos. Ou seja, cada subpopulação pode exercer influências inibitórias uma em relação à outra. O desequilíbrio Th1/Th2, pode ser encontrado na asma, e pode levar ao processo inflamatório<sup>6</sup>.

A resposta inflamatória é responsável pela liberação de mediadores inflamatórios específicos e esses, são responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório<sup>2,4</sup>. Suas principais características incluem:

- **Infiltração eosinofílica:** libera proteína básica principal (PBP), mediadores lipídicos e citocinas;
- **Degranulação dos mastócitos:** libera histamina, leucotrienos, triptase e prostaglandinas, citocinas;
- **Degranulação dos neutrófilos:** libera elastase;
- **Degranulação dos macrófagos:** libera citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6) além de fator de necrose tumoral – TNF-alfa, óxido nítrico (NO), e interferón gama (INF- $\gamma$ );
- **Ativação de linfócitos T (Th2):** libera interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) e fator de crescimento de colônia de granulócitos.

A IL-4 tem papel importante no aumento da produção de anticorpos IgE específicos, e a IgE está envolvida precocemente na cascata inflamatória, pois se liga à receptores de alta afinidade nos mastócitos e basófilos<sup>4,7,8</sup>. IL-13 estimula a produção de muco, devido sua ação nas células epiteliais e a IL-5 é responsável pela ativação dos eosinófilos e basófilos, e possivelmente retarda a apoptose de eosinófilos.

A IL-6 aumenta a diferenciação das células para Th2 e inibe a suspensão feita pelas células reguladoras (Treg CD4+CD25+)<sup>8</sup>. A IL-10 é considerada uma citocina anti-inflamatória que exerce papel contrário, e age como inibidora da resposta imune, principalmente em respostas que envolvem macrófagos<sup>9</sup>. O papel da IL-17 na inflamação alérgica das vias aéreas é conflitante na literatura, mas acredita-se que esteja ligado ao aumento da excreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e IL-1) levando ao aumento da infiltração de neutrófilos nas vias aéreas e na mucosa das

vias aéreas, assim como podem levar à metaplasia celular (alteração e substituição reversível da célula) e remodelamento das vias aéreas<sup>9</sup>.

O TNF-alfa é ativado por mastócitos e age sobre os neutrófilos, aumentando sua habilidade em destruir microrganismos, amplifica e prolonga a inflamação, além de estimular a fagocitose e a produção de oxidantes<sup>10</sup>.

Após a instalação do processo inflamatório característico da asma, ocorre a migração de células inflamatórias para o pulmão e vias aéreas. Uma vez que essas células são recrutadas para os pulmões causam o desenvolvimento de inflamação eosinofílica e aumento da responsividade das vias aéreas. O estreitamento brônquico intermitente e reversível é causado pela contração do músculo liso brônquico, pelo edema da mucosa e pela hipersecreção mucosa. A inflamação crônica da asma é um processo no qual existe um ciclo contínuo de agressão e reparo que pode levar a alterações estruturais irreversíveis, isto é, ao remodelamento das vias aéreas<sup>5,11</sup>.

### 1.3– Diagnóstico

O diagnóstico inicial da asma é principalmente clínico, e leva em consideração o exame físico, os sintomas e a limitação ao fluxo aéreo<sup>1</sup>. O exame físico não é considerado o principal fator para o diagnóstico da asma e pode ser considerado normal, principalmente devido à capacidade de reversão espontânea dos sintomas. Mas, tosse isolada e sibilos podem ser os principais achados<sup>1</sup>.

A tosse, a falta de ar, o chiado no peito e a dor torácica, são os principais sintomas para o diagnóstico clínico da asma e podem ser desencadeados ou agravados a partir da exposição aos agentes irritantes (como cigarro ou poluição) ou alérgicos (como ácaros, pelos e fungos), atividade física, mudanças climáticas ou infecções respiratórias virais e podem estar ligados também ao histórico familiar<sup>1</sup>.

Para a confirmação do diagnóstico, é necessária a avaliação da limitação ao fluxo aéreo, de acordo com o teste função pulmonar (espirometria), realizado a partir dos seis anos de idade. Os critérios da espirometria são a reversibilidade do volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) >12% ou >200 ml, ou mudança de no mínimo 20% do pico de fluxo expiratório (PFE) do basal, após administração de beta2-agonista ( $\beta_2$ -agonista) de ação rápida ou a melhora gradual em dias ou semanas, após a introdução de medicação controlada efetiva<sup>1,4</sup>.

## 1.4– Tratamento

O tratamento da asma é realizado com medicações de uso inalatório, como broncodilatadores de curta duração (SABA), broncodilatadores de longa duração (LABA), corticosteroides, antileucotrienos, tiotrópios, e com medicações coadjuvantes na asma de difícil controle como corticoide oral e Anti-IgE sintetizados<sup>1</sup>.

A escolha da medicação e dose ideal é realizada por um médico, de forma individualizada e a escolha será de acordo com o quadro clínico (sintomas), limitação ao fluxo aéreo e controle da doença<sup>1</sup>.

## 1.5– Gravidade

A gravidade da asma pode ser definida como leve, moderada e grave, de acordo com os níveis (ou *steps*) 1, 2, 3, 4 ou 5. Cada nível está relacionado ao tipo de medicação administrada ( $\beta$ 2-agonista de longa duração, antileucotrienos e Anti-IgE) e sua respectiva dose como mostra a seguir<sup>1</sup>:

- **Nível 1 (asma leve):** uso de  $\beta$ 2-agonista de curta duração para rápido alívio dos sintomas da asma, se necessário.
- **Nível 2 (asma leve):** uso de baixas doses de corticosteroides inalatórios ou  $\beta$ 2-agonista de curta duração, ou tratamento com antileucotrienos ou baixas doses de teofilina, e  $\beta$ 2-agonista de curta duração se necessário;
- **Nível 3 (asma moderada):** uso de doses médias/altas de corticosteroide inalatório associado a  $\beta$ 2-agonista de longa duração ou baixas doses de corticoide inalatório associado com doses baixas de teofilina, e  $\beta$ 2-agonista de curta duração se necessário;
- **Nível 4 (asma grave):** uso de doses médias/altas de corticosteroide inalatório associado a  $\beta$ 2-agonista de longa duração ou doses altas de corticosteroide inalatório associado com teofilina, e  $\beta$ 2-agonista de curta duração se necessário;
- **Nível 5 (asma grave):** uso de medicações do nível 4 adicionado ao Anti-IgE e/ou uso de corticoide oral.

## 1.6– Controle da asma

O controle da asma não se deve somente às medicações de uso contínuo e sim ao controle da doença de acordo com os sintomas. Os principais sintomas identificados para a classificação do controle da doença são: nas últimas quatro semanas apresentar uso de medicação de alívio maior que duas vezes por semana, despertar noturno, sintomas diurnos maiores que duas vezes por semana e limitações de atividade física<sup>1</sup>.

Considera-se como asma controlada, a ausência desses sintomas nas últimas quatro semanas, asma parcialmente controlada a presença de um a dois sintomas nas últimas quatro semanas e não controlada, a presença de três a quatro sintomas nas últimas quatro semanas<sup>1</sup>.

Questionários validados para a população asmática para avaliar o controle da doença como o *Asthma Control Test* (ACT) e sua versão pediátrica *Children Asthma Control Test* (C-ACT), são ferramentas essenciais no auxílio ao manejo da Asma<sup>12,13</sup>.

## 1.7– Intolerância ao exercício e asma

As alterações clínicas, decorrentes do processo inflamatório crônico das vias aéreas, relacionados aos sintomas da asma, podem levar a alterações na capacidade física, assim como na capacidade funcional<sup>14,29,35,36,61,89</sup>.

A aptidão física está relacionada às habilidades de desempenhar tarefas diárias e atividades físicas (capacidade física) em um estado altamente funcional, frequentemente como resultado de condicionamento físico. Sendo assim, a diminuição dos níveis de aptidão física está relacionada com a diminuição da capacidade física e conseqüentemente com o descondicionamento físico<sup>15</sup>.

A avaliação da capacidade física e funcional é necessária para avaliar as respostas terapêuticas e para determinar os objetivos de treinamento e suas medidas de intervenções<sup>15</sup>. Podem ser avaliadas por testes máximos ou submáximos.

O TECP é um procedimento não invasivo, válido e reprodutível, que objetiva, dentre outros, avaliar, quantificar e identificar as causas da intolerância ao esforço, assim como prescrever e acompanhar o treinamento físico aeróbio em um programa de Reabilitação pulmonar (RP).

É um teste máximo, considerado padrão ouro, capaz de apresentar informações relevantes como as demandas ventilatória (Volume minuto – VE e Ventilação Voluntária Máxima – VVM), metabólica (consumo de O<sub>2</sub> – VO<sub>2</sub> e produção de CO<sub>2</sub> – VCO<sub>2</sub>) e cardíaca (por eletrocardiograma – ECG e Frequência Cardíaca – FC) durante o exercício máximo. Com essa avaliação, pode-se determinar a origem da limitação ao exercício (cardíaca, pulmonar ou muscular periférica), definida pela incapacidade de completar a atividade máxima<sup>16,17</sup>.

Estudos que avaliaram a capacidade aeróbia de crianças e adolescentes asmáticos apresentam resultados conflitantes. Villa et al. descreveram redução no VO<sub>2</sub>pico no grupo de pacientes com asma intermitente (79% do previsto), e asma moderada/grave (69% do previsto) quando comparado com o grupo controle sem doença pulmonar<sup>18</sup>. O mesmo foi observado por Loche et al., que constatou a redução do VO<sub>2</sub> no grupo asmático (n=10) em comparação aos seus pares saudáveis (n=8) (VO<sub>2</sub>pico 44,3 ± 4,8ml/min/kg vs 60,0 ± 7,1 ml/min/kg; p<0,05)<sup>19</sup>.

Loche et al. também avaliaram em quatro momentos distintos, 28 crianças asmáticas e 27 controles pareados, com idades entre 7 e 15 anos, no período de 10 meses. Nos quatro momentos de observação, houve diferença na capacidade aeróbia prevista (p=0,0015) entre os grupos<sup>20</sup>.

Counil et al. objetivaram avaliar a capacidade aeróbia de crianças asmáticas (n=8) e não asmáticas (n=7) e encontraram valor significativamente menor de VO<sub>2</sub> máximo nos asmáticos do que nos não asmáticos (44 ± 5 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> vs 56 ± 10 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)<sup>23</sup>.

Moraes et al. avaliaram a capacidade aeróbia de crianças com asma leve intermitente (ALI) e leve persistente (ALP) e um grupo sem doença pulmonar. Não encontraram diferença significativa no VO<sub>2</sub> máximo (ALI: 41,4 ± 6,8 e ALP: 42,2 ± 7,5) quando comparadas às crianças do grupo controle (42,0 ± 7,2 p=0,73), assim como para as demais variáveis respiratórias e metabólicas no pico do TECP. Os autores justificam que a gravidade da asma pode ser um fator importante na determinação da capacidade aeróbia<sup>21</sup>.

Diferente dos autores citados, Santuz et al. mostrou similaridade na capacidade aeróbia de 80 crianças com asma leve a moderada e 80 crianças sem doença pulmonar (VO<sub>2</sub>pico 40,5 ± 8,4 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> vs 42,6 ± 9,6 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, respectivamente; p>0,05)<sup>22</sup>.

Diante dos achados na literatura, crianças e adolescentes asmáticos



apresentam diminuição da capacidade física, identificados pelo TECP, e a gravidade da doença, pode ser o principal motivo da piora da capacidade física.

Os testes clínicos de campo, como os de caminhada, são uma alternativa menos onerosa ao TECP, e são capazes de determinar a capacidade funcional nas doenças pulmonares, como por exemplo o teste de caminhada dos seis minutos (TC6) e o *Shuttle Walk* Teste Incremental (SWTI).

O TC6 é um teste clínico de campo, capaz de avaliar a capacidade funcional de forma objetiva, ou seja, as respostas globais e integradas dos sistemas envolvidos durante o exercício<sup>24</sup>. Tem como característica ser um teste simples de executar, seguro, de baixo custo e amplamente utilizado na prática clínica, principalmente por ser análogo às atividades de vida diária<sup>24</sup>. Na literatura, o TC6 foi capaz de identificar a diminuição da capacidade funcional em crianças e adolescentes com fibrose cística<sup>25,26,27,28</sup> e asma<sup>29</sup>. Seu principal desfecho é a distância percorrida total.

O TC6 não é capaz de fornecer informações específicas de cada um dos sistemas envolvidos como o TECP (consumo máximo de oxigênio, causa da dispneia aos esforços, ou avaliar as causas e mecanismos da limitação ao exercício), pois é um teste autocadenciado, ou seja, os pacientes escolhem sua própria intensidade de caminhada. Essa característica pode não levar à capacidade máxima de exercício durante o teste, sendo classificado como um teste submáximo<sup>24</sup>.

O SWTI também é um teste clínico de campo, simples e de baixo custo, que foi descrito por Singh et al., para avaliar a capacidade funcional<sup>30</sup>. Igualmente ao TC6, a distância percorrida é o principal desfecho, mas sua principal diferença é ser um teste cadenciado externamente, ou seja, um teste estimulado por bips sonoros, de forma incremental. A velocidade é aumentada a cada minuto e o teste termina quando o voluntário não consegue manter o ritmo da caminhada de acordo com o estímulo sonoro.

A característica incremental que diferencia o SWTI do TC6 foi capaz de evidenciar uma melhor correlação do SWTI com o consumo máximo de oxigênio do que o TC6<sup>24,31</sup>. A desvantagem do SWTI deve-se à necessidade da compra dos bips sonoros. Diversos autores evidenciaram ser um teste válido para avaliar a capacidade e a tolerância ao exercício em crianças com fibrose cística<sup>31,32,33</sup> e com

asma<sup>34,35,36</sup>.

Recentemente, Lanza et al. descreveram uma equação de previsão do SWTI para a distância percorrida na população pediátrica brasileira saudável<sup>37</sup>.

A seguir serão descritos os estudos que avaliaram a capacidade funcional, por meio de diferentes testes de caminhada em pacientes com asma e seus respectivos contextos (Quadro 1).

**Quadro 1.** Estudos que avaliaram a capacidade funcional por meio de testes de caminhada em pacientes com asma.

<b>Autor</b>	<b>Objetivo / Gravidade da doença</b>	<b>Idade (n)</b>	<b>Teste da caminhada</b>	<b>Resultados</b>
<b>Ahmaidi et al. 1993<sup>(34)</sup></b>	Validar o <i>20 Meters Shuttle Test</i> (20-MST) para estimar o consumo máximo de oxigênio ( $VO_{2máx}$ ) e sua capacidade de registrar as modificações cardiorrespiratórias ao longo de um programa de treinamento aeróbico individualizado. <b>Asma leve e moderada</b>	12-17 (48)	20MST (ou <i>Shuttle Run</i> )	Melhora da CF após exercício aeróbio <b><math>VO_{2máx}</math> pré: <math>43,7 \pm 2,5</math> ml/min<sup>-1</sup>/kg<sup>-1</sup> vs pós <math>53,8 \pm 2,1</math> ml/min<sup>-1</sup>/kg<sup>-1</sup> <math>p &lt; 0,01</math></b> <b>Nível 20MST pré: <math>7,0 \pm 1,4</math> vs pós <math>10,1 \pm 1,3</math> <math>p &lt; 0,01</math></b>
<b>Basaran et al. 2006<sup>(38)</sup></b>	Investigar os efeitos do exercício submáximo regular na qualidade de vida, capacidade de exercício e na função pulmonar em crianças asmáticas. <b>Asma leve e moderada</b>	7-15 (62)	TC6	Melhora da CF após exercício submáximo no grupo intervenção <b>DP pré: <math>662,1 \pm 47,1</math> m vs pós <math>688,3 \pm 69,8</math> m <math>p &lt; 0,05</math></b>
<b>Gomes et al. 2013<sup>(35)</sup></b>	Avaliar a variabilidade da modulação autonômica e a capacidade funcional em crianças asmáticas durante a carga de trabalho máxima e submáxima e correlacionar essas variáveis com a função pulmonar e a inflamação. <b>Asma moderada</b>	5-11 (24)	SWTI	Diminuição da CF do grupo asma (n=12) vs saudáveis (n=6). <b>DP: <math>333,1 \pm 97,2</math> m vs <math>442,6 \pm 127,2</math> m <math>p = 0,04</math></b>
<b>Andrade et al. 2014<sup>(29)</sup></b>	Comparar o desempenho físico e as respostas cardiorrespiratórias obtidas no TC6 em crianças com <b>asma moderada e grave</b> com valores de referência para saudáveis de mesma faixa etária, e correlacioná-las com possíveis variáveis intervenientes.	6-16 (40)	TC6	Diminuição da CF em crianças e adolescentes <b>DP: <math>430,4 \pm 116,7</math> m <math>72\%</math> do previsto</b>

<b>Soares et al. 2017<sup>(39)</sup></b>	Avaliar as pressões respiratórias máximas, a espirometria e a capacidade de sustentar o exercício submáximo em crianças com asma e/ou rinite antes e após o TC6 e comparar esses parâmetros com o desempenho de crianças saudáveis. <b>Asma leve</b>	6-12 (89)	TC6	Sem alteração da capacidade funcional entre os grupos asma (n=31), rinite (n=31) e saudáveis (n=27). <b>DP: 588,30m vs 607,17m vs saudáveis: 625,5m</b>
<b>Andrade et al. 2014<sup>(40)</sup></b>	Avaliar o efeito do exercício aeróbico na inflamação, capacidade funcional, força muscular respiratória, qualidade de vida e escores de sintomas em crianças asmáticas. <b>Asma moderada e grave</b>	6-17 (27)	TC6	Melhora da CF após exercício aeróbico <b>DP pré: 413,6 ± 38m vs pós 513,3 ± 37,5m</b> <b>p&lt;0,005</b>
<b>Latorre-Román et al. 2014<sup>(41)</sup></b>	Analisar os efeitos de um programa de treinamento intermitente <i>indoor</i> de 12 semanas na função pulmonar, capacidade física, composição corporal e qualidade de vida em crianças com asma. <b>Asma controlada</b>	12 ± 1 (105)	TC6	Melhora da CF após exercício aeróbico <b>(Dif pós-pré teste)</b> <b>Grupo controle: -12,5 ± 130,4m vs Grupo exercício: 176,5 ± 96,4m</b> <b>p&lt;0,001</b>
<b>Augusto et al. 2017<sup>(42)</sup></b>	Avaliar a função endotelial e a rigidez arterial em crianças e adolescentes com asma.	15 ± 1 (37)	SWTI	Sem alteração da CF entre grupo asma (n=19) e o grupo controle (n=18) <b>DP: 442,4 ± 25,3m vs 470,6 ± 33,0m</b> <b>p=0,5</b>
<b>Reimberg et al. 2018<sup>(36)</sup></b>	Avaliar a capacidade funcional, a atividade física no cotidiano, a força muscular, os níveis de citocinas em crianças e adolescentes asmáticos, para correlacionar essas variáveis. <b>Asma leve, moderada e grave</b>	6-18 (67)	SWTI	Diminuição da CF no grupo asma (n=43) vs grupo controle (n=24) <b>DP: 790 ± 222m vs 950 ± 240m</b> <b>p=0,007</b>

Legenda: SWTI: *Shuttle Walk Test* Incremental; TC6: Teste de caminhada dos seis minutos; DP: distância percorrida; m: metros.

Ao analisar o Quadro 1, podemos observar que a maioria dos estudos (n=5) avaliaram a capacidade funcional de pacientes com asma por meio do TC6. Três estudos utilizaram o SWTI e um utilizou uma modificação do SWTI, o *Shuttle Run*, em que é permitido o indivíduo correr durante todo o teste. Dos nove estudos, somente um expressou os resultados da distância percorrida em porcentagem do previsto, o que auxiliou na interpretação dos resultados, ou seja, confirmou a redução da capacidade funcional. Os demais estudos observaram apenas a diminuição da distância percorrida entre os grupos.

Estudos com crianças e adolescentes com asma leve percorreram maiores distâncias nos testes clínicos de campo, quando comparado aos estudos com asma moderada e grave. Os resultados evidenciam que a gravidade da asma pode ser um fator limitante da capacidade funcional.

Pioneira na avaliação da capacidade funcional na população pediátrica, em 1993, Ahmaidí et al. avaliaram adolescentes com asma leve e moderada, e validaram uma modificação do SWTI, o 20-MST (ou *Shuttle Run*) como um teste máximo, capaz de estimar o consumo máximo de oxigênio, quando comparado ao TECP. Após um programa de Reabilitação Pulmonar (RP), observaram uma melhora da capacidade funcional, de acordo com um aumento significativo do  $VO_2$  no pico do *Shuttle Run*, assim como uma tolerância maior nos níveis do teste<sup>34</sup>.

Em três estudos transversais, a avaliação da capacidade funcional foi realizada pelo SWTI. No estudo de Gomes et al., houve uma diminuição da DP no grupo asma (n=12) quando comparado aos seus pares saudáveis. Os voluntários foram classificados com asma moderada e apenas dois relataram acompanhamento médico com uso contínuo de corticosteroide inalado. A falta de controle e a gravidade da doença podem ter levado ao pior resultado da capacidade funcional no grupo asma. Entretanto, os voluntários não puderam correr durante o SWTI, o que pode ter subestimado a capacidade funcional dessa população. O SWTI não foi um teste máximo neste estudo (FC%prev: 67% no GA e 64% no GC)<sup>35</sup>.

Augusto et al., em um estudo com 19 meninos asmáticos e seus pares saudáveis, não encontraram alteração para a capacidade funcional de acordo com a DP do SWTI. O autor não descreve qual a gravidade da doença do grupo asma, entretanto a maioria foi classificada como asma controlada (n=7) e não bem controlada (n=7) de acordo com a percepção do voluntário<sup>42</sup>.

Recentemente, Reimberg et al. observaram que crianças asmáticas (n=43) tem pior capacidade funcional em relação aos seus pares saudáveis (n=24), de acordo com a DP no SWTI. Neste estudo, foram avaliadas as demandas respiratórias e metabólicas durante o teste, mas não houve diferença entre os grupos. Vale ressaltar que foi permitido correr durante o SWTI<sup>36</sup>.

Mais difundido na literatura, a maioria dos estudos (cinco) avaliaram a capacidade funcional de acordo com o TC6. Dois estudos transversais apresentaram valores divergentes, embora a gravidade da doença tenha sido diferente entre eles. Soares et al., compararam a capacidade funcional em crianças com asma leve, e não observaram diferença na distância percorrida em comparação aos seus pares saudáveis<sup>39</sup>. Já Andrade et al., em seu grupo com asma moderada e grave, observaram diminuição da CF no grupo asma quando comparado ao grupo controle, de acordo com a distância percorrida<sup>29</sup>.

Dois estudos avaliaram os efeitos pré e pós-reabilitação pulmonar em pacientes com asma, e encontraram diferença significativa na DP entre os grupos controle e reabilitação, após intervenção<sup>40,41</sup>. Os efeitos da RP serão abordados no item 1.9 desta contextualização.

Como analisado, há poucos estudos na literatura sobre capacidade funcional em crianças asmáticas e seus resultados ainda são conflitantes.

## 1.8– Força muscular periférica

A força muscular periférica (FMP) também tem sido objeto de estudo em indivíduos com doença pulmonar crônica, além da capacidade de realizar exercício.

Ao tratar das fibras de contração no músculo esquelético, fibras musculares do tipo I (contração rápida) são recrutadas nos exercícios de duração curta e de alta intensidade, já as fibras do tipo II (contração lenta) são recrutadas nas atividades longas ou submáximas<sup>15</sup>.

Dentre as adaptações ao treinamento, a hipertrofia está relacionada ao aumento do tamanho da fibra muscular, com o treinamento de resistência. Já o treinamento de *endurance*, está ligado ao aumento da resistência muscular (fibras tipo II) e ao aumento da eficiência e da velocidade dos processos aeróbios, ou seja, facilita a troca de oxigênio, gás carbônico, nutrientes, resíduos e calor entre o

músculo e o sangue, aumentando a capacidade muscular de produzir ATP, assim como remover os produtos metabólicos fatigantes<sup>15</sup>.

A alteração na força muscular periférica está bem descrita em adultos com comprometimento pulmonar, sendo resultante da hipoxemia, utilização de corticosteroide, alteração nutricional e redução na atividade aeróbia<sup>43-46</sup>.

Na população pediátrica, foi descrita a redução na força de músculos periféricos em pacientes com fibrose cística<sup>47</sup> e com asma<sup>18,48</sup>. Villa et al. determinaram a redução na força muscular do quadríceps ( $43,1 \pm 6,7$  vs  $80,9 \pm 11,9$  repetições;  $p < 0,05$ ) de crianças e adolescentes com asma grave, sem alteração nos do grupo controle ( $p > 0,05$ ), por avaliação do teste de uma repetição máxima (1RM)<sup>12,18</sup>.

Do nosso conhecimento, Reimberg et al. foram os primeiros a avaliar a força muscular periférica com célula de carga na população pediátrica asmática, em todos os níveis de gravidade, de acordo com o GINA. Não encontraram diferença na contração isométrica máxima de bíceps braquial ( $9,7 \pm 3,6$ KgF vs  $8,8 \pm 2,0$ KgF,  $p = 0,30$ ) e quadríceps femoral ( $41,2 \pm 30,7$ KgF vs  $39,9 \pm 21,2$ KgF,  $p = 0,28$ ) entre os grupos asma e controle, respectivamente, e a gravidade da asma (leve, moderada ou grave) não influenciou nas variáveis de força muscular periférica<sup>36</sup>.

Silva et al., em um estudo antes e após reabilitação pulmonar, em crianças com asma moderada e controlada, observaram aumento da força muscular abdominal, de acordo com o número de flexões (pré:  $24,3 \pm 1,4$  vs pós:  $33,2 \pm 1,1$ ;  $p < 0,05$ ) no grupo intervenção<sup>48</sup>.

O treinamento de força é adequado para o aumento da força muscular. Evidências na população adulta mostram que o treinamento da musculatura periférica é a estratégia adequada para atingir-se fortalecimento de membros superiores e inferiores, além do aumento na capacidade submáxima de exercício (*endurance*) e redução da dispneia<sup>95</sup>. Na população pediátrica, novos estudos são necessários para avaliar a FMP, principalmente devido ao número escasso de estudos e seus resultados conflitantes.

### 1.9– Reabilitação pulmonar na asma

Reabilitação pulmonar é definida como uma intervenção baseada em exercícios físicos, educação sobre a doença e suporte psicológico, indicada para

aqueles indivíduos que tenham doença pulmonar crônica com tratamento medicamentoso adequado<sup>49</sup>. Diante de todas as alterações clínicas do paciente asmático e do provável comprometimento na tolerância ao exercício, capacidade funcional e na força muscular periférica, o tratamento desses indivíduos deve se estender à reabilitação pulmonar.

A seguir, descrevemos os estudos de RP na população pediátrica com asma. Para facilitar a comparação das características das amostras dos estudos, resumimos as informações quanto ao tamanho amostral, o tipo de treinamento e os resultados dos programas de reabilitação no Quadro 2.



**Quadro 2.** Resumo dos estudos que realizaram reabilitação pulmonar em crianças e adolescentes com asma.

<b>Autor</b>	<b>Idade</b>	<b>Gravidade da asma</b>	<b>Grupos N</b>	<b>Tipo exercício Prescrição</b>	<b>Resultados</b>
<b>Henriksen et al. 1983<sup>(50)</sup></b>	Grupo controle: 11 ± 2 anos  Grupo Intervenção: 10 ± 2 anos	Asma Controlada	N= 42  Grupo Controle: 14 Grupo Intervenção: 28 (4 perdas)	Aeróbios (corrida/ginástica/jogos com bola/circuitos)  2x/semana 12 sessões 90 minutos	O treinamento físico diminui o grau do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) e aumento a capacidade aeróbia.
<b>Holzer et al. 1984<sup>(51)</sup></b>	8-14 anos	Asma e Fibrose Cística	N= 155  Asma (n=69) Grupo Controle: 32 Grupo Intervenção: 37  Fibrose Cística (n=86) Grupo Controle: 45 Grupo Intervenção: 41	Aeróbios + Resistidos  Diariamente 3 meses 30 minutos	Não houve alteração da função pulmonar, da aptidão cardiorrespiratória e da FM respiratória após programa de exercícios em casa.
<b>Huang et al. 1989<sup>(52)</sup></b>	6-12 anos	Asma	N=90 (18 perdas) Grupo Controle: 45 Grupo Intervenção: 45	Natação  3x/semana 24 sessões 60 minutos	Programa esportivo deve ser considerado e recomendado como terapia adjunta para o tratamento da Asma.
<b>King et al. 1989<sup>(53)</sup></b>	9-14 anos	Asma moderada Controlada	N=12 Grupo Controle: 6 Grupo Intervenção: 6	Aeróbio  2x/semana 3 meses 90 minutos	O treinamento aeróbio pode melhorar a aptidão aeróbia, sem efeito adverso para o BIE.
<b>Edenbrandt et al. 1990<sup>(54)</sup></b>	7-13 anos	Histórico de BIE	N=41 Grupo Controle: 20 Grupo Intervenção: 21	Aeróbio + Natação  1x/semana 1 ano 60 minutos	Não houve alteração da função pulmonar e da capacidade física.

<b>Autor</b>	<b>Idade</b>	<b>Gravidade da asma</b>	<b>Grupos N</b>	<b>Tipo exercício Prescrição</b>	<b>Resultados</b>
<b>Varray et al. 1991<sup>(55)</sup></b>	9-13 anos	Asma	N=14 Grupo Controle: 7 Grupo Intervenção: 7	Natação 2x/semana 3 meses 60 minutos	A intensidade de treinamento individualizado é capaz de aumentar a aptidão cardiorrespiratória de crianças asmáticas.
<b>Varray et al. 1995<sup>(56)</sup></b>	9-13 anos	Asma	N=18 Grupo Controle: 9 Grupo Intervenção: 9	Natação 2x/semana 3 meses 30 minutos	Exercício aeróbio individual é efetivo para diminuir a hiperventilação e sensação de falta de ar.
<b>Ahmaidi et al. 1993<sup>(34)</sup></b>	12-17 anos	Asma leve-moderada	N=48 Grupo controle: 10 Grupo Intervenção: 10	Aeróbio 3x/semana 3 meses 60 minutos	20-MST é válido para determinar o VO <sub>2</sub> máx e para avaliar as adaptações cardiorrespiratórias ao longo de um programa de treinamento aeróbio.
<b>Matsumoto et al. 1999<sup>(57)</sup></b>	8-12 anos	Asma leve-moderada Controlada	N=16 Grupo Controle: 8 Grupo Intervenção: 8	Natação 6x/semana 6 semanas 30 minutos	Melhora da capacidade aeróbia.
<b>van Veldhoven et al. 2001<sup>(58)</sup></b>	8-13 anos	Asma leve-moderada	N=47 Grupo Controle: 24 Grupo Intervenção: 23	Aeróbio Atividades em ginásio 2x/semana (1x em casa) 3 meses 60 minutos	Melhora da aptidão física e do bem-estar psicossocial.
<b>Counil et al. 2002<sup>(59)</sup></b>	10-16 anos	Asma leve-moderada Controlada	N=16 Grupo Controle: 7 Grupo Intervenção: 7 (2 perdas)	Aeróbio Bicicleta ergométrica 3x/semana 6 semanas 45 minutos	Melhora da aptidão aeróbia e anaeróbia.

<b>Autor</b>	<b>Idade</b>	<b>Gravidade da asma</b>	<b>Grupos N</b>	<b>Tipo exercício Prescrição</b>	<b>Resultados</b>
<b>Weisgeber et al. 2003<sup>(60)</sup></b>	7-14 anos	Asma moderada Controlada	N=26 (18 perdas) Grupo Controle: 3 Grupo Intervenção: 5	Natação 2x/semana 5-6 semanas 45 minutos	Natação não promove alteração da função pulmonar e dos sintomas relacionados à asma.
<b>Silva et al. 2005<sup>(48)</sup></b>	8-11 anos	Asma moderada Controlada	N=69 Grupo Controle: 23 Grupo Intervenção: 46	Aeróbio + Resistido + Natação 2x/semana 32 sessões 90 minutos	Melhora da capacidade funcional e força muscular abdominal.
<b>Basaran et al. 2006<sup>(38)</sup></b>	7-15 anos	Asma leve-moderada Controlada	N=62 (4 perdas) Grupo controle: 28 Grupo Intervenção: 30	Aeróbio (basquete) 3x/semana 8 semanas 60 minutos	Melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida.
<b>Fanelli et al. 2007<sup>(61)</sup></b>	7-15 anos	Asma moderada-grave Controlada	N=38 Grupo controle: 17 Grupo Intervenção: 21	Aeróbio 2x/semana 4 meses 90 minutos	Melhora da capacidade aeróbia, qualidade de vida e do BIE.
<b>Moreira et al. 2008<sup>(62)</sup></b>	Média de idade: 13±3 anos	Asma leve-moderada Controlada	N=34 (2 perdas) Grupo controle: 16 Grupo Intervenção: 16	Aeróbio (jogos recreativos) 2x/semana 12 semanas 50 minutos	Não há melhora nos desfechos inflamatórios ou outros desfechos clínicos em crianças com asma controlada.
<b>Wang et al. 2009<sup>(63)</sup></b>	7-12 anos	Asma controlada	N=30 Grupo Controle: 15 Grupo Intervenção: 15	Natação 3x/semana 6 semanas 50 minutos	Treinamento físico pode melhorar o PFE e a gravidade da doença.

<b>Autor</b>	<b>Idade</b>	<b>Gravidade da asma</b>	<b>Grupos N</b>	<b>Tipo exercício Prescrição</b>	<b>Resultados</b>
<b>Wicher et al. 2010<sup>(64)</sup></b>	7-18 anos	Asma moderada Controlada	N=71 (10 perdas) Grupo controle: 31 Grupo Intervenção: 30	Natação  2x/semana 3 meses 60 minutos	Melhora da hiperresponsividade brônquica e aumento da força muscular respiratória.
<b>Onur et al. 2011<sup>(65)</sup></b>	8-13 anos	Asma controlada	N=43 Grupo Controle: 13 (saudáveis) Grupo Intervenção: 30 (15 tto farmacológico vs 15 atividade física)	Aeróbico  2x/semana 8 semanas 60 minutos	Melhora da função pulmonar atribuído à melhora dos níveis de inflamação sistêmica.
<b>Latorre-Román et al . 2014<sup>(41)</sup></b>	10-14 anos	Asma controlada	N=118 Grupo Controle: 47 (12 perdas) Grupo Intervenção: 58 (1 perda)	Aeróbico Intervalado  3x/semana 12 semanas 60 minutos	Aumento da capacidade funcional, diminuição da sensação de dispneia, melhora da qualidade de vida, da composição corporal e da função pulmonar.
<b>Andrade et al. 2014<sup>(40)</sup></b>	6-17 anos	Asma moderada Controlada	N=33 Grupo Controle: 17 (2 perdas) Grupo Intervenção: 10 (4 perdas)	Aeróbico Esteira ergométrica  3x/semana 6 semanas 30-40 minutos	Melhora na capacidade funcional, pressão respiratória máxima, qualidade de vida e sintomas relacionados à doença. Não houve alteração na inflamação sistêmica.
<b>Gomes et al. 2015<sup>(66)</sup></b>	5-11 anos	Asma moderada-grave Controlada	N=36 Videogame: 13 (7 perdas) Esteira: 13 (3 perdas)	Aeróbios Videogame x esteira ergométrica  2x/semana 8 semanas 40 minutos	Melhora da capacidade de exercício, controle clínico e redução da inflamação pulmonar.

Nos anos 80, iniciaram os primeiros estudos e ensaios clínicos randomizados (ECR) em reabilitação pulmonar na população pediátrica com asma. Em 1983, Henriksen et al. propuseram RP em crianças asmáticas (n=42) e a escolha da atividade aeróbia foram exercícios de corrida, ginástica, jogos recreativos. Como critério de inclusão as crianças deveriam apresentar histórico de BIE. Como resultado, observaram que a RP na asma controlada foi capaz de diminuir, no grupo intervenção, o grau do BIE, além de diminuir a FC máxima (FCmáx pré:  $178 \pm 2$  bpm vs pós:  $167 \pm 3$  bpm;  $p < 0,001$ ) e os níveis de lactato no plasma ( $p < 0,01$ ), evidenciando uma melhora da capacidade aeróbia no TECP<sup>50</sup>. Holzer e colaboradores foram os pioneiros a realizar um programa de RP domiciliar nesta população e em crianças com fibrose cística. Entretanto, não observaram diferença entre os grupos controle e reabilitação. Concluíram que se o envolvimento com atividade física for limitado nessas populações, devem inicialmente ser incluídos em um programa supervisionado regular<sup>51</sup>.

Em 1989, Huang et al. avaliaram os efeitos da RP após um ano de treinamento aeróbio (natação), em relação aos sintomas, visitas ao pronto-socorro e absenteísmo na escola. Puderam observar uma redução de 78% nas crises de asma (GC=11%), redução de 66% de sibilos por dia por paciente (GC=20%), assim como diminuição de 89% e 82% de visitas ao pronto-socorro e absenteísmo na escola, respectivamente (GC=13% e 17%). Sendo assim, recomendam a RP como um tratamento adjunto na asma<sup>52</sup>.

Em um estudo, King et al. avaliaram crianças asmáticas (n=6) e um grupo controle (n=6) após RP, com atividades aeróbias intermitentes. Observaram melhora no consumo de oxigênio no pico do exercício ( $VO_2$  pré:  $49 \text{ ml/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$  vs pós:  $54 \text{ ml/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ) e uma diminuição da FC no grupo intervenção (FCmáx pré:  $190 \pm 6$  bpm vs pós:  $182 \pm 7$  bpm;  $p < 0,05$ )<sup>53</sup>.

Na década de 90, Edenbrandt et al. avaliaram crianças asmáticas após um ano de RP, uma vez por semana, com exercícios aeróbios (circuitos) e natação livre. Não observaram diferença no grupo intervenção e no grupo controle após a RP no TECP (carga em Watts – W). Justificam estes achados, pois os voluntários avaliados não apresentaram diminuição da capacidade aeróbia antes da RP, de acordo com os valores previstos<sup>54</sup>.

Em 1991, Varray et al. avaliaram os efeitos do treinamento aeróbio, de acordo com o TECP, após RP com natação. Observaram resultados favoráveis, como

aumento do  $VO_2$  ( $ml.kg^{-1}.min^{-1}$ ) no pico do exercício ( $p<0,001$ ); assim como do volume minuto ( $p<0,01$ ) e do limiar ventilatório (LV) em 20%, após três meses de atividades. Vale ressaltar que neste estudo após os primeiros três meses, os autores propuseram treinos de alta intensidade por mais três meses, e nesta etapa, não observaram resultados significativos para os mesmos desfechos descritos acima<sup>55</sup>. Já em 1995, o mesmo autor realizou um programa de RP em nove crianças asmáticas (grupo controle  $n=9$ ). Foram treinadas em uma intensidade correspondente ao LV individual, após avaliação no TECP, por três meses. Após o treinamento aeróbico, houve aumento significativo do LV ( $p <0,01$ ) com redução significativa na resposta ventilatória ( $p <0,001$ ), mostrando que o treinamento aeróbico individualizado reduziu a ventilação excessiva do exercício em crianças asmáticas<sup>56</sup>.

Ahmaidi et al. realizaram o primeiro estudo em RP com um teste clínico de campo e mostraram que o *Shuttle Run* foi capaz de identificar as modificações cardiorrespiratórias durante a RP. Avaliaram os voluntários com o TECP e com o *Shuttle Run* antes e após três meses de programa. O *Shuttle Run* foi realizado uma vez por mês para reajustar o treino aeróbico. Encontraram aumento no consumo de oxigênio no pico do TECP para o grupo intervenção ( $VO_2$  pré:  $44,1 \pm 2,4$  vs pós:  $51,2 \pm 1,9$   $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ ;  $p<0,05$ ) assim como no *Shuttle Run* ( $VO_2$  pré:  $43,7 \pm 2,5$  vs pós:  $53,8 \pm 2,1$   $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ ;  $p<0,01$ ), sem alteração para o grupo controle, após RP. Houve também um aumento significativo do LV no TECP (pré:  $25,6 \pm 1,9$  vs pós:  $32,1 \pm 2,4$   $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ ;  $p<0,05$ ) assim como na carga máxima alcançada ( $152 \pm 7,1$  vs pós  $185 \pm 3,8$  Watts;  $p<0,01$ ). No *Shuttle Run* houve um aumento no estágio atingido ao final do teste (pré:  $7 \pm 1,4$  vs pós:  $10,1 \pm 1,3$ ;  $p<0,01$ )<sup>34</sup>.

A natação continuou presente nos estudos da década de 90. Matsumoto et al. avaliaram um grupo intervenção (GI  $n=9$ ) com natação supervisionada e um grupo controle (GC  $n=9$ ), a maioria meninos ( $n=16$ ). O TECP evidenciou melhora da capacidade aeróbia com o aumento da carga em Watts no grupo intervenção ( $6,8$  W IC95% 1,59-12,02;  $p<0,01$ ), além de redução no BIE (queda do  $VEF_1$  pré:  $38,7 \pm 13,4\%$  vs pós  $22,5 \pm 14,7\%$ ;  $p<0,05$ ), sem alteração no grupo controle<sup>57</sup>.

Em um ECR com 47 crianças e adolescentes asmáticos (idade 8-13 anos), van Veldhoven et al. mostraram melhora da capacidade aeróbia após RP de três meses, no  $VO_{2pico}$  (pré:  $39,48 \pm 8,15$   $ml.kg^{-1}.min^{-1}$  vs pós:  $42,21 \pm 6,87$   $ml.kg^{-1}.min^{-1}$ ;  $p=0,002$ ) e na VE (pré  $54,82 \pm 10,87$  L/min vs pós:  $62,58 \pm 9,98$  L/min;  $p=0,017$ ) do

GI (n=23), sem alteração no GC (n=24). Os exercícios foram supervisionados e deveriam ser realizados também em domicílio. Encontraram diferenças para a carga máxima no GI (+15W;  $p < 0,005$ ), sem alteração no limiar anaeróbico (LA), no equivalente ventilatório para O<sub>2</sub> (VE/VO<sub>2</sub>) e pulso de oxigênio (VO<sub>2</sub>/FC). Concluem que a intervenção teve um efeito positivo na condição física dessa população<sup>58</sup>.

Counil et al. propuseram treino aeróbio por seis semanas em bicicleta ergométrica (FC de acordo com o LA) em crianças com asma leve e moderada, e encontraram aumento significativo no grupo intervenção (n=7) para o VO<sub>2</sub> (GI:  $+18 \pm 2,1\%$  vs GC:  $+9 \pm 4,5\%$ ;  $p < 0,05$ ), VO<sub>2</sub> no LA, FCmáx e na VE no pico do exercício. Não observaram alteração da função pulmonar após treinamento. Este protocolo foi bem tolerado por crianças com asma leve a moderada, sem reações adversas durante o programa<sup>59</sup>.

Weisgeber et al., diferente dos estudos acima, não encontraram diferença na função pulmonar e nos sintomas após um programa supervisionado, com natação, em crianças e adolescentes com asma (7-14 anos, n=26). Entretanto este estudo contou com 18 perdas de voluntários, o que levou a uma amostra baixa (GC n=3; GI n=5). Além do tamanho amostral, os autores também limitaram o estudo quanto ao tempo de programa (5-6 semanas) e ao tipo de exercício (natação para iniciantes)<sup>60</sup>.

Já Silva et al., em 2005, propuseram sessões de RP em solo (caminhada, corrida, alongamento) e água (aprendizado da natação) em crianças com asma moderada e controlada (VEF<sub>1</sub> GI:  $83,5 \pm 3,1\%$  e GC:  $84,4 \pm 3,9\%$ ). O objetivo foi aumentar a duração das sessões (90 minutos) e diminuir a frequência (2x/semana), para evitar as ausências no programa. Avaliaram a capacidade funcional de acordo com o teste de caminhada dos nove minutos (TC9), a força muscular abdominal (FMA) e respiratória (FMR). Após a RP, houve um aumento significativo na DP do TC9 (pré:  $1330 \pm 0,03m$  vs pós:  $1440 \pm 0,03m$ ;  $p < 0,05$ ), além do aumento no número de flexão abdominal (pré:  $24,3 \pm 1,4$  vs pós:  $33,2 \pm 1,1$ ;  $p < 0,05$ ) e aumento da FM respiratória ( $p < 0,05$ ), somente no grupo intervenção. Nenhuma criança deixou o programa e os autores concluíram que esse tipo de programa pode ser benéfico para essa população<sup>48</sup>.

Em meados dos anos 2000, Basaran et al. avaliaram crianças asmáticas com sessões de exercícios submáximos de basquete. Observaram um aumento da capacidade funcional de acordo com o TC6 no GI (n=30) (DP  $+26,2m$ ;  $p < 0,05$ ), sem alteração significativa no GC (n=28). Houve também uma melhora significativa na

qualidade de vida (QV) em ambos os grupos de acordo com o questionário específico para essa população, o *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ). Após a RP, houve diferença significativa entre os grupos em todos os domínios e no total do PAQLQ (PAQLQ total GI pós:  $6,23 \pm 0,4$  vs GC pós:  $5,73 \pm 0,8$ ;  $p < 0,01$ ). Neste estudo, concluem que, os efeitos do treinamento físico podem ter impacto positivo sobre a QV e não somente na capacidade funcional<sup>38</sup>.

Fanelli et al. realizaram um programa de RP supervisionado em crianças e adolescentes (7-15 anos), com asma moderada e grave. Utilizaram esteira ou bicicleta ergométrica e a FC de treinamento (dois terços da diferença entre o LA e o ponto de compensação respiratória do TECP) foi rigorosamente controlada. As crianças treinadas tiveram respostas significativamente maiores nos principais desfechos do TECP, como carga ( $+17W$ ;  $p < 0,05$ ) e  $VO_2$  ( $+3,3 \text{ mL.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ;  $p < 0,05$ ), além de maiores pontuações no PAQLQ (PAQLQ total:  $p < 0,04$ ) em comparação aos controles<sup>61</sup>.

Moreira et al. foram os pioneiros a avaliar os níveis de atividade física por acelerometria e os níveis de inflamação em crianças asmáticas após um programa de RP ( $n=34$ ). O treinamento foi composto de atividade física aeróbia, com jogos recreativos. O ECR evidenciou uma melhora no tempo gasto em atividades físicas moderadas e intensas no GI (GI:  $30 \pm 13\text{min}$  vs GC:  $16 \pm 11\text{min}$ ;  $p=0,02$ ), sem alteração nos níveis de inflamação (óxido nítrico exalado, proteína C-reativa, eosinófilos sanguíneos, IgE, proteínas catiônicas eosinofílicas). A QV também foi estudada, entretanto, sem resultados significativos após intervenção. Os autores relatam que a época do ano (primavera) e o controle da asma, podem ter sido os principais fatores do resultado encontrado, mas a falta de controle dos exercícios de intensidade moderada durante os jogos recreativos, pode também ter afetado os resultados dos autores<sup>62</sup>.

Há na literatura estudos com RP em crianças asmáticas, com outros objetivos além da capacidade física e funcional. Wang et al. realizaram um programa de RP (natação, 18 sessões), e avaliaram a função pulmonar, o pico de fluxo expiratório (PFE) e a gravidade da doença de acordo com o PFE. A resposta foi um aumento do PFE do GI ( $86\text{L/min}$ ;  $p < 0,05$ ;  $n=15$ ), sem melhora do GC ( $n=15$ ). Os autores também relatam melhora da gravidade da doença ( $p < 0,05$ ), entretanto não mostraram seus resultados. Os familiares eram responsáveis em classificar a asma de acordo com o PFE e de auxiliar as crianças no uso do equipamento duas vezes por dia. Embora os



dados apresentados tenham sido positivos, este estudo deve ser interpretado com cautela, uma vez que a avaliação diária não foi supervisionada pelo profissional, podendo levar a possíveis dúvidas no processo de realização do PFE<sup>63</sup>.

Wicher et al. tiveram o objetivo de avaliar a força muscular respiratória (FMR) e a hiperresponsividade brônquica (PC<sub>20</sub> metacolina) após RP. Os voluntários foram classificados com asma moderada controlada (VEF<sub>1</sub>%previsto: GI 84 ± 2% vs GC 75 ± 16%; p=0,001) e o programa foi composto de 24 sessões de natação com duração de 60 minutos cada sessão (n=71). Como resultado, observaram melhora da FMR inspiratória e expiratória (PI<sub>máx</sub>: +12,38 mmHg e PE<sub>máx</sub> +7,23 mmHg; p<0,001) no GI, assim como um aumento dos valores da PC<sub>20</sub> metacolina (+0,31 mg/mL), indicando melhora da hiperresponsividade brônquica. Sendo assim, os autores concluem que a melhora apresentada pelos voluntários está relacionada à RP com natação<sup>64</sup>.

Com objetivo de investigar os possíveis efeitos benéficos do exercício físico sobre o estado antioxidante em crianças asmáticas, Onur et al. avaliaram a função pulmonar e a inflamação sistêmica em trinta voluntários, separados em tratamento medicamentoso (TM, n=15), tratamento medicamentoso + exercício aeróbico por 8 semanas (TME, n=15) e um grupo saudável (n=13). No início do protocolo, identificaram que o grupo asma apresentava alta prevalência de estresse oxidativo e menor atividade enzimática antioxidante. Após o programa, o grupo TM apresentou melhora somente no estresse oxidativo, entretanto o grupo TME apresentou melhora na função pulmonar, no nível enzimático antioxidante e conseqüentemente menor atividade do estresse enzimático oxidativo. Evidenciaram que a atividade física associada à medicação, oferece melhores resultados e diminuição no estado antioxidante, do que a medicação de forma isolada<sup>65</sup>.

Recentemente, três autores realizaram RP com objetivo de avaliar os efeitos de um programa de treinamento sobre a função pulmonar, capacidade física, e qualidade de vida em crianças com asma.

Latorré-Román et al., em 2014, randomizaram em GI e GC crianças e adolescentes asmáticos (n=58, n=47 respectivamente, média de idade: 12 anos) e realizaram treinamento intermitente com atividades esportivas. O GI apresentou aumento da DP avaliada pelo TC6 após intervenção (+176,49 ± 96,92m; p<0,001), na força de preensão palmar (+7,38 ± 3,23Kg; p<0,001) e melhora na QV, com aumento em todos os domínios do questionário PAQLQ, assim como em seu valor

total (PAQLQtotal:  $+2,51 \pm 1,39$ ;  $p < 0,001$ ). Vale ressaltar que a dispneia foi reduzida de forma significativa no GI (Borg  $-4 \pm 2$ ;  $p < 0,001$ ), sem alteração para o GC<sup>41</sup>.

Já Andrade et al. randomizaram 33 voluntários, (média de idade: 11 anos) com asma moderada e realizaram um treinamento aeróbio controlado, de intensidade moderada, por seis semanas. Houve um aumento de 99,7m no TC6 no GI ( $p < 0,001$ ) e um aumento significativo em todos os domínios do questionário de QV específico, assim como seu total (PAQLQ total pré  $5,0 \pm 0,3$  vs pós  $6,2 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ). Os autores observaram também menores sensações de dispneia (Escala de Borg) após RP no GI quando comparado ao GC (GI  $0,7 \pm 0,3$  vs GC  $3,2 \pm 0,3$ ;  $p < 0,01$ ). Este estudo foi o único que propôs a avaliação da inflamação sistêmica de acordo com os níveis de citocinas plasmáticas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, Interferon-INF e fator de necrose tumoral-TNFalfa), entretanto não encontraram diferenças significativas no componente inflamatório após treinamento aeróbio<sup>40</sup>.

Novas terapias foram propostas na literatura para a população pediátrica, com objetivo de deixar a reabilitação mais lúdica e evitar o abandono do tratamento com atividade física. O uso do videogame interativo como forma de exercício aeróbio na Reabilitação Pulmonar foi umas das alternativas encontradas, entretanto, que seja de nosso conhecimento, apenas um estudo com RP foi um ECR<sup>66</sup>.

Gomes et al. observaram em um grupo de crianças e adolescentes com asma moderada ( $n=26$ ), randomizados em grupo videogame (GVG=13) e grupo treinamento em esteira (TE=13), um aumento na capacidade aeróbia ( $VO_2$  mlO<sub>2</sub>/Kg/min,  $P < 0,05$ ) de acordo com o TECP em ambos os grupos, entretanto o GVG apresentou maior efeito quando comparado ao TE (*Cohen's size effect* 0,7 vs 1,6, respectivamente). Observaram também uma diminuição significativa da fração exalada de óxido nítrico – FeNO, apenas no GVG (pré:  $35,5 \pm 19,7$ ppb vs pós:  $23,3 \pm 10,9$ ppb;  $p=0,04$ ). O autor utilizou um questionário específico para avaliar o controle da doença (*Asthma Control Questionnaire – ACQ*) antes e após o treinamento aeróbio e observou melhora do controle da doença em ambos os grupos após RP ( $p < 0,05$ ). Novos estudos quanto ao uso do videogame como atividade aeróbia ainda são necessários na literatura<sup>66</sup>.

De acordo com a revisão dos estudos apresentados sobre treinamento físico com crianças e adolescentes asmáticos, concluímos que, a atividade física deve ser recomendada para a população pediátrica com asma, embora algumas questões ainda não tenham sido esclarecidas em decorrência de limitações dos ensaios

clínicos. O controle da doença foi avaliado de forma específica em apenas um estudo<sup>66</sup>, sendo a maioria descrita quanto à melhora dos sintomas<sup>40,41,56,58</sup>, melhora do controle clínico<sup>52,63</sup>, e diminuição da quantidade de medicação<sup>61</sup> após intervenção. A avaliação de marcadores inflamatórios foi pouco abordada, e seus resultados ainda são controversos<sup>40,62,65,66</sup>. Apenas dois estudos avaliaram a força muscular periférica<sup>36,48</sup>. A qualidade de vida também foi pouco abordada<sup>38,40,41,61</sup> e os níveis de atividade física foram explorados por apenas um ECR de acordo com a acelerometria<sup>62</sup>.

Diante do apresentado, a justificativa deste estudo é que há lacunas na literatura quanto à reabilitação pulmonar na população pediátrica. Ainda precisamos entender se o treinamento aeróbio e resistido irá auxiliar na melhora da capacidade física e funcional e se a reabilitação é influenciada controle da doença. Também é necessário entender se o componente inflamatório sistêmico, na população pediátrica, é um fator influenciável por um programa de reabilitação. A avaliação da capacidade física como um fator primordial antes de um programa de reabilitação fica onerosa se realizada pelo TECP, dificultando a avaliação fora de grandes centros. Sendo assim, o SWTI, com suas características incrementais e máximas, similares ao TECP, pode ser uma alternativa, uma vez que é menos oneroso e é de fácil aplicação<sup>37</sup>.

A hipótese deste estudo é que o grupo de pacientes que realizará o programa de RP terá benefícios superiores na capacidade física e funcional, na força muscular periférica, na qualidade de vida e um aumento dos níveis de AFVD em relação ao grupo controle. Adicionalmente, haverá uma diminuição do componente inflamatório e uma melhora da percepção do controle da doença.

## **2. Objetivos**

### **2.1– Objetivo geral**

Comparar os efeitos da reabilitação pulmonar na capacidade física, funcional, força muscular periférica, nível de atividade física na vida diária e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes asmáticas.

### **2.2– Objetivo específico**

Comparar a qualidade de vida após programa de reabilitação pulmonar.

Avaliar uma possível associação entre as variáveis da capacidade de exercício e função pulmonar com o perfil inflamatório.

### 3. Resultados

Os resultados da presente tese de doutorado serão apresentados no formato de dois artigos. O estudo I tem como título: *Os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar comparado à fisioterapia convencional no componente inflamatório de crianças e adolescentes asmáticos: um ensaio clínico randomizado e controlado*, e o estudo II: *Os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar comparado à fisioterapia convencional em crianças e adolescentes asmáticos: um ensaio clínico randomizado e controlado*.

#### **3.1– Estudo I – Os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar comparado à fisioterapia convencional no componente inflamatório de crianças e adolescentes asmáticos: um ensaio clínico randomizado e controlado.**

##### 3.1.1– Introdução

A asma é uma das principais doenças crônicas da infância, e se caracteriza pela inflamação das vias aéreas. A inflamação brônquica é resultante de um amplo e complexo espectro de interações entre células inflamatórias (mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, células dendríticas (CD), macrófagos e neutrófilos), mediadores inflamatórios e células estruturais das vias aéreas (musculares lisas, as endoteliais, os fibroblastos, os miofibroblastos e os nervos)<sup>2,4,5</sup>. Essa inflamação crônica, leva à hiperresponsividade das vias aéreas que ocasiona episódios recorrentes de chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse, particularmente pela noite ou no início da manhã<sup>1,2</sup>.

Crianças e adolescentes com asma podem apresentar menor tolerância ao exercício devido às limitações dos sintomas, ou ao medo do agravamento dos sintomas durante o exercício. A intolerância ao exercício pode induzir ao descondicionamento físico agravando o quadro da doença, portanto, não é novidade que crianças e adolescentes com asma, apresentam menor capacidade física e funcional em comparação com crianças saudáveis da mesma idade<sup>29,35,36,76</sup>.

Embora haja evidências que sugerem que o exercício físico regular melhora o manejo do sintoma da asma, a capacidade física, os sintomas relacionados com a

asma e melhora a qualidade de vida dos pacientes, ainda não está claro, se os benefícios relacionados à reabilitação pulmonar observados na população asmática pediátrica melhoram a inflamação sistêmica ou se estão apenas relacionados à melhora da capacidade cardiorrespiratória<sup>38,40,66</sup>.

Poucos estudos avaliaram os efeitos do exercício aeróbico na inflamação em crianças e adolescentes asmáticos<sup>40,62,65,66</sup>. Um evidenciou melhora da inflamação pulmonar de acordo com o FeNO<sup>66</sup>, um encontrou redução do estresse oxidativo<sup>65</sup> e dois não encontraram diferença na inflamação sistêmica de acordo com interleucinas e TNFalfa<sup>40</sup> e níveis séricos de imunoglobulina E, após um programa de reabilitação pulmonar<sup>62</sup>. Esses estudos mostraram também melhora da capacidade física e do controle clínico da doença<sup>66</sup>, melhora da qualidade de vida e da capacidade funcional<sup>40</sup>, entretanto não apresentaram alteração dos níveis de atividade física, após programa de reabilitação pulmonar<sup>62</sup>.

O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar com a fisioterapia convencional no componente inflamatório e correlacionar com a capacidade funcional e função pulmonar em crianças e adolescentes asmáticos. A hipótese é que o grupo de pacientes que realizarão o programa de RP terão benefícios na capacidade funcional e diminuição do componente inflamatório e ambos se correlacionarão.

### 3.1.2– Material e Métodos

#### 3.1.2.1– Amostra

Ensaio Clínico Randomizado, realizado laboratório de Reabilitação Pulmonar da Universidade Nove de Julho – UNINOVE, após os responsáveis legais pelos indivíduos terem lido, concordado e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e o menor o Termo de Assentimento (TA) (Anexo A). O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da UNINOVE (CEP), parecer número 738192 (Anexo B) e registrado no Clinical Trials, número: NTC02383069 (Anexo C)<sup>68</sup>.

Foram recrutados voluntários em acompanhamento no Ambulatório de Asma da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, com diagnóstico

clínico de asma, controlados de acordo com a GINA<sup>1</sup>. Os voluntários deveriam ser crianças ou adolescentes, de 6-18 anos, estar estáveis clinicamente e não apresentar infecção respiratória no último mês. Como exclusão, aqueles que não conseguiram realizar os testes propostos, que realizavam atividade física mais que três vezes na semana, que interromperam o acompanhamento médico, o uso de medicação ou que apresentaram alteração na medicação no último mês, aqueles que apresentaram internação ou procura ao pronto-socorro durante o protocolo, que apresentaram infecção pulmonar aguda ou outras doenças pulmonares crônicas ou com outras comorbidades (neuropatias, cardiopatias), tabagistas e os que faltaram em mais de 20% das sessões. As crianças foram consideradas de 06-09 anos e adolescentes de 10-18 anos<sup>67</sup>.

#### 3.1.2.2– Função pulmonar

Os testes de função pulmonar foram realizados por espirometria, no equipamento CPX ULTIMA (*MedGraphics Corporation*<sup>®</sup>, St. Paul, MN, USA) com um pneumotacógrafo previamente calibrado. Os procedimentos técnicos, os critérios de aceitabilidade e a reprodutibilidade adotada foram os recomendados pelo Consenso Brasileiro de Espirometria<sup>69</sup>. Todos os pacientes realizaram as manobras antes e após broncodilatador (Salbutamol 400 mcg - via inalatória), de acordo com receita médica. As seguintes variáveis foram registradas: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), relação  $VEF_1/CVF$  e fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF ( $FEF_{25-75\%}$ ). Os valores obtidos foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto para população pediátrica de acordo com Polgar e colaboradores<sup>70</sup>.

#### 3.1.2.3– *Shuttle Walk Test* Incremental (SWTI)

O SWTI foi realizado em um corredor de 10 metros, demarcado por dois cones inseridos a 0,5m antes de cada extremidade. O voluntário foi orientado a caminhar de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados. Foi utilizada a forma modificada do SWTI, que é composto por 15 níveis com duração de um minuto cada, sendo que o primeiro nível impõe uma caminhada com velocidade de 0,5 m/s, que aumenta 0,17m/s a cada minuto. O ritmo da

caminhada é imposto pelo som de *bip* único onde o paciente mantém a velocidade da caminhada e ao som do *bip* triplo o paciente sabe, devido explicação prévia, que deve andar mais rápido<sup>30</sup>. Todos foram orientados que poderiam correr.

Dois testes foram realizados no mesmo dia, com repouso de 30 minutos entre eles, sendo utilizado o teste com a maior distância percorrida para fins de análise. Se a distância percorrida entre os dois testes não fosse reprodutível (até 40m de diferença entre eles)<sup>77</sup>, um terceiro teste foi realizado.

O teste foi interrompido pelo avaliador quando o voluntário foi incapaz de completar um *shuttle* no momento do estímulo sonoro pela segunda vez durante a corrida ou por queda de SpO<sub>2</sub> abaixo de 80%. Foi interrompido pelo paciente devido ao cansaço ou falta de ar.

A FC foi monitorada por frequencímetro cardíaco e a SpO<sub>2</sub> por um oxímetro portátil (PalmSAT 2500 - Nonin®), no repouso, a cada minuto, no pico do exercício e após dois minutos de recuperação.

Os valores previstos da FC foram calculados pela equação de predição  $208 - (0,7 * idade)^{74}$ . Para os valores previstos do SWTI foi utilizada a equação de referência para a população pediátrica brasileira de Lanza et al<sup>37</sup>:  $DP\%_{prev} = 845.559 + (sexo * 193.265) + (idade * 47.850) - (IMC * 26.179)$ , considerando 0 para o sexo feminino e 1 para o sexo masculino.

Como desfechos principais, foram considerados a DP em valores absolutos e em porcentagem do previsto.

#### 3.1.2.4– Teste de uma repetição máxima

A técnica de uma repetição máxima (1RM) é a quantidade máxima de peso levantado em esforço máximo, no qual o indivíduo completa todo o movimento que não poderá ser repetido uma segunda vez<sup>79</sup>.

Os músculos avaliados foram o bíceps braquial (BB), o deltoide médio (DM), e o quadríceps femoral (QF), nos movimentos de flexão de cotovelo, abdução de ombro e extensão de joelho, respectivamente.

Para o músculo BB, o movimento iniciou a partir da extensão de cotovelo (posição anatômica) até a flexão máxima de cotovelo; para o músculo DM, o movimento iniciou com o membro superior ao longo do corpo (posição anatômica) até a abdução de 90°. O teste de 1RM para o BB e DM foi realizado com halteres,



com posicionamento em sedestação na cadeira, com calço em MMII, caso o paciente não conseguisse encostar os pés no chão. Para o músculo QF, foi utilizado o equipamento *LEG PRESS* (*Leg Press Horizontal, Technogym, Itália*), sendo o movimento iniciado em 90° de flexão do joelho até a sua extensão máxima, com apoio dos membros inferiores (MMII) simultaneamente, por questão de segurança.

### 3.1.2.5– Questionários de controle da asma

Para avaliar o controle da asma, foram aplicados os questionários de controle da asma *Asthma Control Test* (ACT), para voluntários com 12 anos ou mais e o *Children Asthma Control Test* (C-ACT), para os menores de 12 anos, ambos validados para a língua portuguesa<sup>85,86</sup>.

O ACT é composto por cinco perguntas com pontuação variando entre um e cinco pontos, sendo a pontuação mínima de cinco pontos e a máxima de 25 pontos. Todas as questões são respondidas pelo voluntário, de acordo com sua percepção sobre a doença (Anexo F). O C-ACT é composto por sete perguntas, quatro respondidas pela criança e três pelos pais/responsáveis, com uma pontuação mínima de zero e máxima de 27 (Anexo F). Em ambos, quanto maior a pontuação, melhor é o controle da Asma ( $\geq 20$  asma controlada, 16-19 não bem controlada e  $\leq 15$  fora de controle).

### 3.1.2.6– Avaliação inflamatória

Foram avaliadas as interleucinas pró-inflamatórias IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17 e TNF-alfa e a coleta foi realizada no primeiro dia de avaliação. O soro foi centrifugado por 10 minutos a 4000rpm, em uma centrífuga refrigerada entre 0 e 4°C (*Eppendorf, 5804-R*), para separar o soro dos componentes celulares. O sobrenadante foi congelado em freezer a -80°C até a análise das amostras.

A dosagem das citocinas foi realizada no Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UNIFESP. Foi utilizado o bioensaio MILLIPLEX® MAP (#MMHMAG-44K, Merck Millipore Corporation, Darmstadt, Alemanha) e todos os procedimentos foram feitos de acordo com as instruções fornecidas pelo manual do fabricante. A interpretação dos dados foi feita pelo software XPONENT® que apresenta as concentrações em pg/mL. Os valores de limite inferior para detecção

das citocinas foram de acordo com o bioensaio utilizado.

### 3.1.2.7– Protocolo

O protocolo foi composto de dois dias de avaliação e pelo programa de RP. Durante o protocolo, contamos com a presença de um médico no local.

Visita 1: Foram aplicados o TCLE e o TA. Após todas as informações coletadas e realizado o esclarecimento de dúvidas, foi iniciado a avaliação com a coleta de sangue, espirometria (antes e após o uso de broncodilatador-Salbutamol 400 µcg). Foi aplicado o questionário de controle da Asma (ACT ou C-ACT, de acordo com a idade). Foi realizado pelo voluntário o *Shuttle Walk Test* Incremental com analisador de gases portátil por duas vezes consecutivas, ou até os que os testes fossem reprodutíveis.

Na segunda visita foi realizada espirometria após broncodilatador (Salbutamol 400 µcg) e teste de uma repetição máxima (1RM).

Os voluntários foram randomizados por meio de envelopes opacos e selados para receberem programa de reabilitação pulmonar (grupo intervenção – GI) ou fisioterapia respiratória + alongamentos (grupo controle – GC).

O programa de reabilitação foi realizado duas vezes por semana, supervisionado por um profissional habilitado. Cada sessão teve duração de 60 minutos e deveriam ser realizadas com um intervalo mínimo de 24 horas. O programa teve a duração de oito semanas ou 16 sessões<sup>86</sup>. Após o término das sessões, os voluntários foram reavaliados de acordo com as avaliações iniciais.

#### **Grupo Controle**

Foi realizada fisioterapia respiratória (FR) com oscilador oral de alta frequência (Shaker®) por 10 minutos, sendo 5 minutos em cada decúbito lateral, após 15 minutos de realizado o corticosteroide de curta duração (Salbutamol 200 mcg). Após a FR, foi realizado sessão de alongamentos de cervical, membros superiores e inferiores, ativo-assistidos, sem aumento da FC, nas posições sentado e deitado em uma maca, por 40 minutos. Foi realizado três séries de 20 segundos para cada músculo alongado. O fisioterapeuta responsável deveria seguir a ordem dos alongamentos de acordo com um guia elaborado exclusivamente para este protocolo (Anexo I). Ao longo da sessão foram explicadas dúvidas a respeito da doença, uso adequado do *Peak Flow* ou qualquer outra dúvida relacionada ao programa. Foi oferecido ao final do protocolo (após 16 sessões), para todos os

voluntários do grupo controle, de forma opcional, a reabilitação pulmonar por mais 16 sessões.

### **Grupo intervenção**

Foi realizada FR com oscilador oral de alta frequência (Shaker®) por 10 minutos, com três séries de três repetições em sedestação, além de treinamento aeróbio e resistido, após 15 minutos de realizado o corticosteroide de curta duração (Salbutamol 200 µcg).

O treinamento aeróbio foi realizado em esteira ergométrica, cicloergômetro ou circuitos lúdicos, de acordo com a adaptação de cada voluntário, por 35 minutos (10 minutos de aquecimento, 20 minutos na FC alvo e 5 min de desaquecimento)<sup>87</sup>. A intensidade do treinamento foi garantida de acordo com FC independente do tipo de treinamento escolhido.

A intensidade do exercício foi determinada de 60%-80% da FC<sub>máx</sub> obtida no SWTI, a fim de que a fadiga ou dispneia fosse mantida entre 4 a 6 na escala de Borg modificada. A FC alvo de treinamento (FC<sub>T</sub>) foi obtida pela fórmula de Karvonen<sup>88</sup>:  $FC_T = (FC_{máx} - FC_{rep}) * 0,6 - 0,8 + FC_{rep}$ , onde: FC<sub>máx</sub>=FC no pico do melhor SWTI, FC<sub>rep</sub>=frequência cardíaca de repouso (início do melhor SWTI). A intensidade do aquecimento também foi calculada de acordo com a fórmula de Karvonen, entretanto foi calculada com 40% da FC<sub>máx</sub> obtida no SWTI. Oxigênio suplementar estava disponível para o fornecido durante o treinamento para manter a saturação de oxigênio superior a 88%, se fosse necessário.

Durante o exercício aeróbio em esteira ou bicicleta ergométrica, o fisioterapeuta responsável deveria anotar os dados da FC, SpO<sub>2</sub>, PA, Borg dispneia e cansaço em MMII, a cada 5 minutos. O aumento da carga da esteira ergométrica foi realizado caso a FC alvo não estivesse dentro do estipulado e era optado entre a velocidade ou inclinação da esteira, de acordo com o tolerado pelo paciente. Era permitido trotar ou correr caso necessário e/ou optado pelo paciente. O mesmo aconteceu na bicicleta ergométrica, entretanto o aumento da carga foi de acordo com o aumento na velocidade de rpm ou da carga (W).

O circuito lúdico foi realizado nas crianças que não se adaptaram no treinamento em esteira ou bicicleta ergométrica. Foi realizado em um corredor de aproximadamente 50m. Foi composto de corrida com ou sem bola, subida e descida em steps, desvio em cones, jogos com bola com o Fisioterapeuta, pulos em cama elástica, entre outros. O aquecimento foi realizado na esteira ergométrica, dentro da

FC alvo. Após 10 minutos, o fisioterapeuta responsável iniciava o circuito e deveria anotar os dados da FC e SpO<sub>2</sub>, a cada 5 minutos. Se a FC não atingisse a FC alvo durante o exercício, as crianças eram orientadas, por estímulo verbal, a realizar as tarefas de forma mais rápida. O desaquecimento foi realizado no circuito, com caminhada.

Após um período breve de descanso, foi realizado o treinamento resistido. Com duração de aproximadamente 20 minutos, foram realizados nos músculos QF, BB e DM. O fortalecimento do quadríceps foi realizado em uma cadeira extensora horizontal. Os exercícios de bíceps e deltoide foram realizados com halteres em sedestação na cadeira, estabilização de coluna e com calço para MMII, se necessário. A intensidade foi de 40 a 70% de 1RM, com a frequência de três séries de oito repetições cada. A média de início de carga foi de 50% e a carga foi incrementada semanalmente (10%) conforme a tolerância do paciente.

### 3.1.3– Análise estatística

O poder da amostra foi calculado a *posteriori*, considerando comparação moderada (0,5 a 0,7),  $n = 29$  para grupo controle e  $n = 32$  para grupo reabilitação, com  $\alpha=0,05$ , o poder constatado foi de 80%.

A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos foram representados em média e desvio padrão e os dados não paramétricos em mediana e intervalo interquartil. Os dados pré e pós-intervenção (grupo controle e grupo intervenção) foram comparados pelo teste de ANOVA com medidas repetidas com *post hoc* de Bonferroni, para os dados paramétricos, e para os dados não paramétricos o teste de *Kruskal Wallis*. Foram utilizados os testes de Mann-Whitney e Wilcoxon. Para a comparação das diferenças entre as de ganho nos grupos foi utilizado teste t independente.

As análises foram feitas por intenção de tratamento, sendo repetidas as informações da fase inicial do protocolo quando os dados foram ausentes, ou seja, quando o voluntário não terminou o protocolo de reabilitação pulmonar ou fisioterapia convencional.

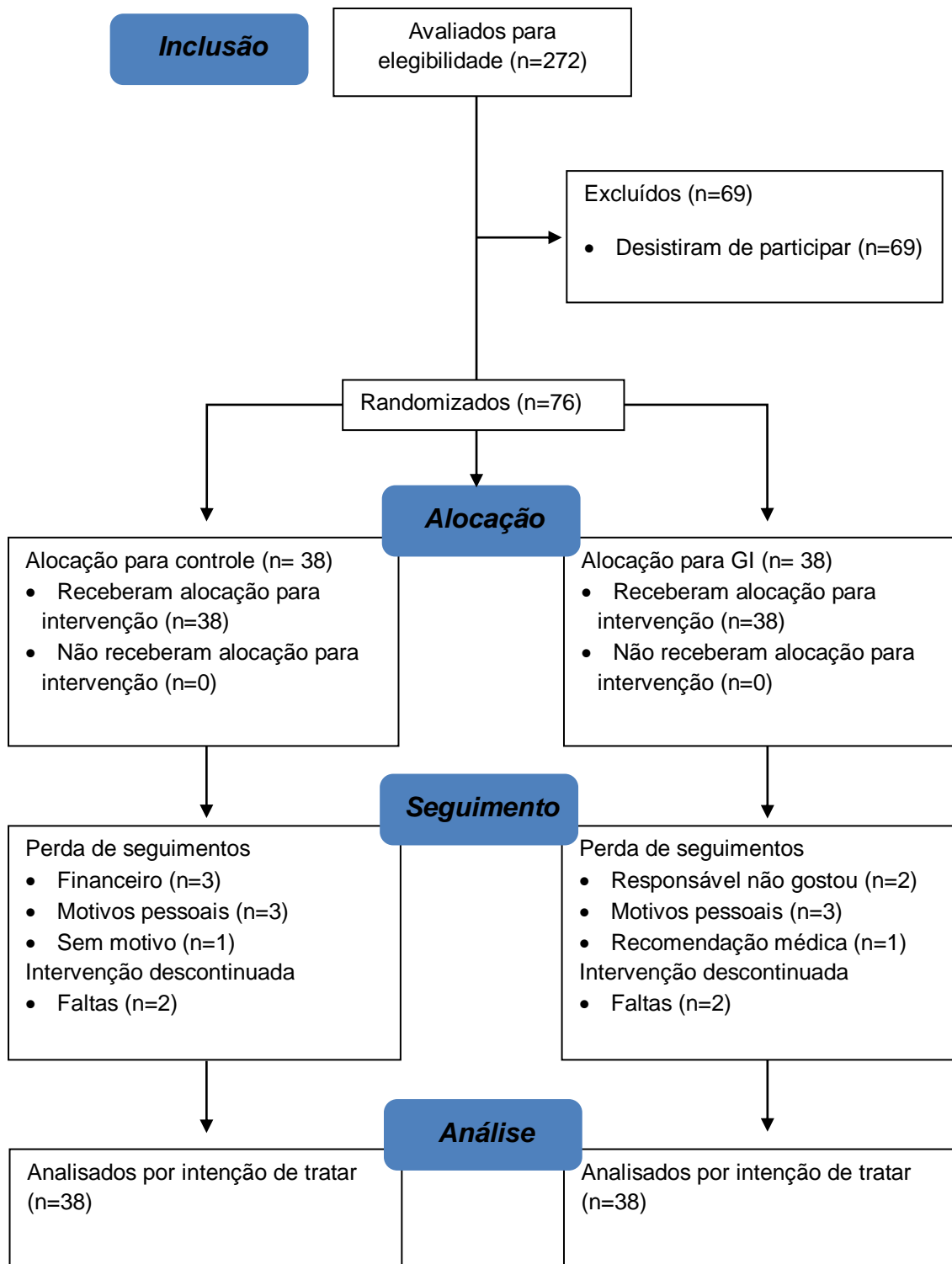
Foi considerado como significativo um valor de  $p < 0,05$ . O SPSS versão 22 foi usado nas análises.

### 3.1.4– Resultados

Duzentos e setenta e dois pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Destes, 127 recusaram na primeira abordagem, 76 porque não tinham interesse em participar, 24 passaram o telefone de contato errado, 21 não tinham como levar os menores e 6 porque moravam em outra cidade. Cento e quarenta e cinco pacientes aceitaram e compareceram para as avaliações, porém 69 não realizaram o protocolo de RP por desistência do protocolo. Setenta e seis pacientes foram randomizados, 38 para o grupo controle e 38 para o grupo intervenção. Do total, 9 voluntários do GC não finalizaram o estudo: 3 por motivos financeiros, 3 por motivos pessoais, 1 sem motivo e 2 por número de faltas (>20% do número de sessões). No GI, 8 não finalizaram o estudo: 3 por motivos pessoais, 2 porque os responsáveis não gostaram do protocolo e 1 por recomendação médica e 2 por número de faltas (Figura 1).

No grupo intervenção, dois voluntários realizaram protocolo em bicicleta ergométrica, pois não se adaptaram na esteira ergométrica e dois voluntários realizaram em circuito lúdico, porque não se adaptaram à esteira ou bicicleta ergométrica.

Na tabela 1 podemos observar as características basais da amostra, de acordo com características demográficas, antropométricas, função pulmonar, classificação da doença e quantidade de corticosteroide inalado. Não houve diferença entre os grupos.



**Figura 1 – Fluxograma do estudo**

**Tabela 1.** Características basais da amostra, de acordo com características demográficas, antropométricas, função pulmonar, classificação da doença e quantidade de corticosteroide inalatório.

Variáveis	GC n=38	GI n=38
Idade, anos	10 ± 3	11 ± 3
Sexo (M/F)	20/18	26/12
Peso, kg	41 ± 13	46 ± 18
Altura, m	142 ± 16	145 ± 17
IMC, kg/m <sup>2</sup>	19 (17-22)	20 (17-24)
CVF, L	2,5 ± 1,0	2,6 ± 1,0
CVF, % prev	99,5 ± 12,2	101,1 ± 13,5
VEF <sub>1</sub> , L	2,1 ± 1,0	2,2 ± 1,0
VEF <sub>1</sub> , %prev	92,4 ± 12,4	94,1 ± 14,2
VEF <sub>1</sub> /CVF	86,4 ± 8,0	86,0 ± 7,3
FEF <sub>25-75%</sub> , L	2,6 ± 1,0	2,7 ± 1,1
FEF <sub>25-75%</sub> , %prev	94,5 ± 27,2	96,9 ± 30,4
GINA, nível	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)
Níveis 1/2/3/4/5 GINA, n	9 / 3 / 13 / 12 / 1	9 / 7 / 10 / 9 / 3
CI, µcg	450 (362 – 800)	450 (400 – 800)

Definição das abreviaturas: M: masculino; F: feminino; kg: quilograma; m: metros; IMC: índice de massa corpórea; CVF: capacidade vital forçada; L: litros; %prev: porcentagem do previsto; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo. VEF<sub>1</sub>/CVF: relação do VEF<sub>1</sub>/CVF; FEF<sub>25-75%</sub>: fluxo expiratório forçado de 25-75%; GINA: *Global Initiative for Asthma*; CI: corticosteroide inalatório; µcg: micrograma.

Não houve diferença entre os grupos no início do protocolo. O sexo predominante foi o masculino (n=46), e as crianças foram classificadas como eutróficas de acordo com o IMC. Os grupos não apresentaram alteração da função pulmonar. Em relação à gravidade da doença, o GC e o GI foram classificados como asma leve, de acordo com o GINA, e a média de uso de CI foi de 450 µcg por dia.

Houve aumento significativo em relação à DP em valores absolutos e em porcentagem do previsto no GI, sem alteração para o GC (Tabela 2). Entretanto, os voluntários do GC e do GI não apresentaram alteração da capacidade funcional no momento pré (DP%prev > 80%). Na avaliação, 22 voluntários (58%) do GI apresentaram DP%prev > 80%. Após o programa de RB, esse número subiu para 27 voluntários (71%).

O aumento da DP em metros (pós-pré) entre os grupos não foi significativo (+36m vs +28m,  $p=0,52$ ).



**Tabela 2.** Dados da capacidade funcional, no *Shuttle Walk Test* Incremental, antes e após intervenção.

Variáveis	GC n=38				GI n=38				Diferença entre grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>
DP, m	734 ± 201	763 ± 219	29 (-1 – 58)	0,05	819 ± 167	855 ± 202	36 (6 – 65)	0,01	-7 (-49 – 35)	0,12
DP, %prev	80 ± 16	83 ± 15	3 (-0 – 6)	0,07	86 ± 14	90 ± 18	4 (1 – 6)	0,01	-1 (-5 – 3)	0,62

Definição das abreviaturas: DP: distância percorrida; m: metros; %prev: porcentagem do previsto.

Na tabela 3, está representado também o controle da asma. Não houve diferença entre os grupos, mas pudemos observar uma melhora significativa no GI após RP, sendo que o ACT evidenciou uma mudança de asma não bem controlada para controlada. O GC foi classificado com asma controlada antes e após o programa.

**Tabela 3.** Dados do controle da asma antes e após intervenção.

Variáveis	GC n=38			GI n=38			Diferença entre grupos	
	Pré	Pós	<i>p</i>	Pré	Pós	<i>p</i>	<i>p</i>	
ACT, >12 anos	20 (17 – 23)	20 (18 – 23)	0,55	18 (13 – 21)	22 (18 – 24)	0,01	0,89	
C-ACT, <12 anos	20 (17 – 22)	21 (17 – 23)	0,36	20 (18 – 22)	22 (20 – 24)	0,02	0,61	

Definição das abreviaturas: ACT: *Asthma Control Test*; C-ACT: *Children Asthma Control Test*.

Não observamos diferença estatisticamente significativa intergrupo ou intra-grupo para os níveis de inflamação (Tabela 4). As interleucinas se comportaram de forma semelhante entre os grupos. Houve um aumento discreto das IL-10, IL-17, IL-4 e IL-5 em ambos os grupos, entretanto, a IL-13 apresentou uma diminuição no GC e um discreto aumento no GI. O TNF-alfa apresentou um aumento no GI e se manteve no GI, após RP.

Não houve correlação das interleucinas, assim como do TNF-alfa, com a função pulmonar e com a capacidade funcional, de acordo com a DP em metros no SWTI.

Foi realizada a correlação do delta da DP e das citocinas (pós – pré) entre os grupos não sendo observada significância estatística ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 4.** Dados da inflamação antes e após intervenção.

Variáveis	GC n=29			GI n=32			Diferença entre grupos
	Pré	Pós	<i>p</i>	Pré	Pós	<i>p</i>	<i>p</i>
IL – 10, pg/ml	10 (1 – 16)	12 (3 – 17)	0,10	11 (5 – 16)	12 (6 – 17)	0,08	0,67
IL – 13, pg/ml	12 (0 – 48)	7 (2 – 62)	0,64	10 (4 – 42)	12 (5 – 71)	0,38	0,25
IL – 17, pg/ml	4 (2 – 11)	6 (2 – 12)	0,53	4 (3 – 10)	7 (3 – 11)	0,61	0,71
IL – 4, pg/ml	20 (0 – 28)	22 (1 – 32)	0,21	20 (2 – 25)	21 (17 – 32)	0,15	0,77
IL – 5, pg/ml	2 (1 – 8)	2 (2 – 9)	0,09	2 (2 – 5)	2 (2 – 10)	0,09	0,93
TNF-alfa, pg/ml	10 (6 – 17)	13 (7 – 17)	0,60	12 (7 – 17)	12 (8 – 17)	0,40	0,61

Definição das abreviaturas: IL: interleucina; pg/ml: picograma por mililitro; TNF-alfa: fator de necrose tumoral – alfa.

### 3.1.5– Discussão

No presente estudo não foram encontradas diferenças entre os grupos, após intervenção no perfil inflamatório. Também não houve correlação do perfil inflamatório com a função pulmonar e com a capacidade funcional de crianças e adolescentes asmáticos.

As crianças com asma podem ter diminuição de atividade física, sejam devido à limitação respiratória primária ou ainda causas secundárias, como descondicionamento físico, levando a uma redução da capacidade de exercício<sup>36,89</sup>. Nesses indivíduos o desconforto associado aos baixos níveis de atividade física pode limitar a progressão da atividade antes que os limites fisiológicos máximos sejam atingidos<sup>16</sup>.

Crianças e adolescentes asmáticos apresentam diminuição da capacidade funcional quando comparado aos seus pares saudáveis<sup>35,29,36</sup>, entretanto o SWTI, um teste incremental, menos oneroso que o TECP, tem sido pouco empregado na população pediátrica. Em nosso estudo avaliamos a capacidade funcional pelo SWTI, pois é possível que o efeito teto possa ocorrer quando do uso do TC6 em crianças com capacidade funcional mais preservada<sup>96</sup>. De acordo com nosso conhecimento, apenas um estudo avaliou os efeitos da reabilitação pulmonar em crianças e adolescentes asmáticos por um teste de caminhada incremental, o *Shuttle Run*, e evidenciaram melhora da capacidade funcional<sup>34</sup>. Em nosso estudo não encontramos diferença na capacidade funcional entre os grupos. Algumas explicações devem ser consideradas tais como: a gravidade leve da doença, maior parte dos pacientes com doença leve e moderada, pacientes provenientes de ambulatório com acompanhamento médico e os dois grupos terem recebido intervenção supervisionada, ou seja, ambos vieram ao laboratório duas vezes por semana, o que por si só favorece ganho na qualidade de vida e funcionalidade.

Os resultados do presente estudo não encontraram diferença no perfil inflamatório, assim como outros autores também não encontraram melhora da inflamação sistêmica após RP<sup>40,62</sup>. Tais resultados se devem, possivelmente, devido à baixa gravidade da doença das crianças e controle da doença com medicações que diminuem a inflamação pulmonar. Outra hipótese é que devido à idade da população abordada, não houve tempo para a modulação das citocinas de forma sistêmica.

Não ter observado correlação entre o perfil inflamatório e a capacidade funcional justifica-se por alguns fatores. A variabilidade de mensuração das citocinas é muito ampla em humanos, o que reduz a possibilidade de constatar pequenas mudanças. Do nosso conhecimento, apenas Andrade et al. avaliaram o perfil inflamatório sérico em crianças e adolescentes após programa de reabilitação, e como no presente estudo, não observaram diferenças entre os valores após intervenção<sup>40</sup>. Demais estudos que constataram redução no perfil inflamatório, o fizeram por análise de FeNO e IgE<sup>62,66</sup>.

O controle da doença não se deve somente às medicações de uso contínuo e sim ao controle dos sintomas, a percepção do indivíduo quanto às suas condições clínicas, sendo de suma importância para o manejo adequado da doença<sup>1</sup>. A quantidade de sintomas está relacionada à um pior controle da doença. Neste estudo, a melhora da capacidade física pode estar relacionada a mudanças nos escores do controle da asma, de parcialmente controlada para controlada no GI. Gomes et al. também encontraram melhora do controle da doença após reabilitação pulmonar<sup>66</sup>. Os questionários de controle da asma são simples de aplicar e já foram validados para a língua portuguesa<sup>85,86</sup>.

Reconhecemos que nosso estudo tem algumas limitações. Os resultados apresentados são de pacientes com asma leve, o que pode ter influenciado nos resultados da capacidade funcional, da inflamação e de suas correlações. A literatura carece de estudos que avaliam efeitos inflamatórios sistêmicos da asma na população infantil após RP, entretanto, os custos onerosos justificam sua falta.

### 3.1.6– Conclusão

Podemos concluir que a intervenção não alterou as citocinas em crianças e adolescentes com asma leve. Adicionalmente, as citocinas não tiveram associação com a capacidade funcional e função pulmonar nesta população.

### **3.2– Estudo II – Os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar comparado à fisioterapia convencional em crianças e adolescentes asmáticos: um ensaio clínico randomizado e controlado.**

#### 3.2.1– Introdução

A asma é uma das principais doenças crônicas da infância, e se caracteriza pela inflamação das vias aéreas. A inflamação crônica, leva à hiperresponsividade das vias aéreas que ocasiona episódios recorrentes de chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse, particularmente pela noite ou no início da manhã<sup>1,2</sup>.

Os indivíduos com asma frequentemente apresentam sintomas da doença relacionados à resposta da atividade física<sup>1</sup>. Crianças e adolescentes podem ser induzidas pelos pais ou, por si só, a não realizar atividade física pelo medo da falta de ar e piora dos sintomas, levando a um baixo nível de atividade física diária<sup>41,89</sup>. Os baixos níveis de atividade física podem levar ao descondicionamento físico, portanto, não é novidade que crianças e adolescentes com asma, apresentam menor capacidade física e funcional em comparação com crianças saudáveis da mesma idade<sup>29,35,36,76</sup>.

Programas de reabilitação pulmonar têm como objetivo aumentar a tolerância ao exercício, melhorar a força muscular periférica, além de auxiliar na melhora dos sintomas, na qualidade de vida e na autoconfiança<sup>89</sup>. Na população pediátrica, a reabilitação condiz com atividades que se tornem lúdicas e aumente a adesão aos programas de reabilitação<sup>66</sup>. Embora tais programas pareçam ser eficazes na melhoria da capacidade física, efeitos sobre os níveis de atividade física na vida diária e do controle da doença ainda são incertos. Além disso, resultados da força muscular periférica permanece controverso<sup>12,36,48</sup>.

Não há razão para desencorajar crianças asmáticas para realizar atividade física, uma vez que estudos demonstraram que a atividade física regular praticada por crianças asmática pode ser útil na tolerância ao exercício, na melhora da qualidade de vida e dos sintomas<sup>58,61</sup>.

Contudo, até a presente data não está claro se a RP apresentará efeitos benéficos em relação à melhora da capacidade funcional, no controle clínico, na força muscular periférica e nos níveis de atividade física da vida diária em crianças e adolescentes com asma.



O objetivo deste estudo foi comparar os efeitos de um programa de reabilitação pulmonar com a fisioterapia convencional na capacidade física, funcional, força muscular periférica, qualidade de vida e níveis de atividade física em crianças e adolescentes asmáticos. A hipótese é que o grupo de pacientes que realizará o programa de RP terá benefícios na capacidade física e funcional, na força muscular periférica, na qualidade de vida e na percepção do controle da doença, assim como apresentarão um aumento dos níveis de AFVD em relação ao grupo controle.

### 3.2.2– Material e Métodos

#### 3.2.2.1– Amostra

Ensaio Clínico Randomizado, realizado laboratório de Reabilitação Pulmonar da Universidade Nove de Julho – UNINOVE, após os responsáveis legais pelos indivíduos terem lido, concordado e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e o menor o Termo de Assentimento (TA) (Anexo A). O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da UNINOVE (CEP), parecer número 738192 (Anexo B) e registrado no Clinical Trials, número: NTC02383069 (Anexo C)<sup>68</sup>.

Foram recrutados voluntários em acompanhamento no Ambulatório de Asma da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, com diagnóstico clínico de asma, controlados de acordo com a GINA<sup>1</sup>. Os voluntários deveriam ser crianças ou adolescentes, de 6-18 anos, estar estáveis clinicamente e não apresentar infecção respiratória no último mês. Como exclusão, aqueles que não conseguiram realizar os testes propostos, que realizavam atividade física mais que três vezes na semana, que interromperam o acompanhamento médico, o uso de medicação ou que apresentaram alteração na medicação no último mês, aqueles que apresentaram internação ou procura ao pronto-socorro durante o protocolo, que apresentaram infecção pulmonar aguda ou outras doenças pulmonares crônicas ou com outras comorbidades (neuropatias, cardiopatias), tabagistas e os que faltaram em mais de 20% das sessões. As crianças foram consideradas de 06-09 anos e

adolescentes de 10-18 anos<sup>67</sup>.

### 3.2.2.2– Função pulmonar

Os testes de função pulmonar foram realizados por espirometria, no equipamento CPX ULTIMA (*MedGraphics Corporation*<sup>®</sup>, St. Paul, MN, USA) com um pneumotacógrafo previamente calibrado. Os procedimentos técnicos, os critérios de aceitabilidade e a reprodutibilidade adotada foram os recomendados pelo Consenso Brasileiro de Espirometria<sup>69</sup>. Todos os pacientes realizaram as manobras antes e após broncodilatador (Salbutamol 400 mcg - via inalatória), de acordo com receita médica. As seguintes variáveis foram registradas: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), relação  $VEF_1/CVF$  e fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF ( $FEF_{25-75\%}$ ). Os valores obtidos foram expressos em valores absolutos e em porcentagem do previsto para população pediátrica de acordo com Polgar e colaboradores<sup>70</sup>.

### 3.2.2.3– Teste de exercício cardiopulmonar (TECP)

O TECP foi realizado em um cicloergômetro de frenagem eletromagnética (*Corival*<sup>®</sup>, LODE B.V. Medical Technology Groningen – Netherlands). Um analisador de gases portátil foi utilizado durante todo o teste ( $VO_{2000}$  *MedGraphics Corporation*<sup>®</sup>, St. Paul, MN, USA) via máscara facial. Após aquecimento de dois minutos, houve incrementos de carga (W) de 5-20 watts/min, de tal forma que o teste fosse limitado por sintomas em um tempo entre 8 e 12 minutos<sup>71,72</sup>. Durante o teste, os voluntários foram estimulados a manter 60 rotações por minuto (rpm) no cicloergômetro. Caso o voluntário não conseguisse atingir as rotações, ou caso não chegasse ou ultrapassasse o tempo de teste (8 a 12 minutos) as cargas foram reajustadas e um novo teste foi realizado após, no mínimo, 24h de repouso.

As variáveis obtidas pelo  $VO_{2000}$  foram: consumo de oxigênio ( $VO_2$ , ml/kg/min); produção de gás carbônico ( $VCO_2$ , ml/kg/min); ventilação minuto (VE, L/min) e o coeficiente respiratório (RER), a partir da média de três respirações. Um pneumotacógrafo (*PreVentTM*<sup>TM</sup>) de baixo fluxo (taxa 2-30 L.min<sup>-1</sup>) foi utilizado para o registro dos dados em repouso e um de médio fluxo (taxa 10-120 L.min<sup>-1</sup>) para o teste propriamente dito. O repouso consistiu de uma análise de gases por 3 minutos,

com o voluntário sentado em uma cadeira. O sistema foi calibrado antes de cada teste por calibração automática e manual, conforme as instruções do fabricante.

A frequência cardíaca (FC) foi monitorada pelo frequencímetro cardíaco POLAR® Ft2, a saturação de pulso de oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>) pelo oxímetro estático PalmSAT 2500 - Nonin®. A FC e a SpO<sub>2</sub> foram aferidas no repouso, a cada minuto, no pico do exercício e após dois minutos de recuperação ativa. Os escores de percepção de dispneia (D) e fadiga de membros inferiores (MMII), utilizando-se a escala de Borg modificada<sup>73</sup>, foram mensurados no repouso, imediatamente após a cessação do exercício e após dois minutos de recuperação ativa.

A critério do avaliador que acompanhou o teste, foi interrompido na presença de SpO<sub>2</sub> ≤ 80%, resposta anormal da pressão arterial (PA) ou se o paciente não acompanhasse o ritmo de 60 rpm. O avaliador também observou sinais clínicos que poderiam colocar em risco a integridade física dos voluntários, como palidez e sudorese excessiva. Caso algum desses sintomas fosse detectado, o teste era interrompido.

Os valores previstos da FC foram calculados pela equação de predição de Tanaka et al<sup>74</sup>=208-(0,7\*idade). Para a carga prevista, foram utilizadas as equações de referências de acordo com sexo e idade de Harkel et al: (sexo masculino: Wpico=(20\*idade)-94 e sexo feminino: Wpico=(13\*idade)-23)<sup>75</sup>.

Como desfechos principais foram considerados as capacidades ventilatórias e metabólicas (VE, VO<sub>2</sub>), assim como a carga máxima em Watts e em porcentagem do previsto.

#### 3.2.2.4– *Shuttle Walk Test* Incremental (SWTI)

O SWTI foi realizado em um corredor de 10 metros, demarcado por dois cones inseridos a 0,5m antes de cada extremidade. O voluntário foi orientado a caminhar de acordo com o ritmo imposto por estímulos sonoros previamente gravados. Foi utilizada a forma modificada do SWTI, que é composto por 15 níveis com duração de um minuto cada, sendo que o primeiro nível impõe uma caminhada com velocidade de 0,5 m/s, que aumenta 0,17m/s a cada minuto. O ritmo da caminhada é imposto pelo som de *bip* único onde o paciente mantém a velocidade da caminhada e ao som do *bip* triplo o paciente sabe, devido explicação prévia, que deve andar mais rápido<sup>30</sup>. Todos foram orientados que poderiam correr.

Dois testes foram realizados no mesmo dia, com repouso de 30 minutos entre eles, sendo utilizado o teste com a maior distância percorrida para fins de análise. Se a distância percorrida entre os dois testes não fosse reprodutível (até 40m de diferença entre eles)<sup>77</sup>, um terceiro teste foi realizado. Valores acima de 40m na distância percorrida, ou acima da variabilidade do SWTI, foi utilizado como ponto de corte para identifica melhora na capacidade funcional.

O teste foi interrompido pelo avaliador quando o voluntário foi incapaz de completar um *shuttle* no momento do estímulo sonoro pela segunda vez durante a corrida ou por queda de SpO<sub>2</sub> abaixo de 80%. Foi interrompido pelo paciente devido ao cansaço ou falta de ar.

A FC foi monitorada por frequencímetro cardíaco e a SpO<sub>2</sub> por um oxímetro portátil (PalmSAT 2500 - Nonin®), no repouso, a cada minuto, no pico do exercício e após dois minutos de recuperação.

Os voluntários realizaram o SWTI com o analisador de gases portátil e para maior conforto e melhor adaptação foi colocado em uma mochila e levado junto ao corpo durante o teste. O uso do analisador de gases, a calibração, e as variáveis obtidas foram iguais ao realizado no TECP.

Para os valores previstos do SWTI foi utilizada a equação de referência para a população pediátrica brasileira de Lanza et al<sup>37</sup>:  $DP\%_{prev} = 845.559 + (\text{sexo} * 193.265) + (\text{idade} * 47.850) - (\text{IMC} * 26.179)$ , considerando 0 para o sexo feminino e 1 para o sexo masculino.

Como desfechos principais foram considerados as variáveis respiratórias e metabólicas (VE, VO<sub>2</sub>) assim como a DP em valores absolutos e em porcentagem do previsto.

### 3.2.2.5– Avaliação da força muscular periférica

A avaliação da contração isométrica voluntária máxima (CIVM) foi realizada nos músculos: quadríceps femoral (QF) e bíceps braquial (BB). A CIVM do músculo QF foi obtida com os voluntários sentados em uma cadeira extensora (*Carci*<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil) com os joelhos posicionados em 60° de flexão. Um cabo inelástico, conectado a uma célula de carga e adaptada a uma tornozeleira (*EMG System* modelo EMG800C, São José dos Campos, Brasil), foi posicionada perpendicularmente ao membro inferior direito. Esta célula captou a tensão

desenvolvida durante a CIVM da extensão do joelho e com interface a um computador, registrou a força em Kgf.

Foi solicitado que os voluntários realizassem a extensão máxima do joelho durante cinco segundos. Foram realizadas, no mínimo, três repetições com intervalo de um minuto de repouso entre elas. Caso as diferenças de força das três contrações excedessem 5%, outra medida de CIVM foi solicitada, até que três medidas apresentassem uma diferença máxima de 5% entre elas<sup>78</sup>. O maior valor de três contrações reproduzíveis foi considerado como a CIVM.

A CIVM do músculo BB foi obtida com os voluntários sentados em uma cadeira comum, com os membros inferiores apoiados no chão ou em um apoio, caso o voluntário não alcançasse o chão. Um cabo inelástico conectado a uma célula de carga (*EMG System TRF\_200K*, São José dos Campos, Brasil) foi posicionada perpendicularmente ao membro superior direito. A realização do teste foi a mesma que realizada para o QF.

Após um período de cinco minutos de repouso, foi solicitado que os voluntários realizassem na mesma posição articular descritos nas manobras de CIVM de quadríceps e bíceps braquial, a contração isométrica submáxima (CIS). A carga para a CIS foi correspondente a 60% da CIVM, até o limite de tolerância, cronometrando o tempo total de contração muscular (cronômetro *VOLLO® Stopwatch VL-510*). Todos foram estimulados com um *feedback* visual na tela do computador, para que o mantivessem a força constante durante o teste, juntamente com um estímulo verbal. O término do teste ocorreu quando apresentassem uma queda de 10% na força produzida<sup>78</sup>.

O desfecho do teste de CIVM para QF e BB foi a carga em Kgf e para a CIS foi o tempo em segundos que o paciente se manteve em isometria.

### 3.2.2.6– Teste de uma repetição máxima

A técnica de uma repetição máxima (1RM) é a quantidade máxima de peso levantado em esforço máximo, no qual o indivíduo completa todo o movimento que não poderá ser repetido uma segunda vez<sup>79</sup>.

Os músculos avaliados foram o BB, o deltoide médio (DM), e o QF, nos movimentos de flexão de cotovelo, abdução de ombro e extensão de joelho, respectivamente.

Para o músculo BB, o movimento iniciou a partir da extensão de cotovelo (posição anatômica) até a flexão máxima de cotovelo; para o músculo DM, o movimento iniciou com o membro superior ao longo do corpo (posição anatômica) até a abdução de 90°. O teste de 1RM para o BB e DM foi realizado com halteres, com posicionamento em sedestação na cadeira, com calço em MMII, caso o paciente não conseguisse encostar os pés no chão. Para o músculo QF, foi utilizado o equipamento *LEG PRESS (Leg Press Horizontal, Technogym, Itália)*, sendo o movimento iniciado em 90° de flexão do joelho até a sua extensão máxima, com apoio dos membros inferiores (MMII) simultaneamente, por questão de segurança.

### 3.2.2.7– Atividade física na vida diária (AFVD)

Cada voluntário avaliado foi monitorizado por acelerometria, com o acelerômetro GT3X (Actigraph®), ao longo de sete dias consecutivos. O acelerômetro foi colocado firmemente ao quadril (cintura pélvica) e foi orientada a retirada apenas para dormir, tomar banho, nadar ou em qualquer atividade que prejudicasse a integridade do aparelho. Foi entregue a cada indivíduo ou responsável uma ficha para registro diário das atividades não usuais a ser preenchida ao fim do dia, durante sete dias (Anexo D). O tratamento dos dados foi realizado pelo programa *Actilife®*, com contagem de atividades a cada 60 segundos (60 *Epochs*). Um dia válido foi definido como aquele que apresentasse 8 horas de uso ou mais. Os finais de semana foram excluídos da análise, e só considerados os dias de semana. Os valores de referência dos níveis de atividade física (sedentário, leve, moderada ou intensa) foram de acordo com Evenson e colaboradores<sup>80</sup>. De acordo com o número de passos, as crianças/adolescentes foram classificadas como ativas se realizassem uma média de 12.000 passos/dia<sup>81</sup>.

Os desfechos foram os níveis de atividade física em sedentarismo e atividades leves (SLPA) ou moderada e intensa (MVPA) em valores absolutos e em porcentagem do tempo total, e o número total de passos (NP).

### 3.2.2.8– Questionários

Foi utilizado o questionário de qualidade de vida específico para criança asmática, *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)*<sup>82</sup>, validado para

língua portuguesa<sup>83,84</sup>. É composto por 23 questões, divididas em três domínios: limitação das atividades físicas (cinco questões), sintomas (10 questões) e emoções (oito questões). As respostas foram avaliadas por meio de cartões coloridos (verde ou azul), compostos por respostas com escala de sete pontos, onde um indica o máximo prejuízo e sete indica nenhum prejuízo. Este é um questionário de rápida e fácil aplicação, em torno de 5-7 minutos, e foi respondido pelos voluntários (Anexo E).

Para avaliar o controle da asma, foram aplicados os questionários de controle da asma *Asthma Control Test* (ACT), para voluntários com 12 anos ou mais e o *Children Asthma Control Test* (C-ACT), para os menores de 12 anos, ambos validados para a língua portuguesa<sup>85,86</sup>.

O ACT é composto por cinco perguntas com pontuação variando entre um e cinco pontos, sendo a pontuação mínima de cinco pontos e a máxima de 25 pontos. Todas as questões são respondidas pelo voluntário, de acordo com sua percepção sobre a doença (Anexo F). O C-ACT é composto por sete perguntas, quatro respondidas pela criança e três pelos pais/responsáveis, com uma pontuação mínima de zero e máxima de 27 (Anexo F). Em ambos, quanto maior a pontuação, melhor é o controle da Asma ( $\geq 20$  asma controlada, 16-19 não bem controlada e  $\leq 15$  fora de controle).

### 3.2.2.9– Protocolo

O protocolo foi realizado em três visitas para avaliação e pelo programa de RP. Durante o protocolo, contamos com a presença de um médico no local.

Visita 1 – Foram aplicados o TCLE e o TA. Após todas as informações coletadas e realizado o esclarecimento de dúvidas, foi iniciado a avaliação com a coleta de sangue, espirometria (antes e após o uso de broncodilatador-Salbutamol 400 mcg). Foi aplicado o questionário de controle da Asma (ACT ou C-ACT, de acordo com a idade). Foi realizado pelo voluntário o *Shuttle Walk Test* Incremental com analisador de gases portátil por duas vezes consecutivas, ou até os que os testes fossem reprodutíveis. Ao final da avaliação, foi entregue o acelerômetro, junto com um diário de atividades para preenchimento das atividades realizadas no dia-a-dia, durante sete dias consecutivos.

Visita 2 – foi realizada espirometria após broncodilatador (Salbutamol 400 mcg) e o TECP em cicloergômetro.

Visita 3 – foi realizado o teste de força muscular periférica do quadríceps femoral e bíceps braquial, assim como o teste de uma repetição máxima (1RM), e aplicado o questionário de qualidade de vida - PAQLQ. Nesta visita os responsáveis deveriam devolver o acelerômetro e o diário de atividades.

Os voluntários foram randomizados por meio de envelopes opacos e selados para receberem programa de reabilitação pulmonar (grupo intervenção – GI) ou fisioterapia respiratória + alongamentos (grupo controle – GC).

O programa de reabilitação foi realizado duas vezes por semana, supervisionado por um profissional habilitado. Cada sessão teve duração de 60 minutos e deveriam ser realizadas com um intervalo mínimo de 24 horas. O programa teve a duração de oito semanas ou 16 sessões<sup>86</sup>. Após o término das sessões, os voluntários foram reavaliados de acordo com as avaliações iniciais.

#### **Grupo controle**

Foi realizada fisioterapia respiratória (FR) com oscilador oral de alta frequência (Shaker®) por 10 minutos, sendo 5 minutos em cada decúbito lateral, após 15 minutos de realizado o corticosteroide de curta duração (Salbutamol 200 mcg). Após a FR, foi realizado sessão de alongamentos de cervical, membros superiores e inferiores, ativo-assistidos, sem aumento da FC, nas posições sentado e deitado em uma maca, por 40 minutos. Foi realizado três séries de 20 segundos para cada músculo alongado. O fisioterapeuta responsável deveria seguir a ordem dos alongamentos de acordo com um guia elaborado exclusivamente para este protocolo (Anexo I). Ao longo da sessão foram explicadas dúvidas a respeito da doença, uso adequado do *Peak Flow* ou qualquer outra dúvida relacionada ao programa. Foi oferecido ao final do protocolo (após 16 sessões) para todos os voluntários do grupo controle, de forma opcional, a reabilitação pulmonar, por mais 16 sessões.

#### **Grupo intervenção**

Foi realizada FR com oscilador oral de alta frequência (Shaker®) por 10 minutos, com três séries de três repetições em sedestação, além de treinamento aeróbio e resistido, após 15 minutos de realizado o corticosteroide de curta duração (Salbutamol 200 mcg).

O treinamento aeróbio foi realizado em esteira ergométrica, cicloergômetro ou



circuitos lúdicos, de acordo com a adaptação de cada voluntário, por 35 minutos (10 minutos de aquecimento, 20 minutos na FC alvo e 5 min de desaquecimento)<sup>87</sup>.

A intensidade do exercício foi determinada de 60%-80% da FC<sub>máx</sub> obtida no SWTI, a fim de que a fadiga ou dispneia fosse mantida entre 4 a 6 na escala de Borg modificada. A FC alvo de treinamento (FC<sub>T</sub>) foi obtida pela fórmula de Karvonen<sup>88</sup>:  $FC_T = (FC_{máx} - FC_{rep}) * 0,6-0,8 + FC_{rep}$ , onde: FC<sub>máx</sub>=FC no pico do melhor SWTI, FC<sub>rep</sub>=frequência cardíaca de repouso (início do melhor SWTI). A intensidade do aquecimento também foi calculada de acordo com a fórmula de Karvonen, entretanto foi calculada com 40% da FC<sub>máx</sub> obtida no SWTI. Oxigênio suplementar estava disponível para o fornecido durante o treinamento para manter a saturação de oxigênio superior a 88%, se fosse necessário.

Durante o exercício aeróbio em esteira ou bicicleta ergométrica, o fisioterapeuta responsável deveria anotar os dados da FC, SpO<sub>2</sub>, PA, Borg dispneia e cansaço em MMII, a cada 5 minutos. O aumento da carga da esteira ergométrica foi realizado caso a FC alvo não estivesse dentro do estipulado pela fórmula de Karvonen (40-60-80%) e era optado entre a velocidade ou inclinação da esteira, de acordo com o tolerado pelo paciente. Era permitido trotar ou correr caso necessário e/ou optado pelo paciente. O mesmo aconteceu na bicicleta ergométrica, entretanto o aumento da carga foi de acordo com o aumento na velocidade de rpm ou da carga (W).

O circuito lúdico foi realizado nas crianças que não se adaptaram no treinamento em esteira ou bicicleta ergométrica. Foi realizado em um corredor de aproximadamente 50m. Foi composto de corrida com ou sem bola, subida e descida em steps, desvio em cones, jogos com bola com o Fisioterapeuta, pulos em cama elástica, entre outros. O aquecimento foi realizado na esteira ergométrica, dentro da FC alvo. Após 10 minutos, o fisioterapeuta responsável iniciava o circuito e deveria anotar os dados da FC e SpO<sub>2</sub>, a cada 5 minutos. Se a FC não atingisse a FC alvo durante o exercício, as crianças eram orientadas, por estímulo verbal, a realizar as tarefas de forma mais rápida. O desaquecimento foi realizado no circuito, com caminhada.

Após um período breve de descanso, foi realizado o treinamento resistido. Com duração de aproximadamente 20 minutos, foram realizados nos músculos QF, BB e DM. O fortalecimento do quadríceps foi realizado em uma cadeira extensora horizontal. Os exercícios de bíceps e deltoide foram realizados com halteres em

sedestação na cadeira, estabilização de coluna e com calço para MMII, se necessário. A intensidade foi de 40 a 70% de 1RM, com a frequência de três séries de oito repetições cada. A carga foi incrementada semanalmente (10%) conforme a tolerância do paciente.

### 3.2.3– Análise estatística

Para a reabilitação pulmonar, o cálculo amostral foi baseado nos estágios do SWTI e na carga máxima alcançada no TECP. Considerando os estágios do SWTI, assumindo um risco alfa de 5% e beta de 80%, desvio padrão de 1,6 metros com uma magnitude de diferença de 2 estágios entre a condição pré e pós-programa de reabilitação pulmonar<sup>30</sup>, o tamanho amostral resultou em 27 pacientes em cada grupo. Considerando a carga em W alcançada no TECP, com diferença pré e pós intervenção no grupo controle de  $-3 \pm 2W$ , e no grupo reabilitação  $16 \pm 7$ <sup>60</sup>, com risco alfa de 5% e beta de 95%, o tamanho amostral resultou em 10 pacientes em cada grupo. Sendo assim, considerando as perdas, serão recrutados 33 asmáticos para cada grupo.

A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos foram representados em média e desvio padrão e os dados não paramétricos em mediana e intervalo interquartil. Os dados pré e pós-intervenção (grupo controle e grupo intervenção) foram comparados pelo teste de ANOVA com medidas repetidas com *post hoc* de Bonferroni, para os dados paramétricos, e para os dados não paramétricos o teste de *Kruskal Wallis*. Foram utilizados os testes de Mann-Whitney e Wilcoxon. Para a comparação das diferenças entre as de ganho nos grupos foi utilizado teste t independente.

O Teste do Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram usados para comparação das variáveis categóricas.

As análises foram feitas por intenção de tratamento, sendo repetidas as informações da fase inicial do protocolo quando os dados foram ausentes, ou seja, quando o voluntário não terminou o protocolo de reabilitação pulmonar ou fisioterapia convencional.

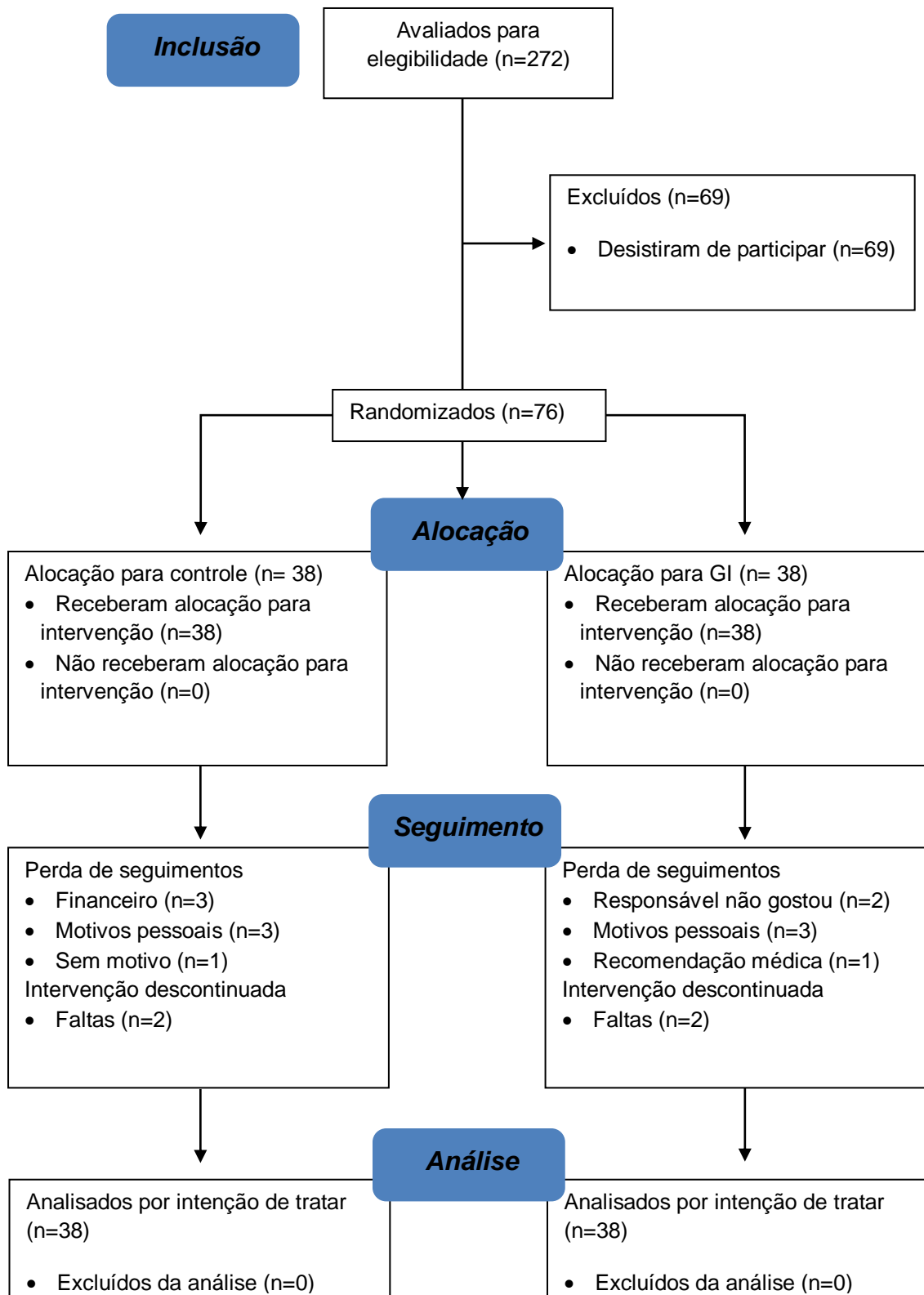
Foi considerado como significativo um valor de  $p < 0,05$ . O SPSS versão 22 foi usado nas análises.

### 3.2.4– Resultados

Duzentos e setenta e dois pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Destes, 127 recusaram na primeira abordagem, 76 porque não tinham interesse em participar, 24 passaram o telefone de contato errado, 21 não tinham como levar os menores e 6 porque moravam em outra cidade. Cento e quarenta e cinco pacientes aceitaram e compareceram para as avaliações, porém 69 não realizaram o protocolo de RP por desistência do protocolo. Setenta e seis pacientes foram randomizados, 38 para o grupo controle e 38 para o grupo intervenção. Do total, 9 voluntários do GC não finalizaram o estudo: 3 por motivos financeiros, 3 por motivos pessoais, 1 sem motivo e 2 por número de faltas (>20% do número de sessões). No GI, 8 não finalizaram o estudo: 3 por motivos pessoais, 2 porque os responsáveis não gostaram do protocolo e 1 por recomendação médica e 2 por número de faltas. (Figura 2).

No grupo intervenção, dois voluntários realizaram protocolo em bicicleta ergométrica, pois não se adaptaram na esteira ergométrica e dois voluntários realizaram em circuito lúdico, porque não se adaptaram à esteira ou bicicleta ergométrica.

Na tabela 1 podemos observar as características basais da amostra, de acordo com características demográficas, antropométricas, função pulmonar, classificação da doença e quantidade de corticosteroide inalado. Não houve diferença entre os grupos.



**Figura 2 – Fluxograma do estudo**

**Tabela 1.** Características basais da amostra, de acordo com características demográficas, antropométricas, função pulmonar, classificação da doença e quantidade de corticosteroide inalatório.

Variáveis	GC n=38	GI n=38
Idade, anos	10 ± 3	11 ± 3
Sexo (M/F)	20/18	26/12
Peso, kg	41 ± 13	46 ± 18
Altura, m	142 ± 16	145 ± 17
IMC, kg/m <sup>2</sup>	19 (17-22)	20 (17-24)
CVF, L	2,5 ± 1,0	2,6 ± 1,0
CVF, % prev	99,5 ± 12,2	101,1 ± 13,5
VEF <sub>1</sub> , L	2,1 ± 1,0	2,2 ± 1,0
VEF <sub>1</sub> , % prev	92,4 ± 12,4	94,1 ± 14,2
VEF <sub>1</sub> /CVF	86,4 ± 8,0	86,0 ± 7,3
FEF <sub>25-75%</sub> , L	2,6 ± 1,0	2,7 ± 1,1
FEF <sub>25-75%</sub> , % prev	94,5 ± 27,2	96,9 ± 30,4
GINA, nível	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)
Níveis 1/2/3/4/5 GINA, n	9 / 3 / 13 / 12 / 1	9 / 7 / 10 / 9 / 3
CI, µcg	450 (362 – 800)	450 (400 – 800)

Definição das abreviaturas: M: masculino; F: feminino; kg: quilograma; m: metros; IMC: índice de massa corpórea; CVF: capacidade vital forçada; L: litros; % prev: porcentagem do previsto; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo. VEF<sub>1</sub>/CVF: relação do VEF<sub>1</sub>/CVF; FEF<sub>25-75%</sub>: fluxo expiratório forçado de 25-75%; GINA: *Global Initiative for Asthma*; CI: corticosteroide inalatório; µcg: micrograma.

Não houve diferença entre os grupos no início do protocolo. O sexo predominante foi o masculino (n=46), e as crianças foram classificadas como eutróficas de acordo com o IMC. Os grupos não apresentaram alteração da função pulmonar. Em relação à gravidade da doença, o GC e o GI foram classificados como asma leve, de acordo com o GINA, e a média de uso de CI foi de 450 mcg por dia.

Três voluntários não realizaram o TECP. Dois porque não foi possível devido manutenção do equipamento (GC=1 e GI=1) e uma porque não tinha altura para o pedal do cicloergômetro (GI). No GI, um voluntário não tem os dados ventilatórios após RP por problemas com o software do analisador de gases portátil.

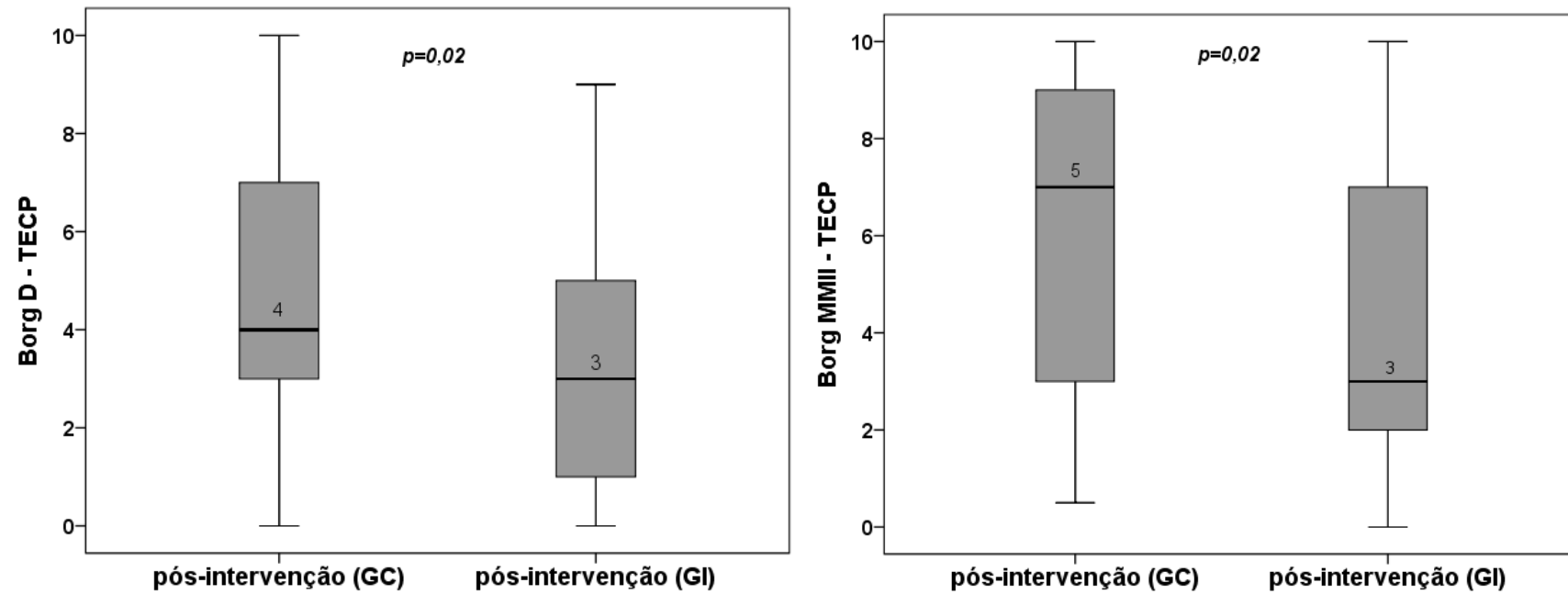
Os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa na carga máxima ( $W$ ) no pico do TECP ( $p=0,01$ ) e para Borg D e MMII ( $p=0,02$ , respectivamente – Gráfico 1). Para as demais variáveis não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Houve diferença estatisticamente significativa em relação à carga em valores absolutos e em porcentagem do previsto, sem diferença no grupo controle. Entretanto, houve diferença estatisticamente significativa para os valores do VE e RER após intervenção no GC (Tabela 2).

O GI apresentou melhora na carga em  $W$  e em porcentagem do previsto após intervenção. Houve um aumento estatisticamente significativo, na carga em porcentagem do previsto, entre os grupos antes e após intervenção ( $p=0,01$ ).

**Tabela 2.** Dados do teste de exercício cardiopulmonar antes e após intervenção.

Variáveis	GC n=38				GI n=38				Diferença entre grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>
FC, bpm	172 ± 19	174 ± 15	2 (-3 – 6)	0,44	172 ± 16	173 ± 15	1 (-4 – 5)	0,76	1 (-7 – 9)	0,76
FC, % previsto	86 ± 10	87 ± 8	1 (-1 – 3)	0,46	86 ± 8	86 ± 7	0 (-2 – 3)	0,76	1 (3 – 5)	0,75
Borg D	4 (3 – 7)	4 (3 – 7)	–	0,25	3 (1 – 6)	3 (1 – 5)	–	0,05	–	0,02
Borg MMII	7 (4 – 9)	5 (3 – 8)	–	0,75	7 (3 – 9)	3 (2 – 7)	–	0,08	–	0,02
VO <sub>2</sub> , ml/Kg/min <sup>§</sup>	37 ± 12	37 ± 15	0 (-3 – 5)	0,74	40 ± 13	40 ± 13	0 (-4 – 4)	0,89	0 (-7 – 8)	0,90
VE, L <sup>§</sup>	39 ± 14	42 ± 20	3 (-1 – 7)	0,55	42 ± 14	47 ± 16	5 (1 – 9)	0,28	-3 (-11 – 5)	0,45
Carga, w	75 ± 35	77 ± 34	2 (-2 – 6)	0,29	92 ± 41	99 ± 41	7 (3 – 11)	0,00	-5 (-10 – 0)	0,06
Carga, %prev	72 ± 31	74 ± 30	2 (-2 – 5)	0,31	79 ± 26	87 ± 29	8 (4 – 12)	0,00	-6 (-11 – -1)	0,01

Definição das abreviaturas: FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; D: dispneia; MMII: membros inferiores; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; <sup>§</sup>n=35; VE: ventilação; L: litros; W: Watts; %prev: porcentagem do previsto.



**Gráfico 1.** Borg dispneia e membros inferiores no momento pós-intervenção, entre os grupos, no pico do teste de exercício cardiopulmonar.



Seis voluntários, três de cada grupo, não realizaram o SWTI com analisador de gases portátil devido necessidade de manutenção do equipamento.

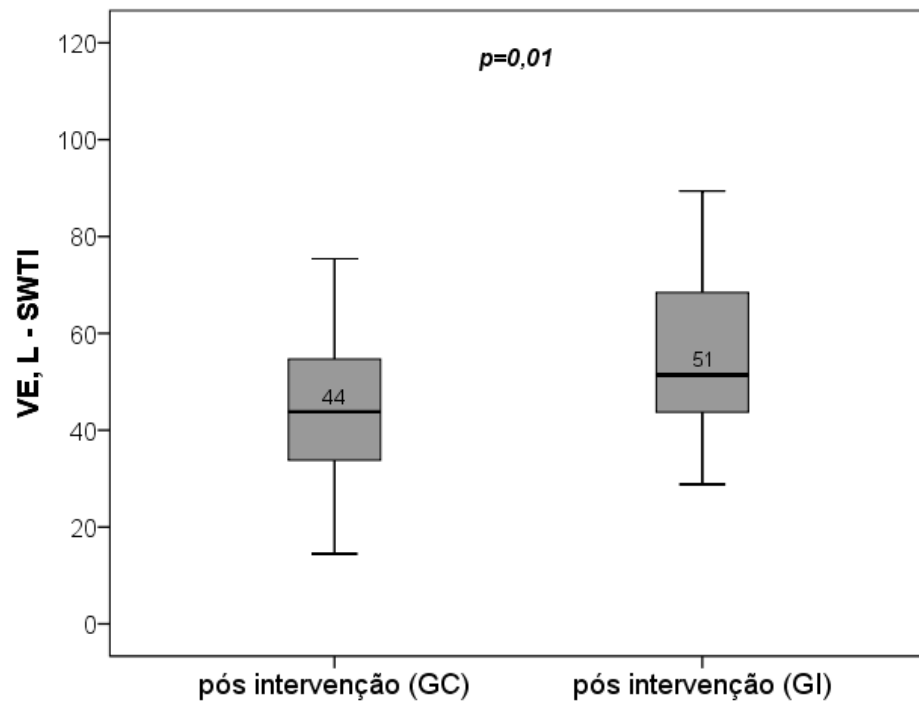
Os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa quanto ao VE no pico do SWTI ( $p=0,01$ ), com diminuição do VE no GI sem alteração para o GC (Gráfico 2). Para as demais variáveis não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Houve um aumento significativo em relação à DP em valores absolutos e em porcentagem do previsto no GI, sem alteração para o GC. (Tabela 3). Embora o GI tenha melhorado sua CF após a RP, o aumento da DP em metros (pós-pré) entre os grupos não foi significativo (+36m vs +28m,  $p=0,52$ ). Pudemos observar que no GI 14 voluntários percorreram mais de 40m após intervenção e 12 voluntários no GC (Gráfico 3).

**Tabela 3.** Dados da capacidade funcional, no *Shuttle Walk Test* Incremental, antes e após intervenção.

Variáveis	GC n=38				GI n=38				Diferença entre grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	p	Diferença média (IC 95%)	p
FC, bpm	186 ± 15	188 ± 13	2 (-2 – 6)	0,26	189 ± 13	187 ± 13	-2 (-6 – 2)	0,28	5 (-1 – 12)	0,12
FC, % previsto	93 ± 8	94 ± 7	1 (-1 – 3)	0,32	94 ± 5	93 ± 6	-1 (-3 – 1)	0,28	2 (1 – 6)	0,75
Borg D	4 (3 – 7)	4 (3 – 9)	–	0,64	4 (2 – 5)	3 (2 – 5)	–	0,95	–	0,10
Borg MMII	5 (3 – 7)	5 (3 – 7)	–	0,97	4 (2 – 6)	4 (2 – 7)	–	0,62	–	0,23
VO <sub>2</sub> , ml/Kg/min <sup>§</sup>	43 (38 – 54)	46 (36 – 57)	–	0,34	51 (44 – 60)	50 (44 – 61)	–	0,42	–	0,13
VE, L <sup>§</sup>	44 (31 – 51)	44 (32 – 58)	–	0,07	52 (38 – 62)	51 (42 – 60)	–	0,02	–	0,01
DP, m	734 ± 201	763 ± 219	29 (-1 – 58)	0,05	819 ± 167	855 ± 202	36 (6 – 65)	0,01	-7 (-49 – 35)	0,73
DP, %prev	80 ± 16	83 ± 15	3 (0 – 6)	0,07	87 ± 14	90 ± 18	4 (1 – 7)	0,01	-1,0 (-5 – 3)	0,62

Definição das abreviaturas: FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; D: dispneia; MMII: membros inferiores; VO<sub>2</sub>: consumo de oxigênio; <sup>§</sup>n=35; VE: ventilação; L: litros; DP: distância percorrida; m: metros; %prev: porcentagem do previsto.



**Gráfico 2.** Ventilação (VE) no momento pós-intervenção, entre os grupos, no pico do *Shuttle Walk Test* Incremental (SWTI).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos após intervenção. Houve um aumento significativo na CIVM de BB tanto no grupo controle como no grupo intervenção, assim como na CIS somente no GC (Tabela 4).

Na Tabela 5 estão representados os dados dos níveis de AFVD. Não houve diferença estatisticamente significativa inter ou intragrupos.

**Tabela 4.** Dados da força muscular periférica antes e após intervenção.

Variáveis	GC n=38				GI n=38				Diferença entre grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>
<b>Contração Isométrica Voluntária Máxima</b>										
CIVM BB, KgF	9 ± 3	9 ± 3	0 (0 – 1)	0,03	9 ± 4	10 ± 4	1 (0 – 1)	<0,001	0 (-1 – 1)	0,70
CIVM QD, KgF	11 ± 6	11 ± 6	0 (-1 – 1)	0,94	12 ± 7	13 ± 8	1 (-0 – 2)	0,07	-3 (-6 – 1)	0,11
<b>Contração Isométrica Submáxima</b>										
CIS BB, seg	39 ± 19	34 ± 18	-5 (-11 – 2)	0,18	39 ± 19	40 ± 15	1 (-6 – 7)	0,78	- 7 (-18 – 5)	0,25
CIS QD, seg	37 ± 18	46 ± 19	9 (2 – 16)	0,01	46 ± 28	46 ± 25	0 (-7 – 7)	0,94	12 (-1 – 25)	0,75

Definição das abreviaturas: CIVM: contração isométrica voluntária máxima; BB: bíceps braquial; KgF: kilograma força; QF: quadríceps femoral; CIS: contração isométrica submáxima; seg: segundos.

**Tabela 5.** Dados do nível de atividade física na vida diária, por acelerometria, antes e após intervenção.

Variáveis	GC n=38				GI n=38				Diferença entre grupos	
	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>	Pré	Pós	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>	Diferença média (IC 95%)	<i>p</i>
SLPA, %	97 (94 – 98)	94 (87 – 98)	–	0,08	96 (94 – 98)	95 (91 – 97)	–	0,91	–	0,72
MVPA, %	3 (2 – 6)	3 (2 – 7)	–	0,06	4 (2 – 6)	4 (2 – 6)	–	0,16	–	0,64
NP, total	38357 ± 15815	33356 ± 15561	-5002 (-11445 – 1441)	0,12	39532 ± 11882	35867 ± 18173	-3665 (-10016 – 2686)	0,25	-1337 (-10384 – 7710)	0,76
NP, por dia	7671 ± 3163	6671 ± 3112	-1000 (-2289 – 288)	0,12	7906 ± 2376	7173 ± 3635	-733 (-2003 – 537)	0,25	-309 (-2626 – 2007)	0,79

Definição das abreviaturas: SLPA: sedentarismo e atividade física leve; %: porcentagem; MVPA: atividade física moderada e intensa; NP: número de passos.

Não houve diferença entre os grupos após RP para a QV. Entretanto, o GC apresentou melhora significativa nos domínios emoções e atividades, assim como no valor total do PAQLQ. Já o GI apresentou melhora em todos os domínios e no total após RP (Tabela 6).

Na tabela 6, está representado também o controle da asma. Não houve diferença entre os grupos, mas pudemos observar uma melhora significativa no GI após RP, sendo que o ACT evidenciou uma mudança de asma não bem controlada para controlada. O GC foi classificado com asma controlada antes e após o programa.

**Tabela 6.** Dados da qualidade de vida e controle da asma antes e após intervenção.

Variáveis	GC n=38			GI n=38			Diferença entre grupos	
	Pré	Pós	<i>p</i>	Pré	Pós	<i>p</i>	<i>p</i>	
<b>PAQLQ<sup>#</sup></b>								
Sintomas	50 (45 – 56)	54 (46 – 63)	0,13	52 (43 – 59)	57 (51 – 62)	0,01	0,36	
Sintomas, %	5 (5 – 6)	6 (5 – 6)	0,13	5 (4 – 6)	6 (5 – 6)	0,01	0,36	
Emoções	46 (38 – 53)	52 (42 – 55)	0,01	50 (45 – 53)	52 (48 – 55)	0,09	0,78	
Emoções, %	6 (5 – 7)	7 (5 – 7)	0,01	6 (6 – 7)	7 (6 – 7)	0,09	0,74	
Atividades	25 (22 – 29)	30 (23 – 32)	0,00	27 (22 – 31)	30 (25 – 32)	0,02	0,75	
Atividade, %	5 (4 – 6)	6 (5 – 7)	0,00	5 (5 – 6)	6 (5 – 6)	0,02	0,52	
Total	122 (104 – 136)	131 (116 – 149)	0,00	132 (117 – 139)	137 (125 – 146)	0,00	0,82	
Total, %	5 (4,5 – 6)	6 (5 – 7)	0,00	6 (5 – 6)	6 (5 – 6)	0,00	0,94	
<b>Controle da Asma</b>								
ACT, >12 anos	20 (17 – 23)	20 (18 – 23)	0,55	18 (13 – 21)	22 (18 – 24)	0,01	0,89	
C-ACT, <12 anos	20 (17 – 22)	21 (17 – 23)	0,36	20 (18 – 22)	22 (20 – 24)	0,02	0,61	

Definição das abreviaturas: <sup>#</sup>GC (n= 36); GI (n=37); PAQLQ: *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*; ACT: *Asthma Control Test*; C-ACT: *Children Asthma Control Test*.



### 3.2.5– Discussão

No presente estudo foi encontrado diferença entre os grupos, após intervenção, na aptidão cardiorrespiratória (carga em porcentagem do previsto). Não houve diferença entre os grupos na capacidade funcional, na força muscular periférica máxima e submáxima, nos níveis de AFVD e na QV.

As crianças com doença respiratória podem ter diminuição de atividade física, seja devido à limitação respiratória primária ou ainda causas secundárias, como descondicionamento físico, levando a uma redução da capacidade de exercício. Nesses indivíduos o desconforto associado aos baixos níveis de atividade física pode limitar a progressão da atividade antes que os limites fisiológicos máximos sejam atingidos<sup>16</sup>. Diversos autores evidenciaram melhora da capacidade física após RP de crianças e adolescentes asmáticos<sup>34,57,58,61</sup>. Diferente deste estudo, o aumento do  $VO_2$  foi relatado por diversos autores após RP em crianças e adolescentes asmáticos<sup>34,52,55,56,58,59,61,66</sup>. A melhora da capacidade física pode auxiliar na melhora da QV, incentivando as crianças e adolescentes asmáticos ao retorno de atividade física e brincadeiras, diminuindo os níveis de sedentarismo.

Crianças e adolescentes asmáticos apresentam diminuição da capacidade funcional quando comparado aos seus pares saudáveis<sup>35,29,36</sup>, entretanto o SWTI, um teste incremental, menos oneroso que o TECP, tem sido pouco empregado na população pediátrica. Em nosso estudo avaliamos a capacidade funcional pelo SWTI, pois é possível que o efeito teto possa ocorrer quanto do uso do TC6 em crianças com CF mais preservada<sup>96</sup>. De acordo com nosso conhecimento, apenas um estudo avaliou os efeitos da reabilitação pulmonar em crianças e adolescentes asmáticos por um teste de caminhada incremental, o *Shuttle Run*, e evidenciaram melhora da capacidade funcional<sup>40</sup>. Em nosso estudo não encontramos diferença na capacidade funcional entre os grupos, provavelmente devido à gravidade leve da doença, assim como serem provenientes de ambulatório e ter um efetivo controle clínico da doença.

O treinamento resistido está inserido em *guidelines*, assim como os exercícios aeróbios, para melhor efetividade da RP<sup>49,87</sup>. Na população pediátrica, foi descrita a redução na força de músculos periféricos em pacientes com asma moderada e grave<sup>18,48</sup>. Em um estudo transversal, Reimberg et al. não encontraram diferença na força muscular periférica avaliada por célula de carga e a gravidade da asma não

influenciou nas variáveis de força muscular periférica<sup>36</sup>. Neste estudo, utilizamos célula de carga para avaliar a FMP, e diferente de outros estudos<sup>44,48</sup>, não encontramos resultados significantes entre os grupos. Esses resultados nos levam ao questionamento se o treinamento resistido é necessário na população pediátrica. A asma é uma doença crônica, entretanto nessa população os efeitos da cronicidade da doença na musculatura periférica podem não ser evidentes, como na população adulta<sup>95</sup>.

A QV relacionada à saúde tornou-se uma parte essencial das medidas de desfechos de saúde nos distúrbios crônicos<sup>90</sup>. Crianças com asma demonstraram ter pior qualidade de vida relacionada à saúde<sup>82,91</sup>, entretanto, poucos estudos se concentraram em mostrar a QV de crianças asmáticas após RP<sup>38,40,41,61</sup>. Os resultados revelados neste estudo mostram que não houve melhora entre os grupos para a QV, entretanto observamos melhora na QV no GC e no GI após intervenção. Os efeitos benéficos na QV podem ser explicados pelos efeitos positivos do exercício regular. Os benefícios psicossociais da participação em um programa de RP com exercícios, educação em asma e compartilhamento com profissionais e outras crianças asmáticas, podem justificar a melhora do GC, e ter um efeito adicional sobre a QV além do próprio programa de treinamento<sup>38</sup>.

Assim como a QV, o controle da asma é uma importante forma de avaliação na asma. O controle da doença não se deve somente às medicações de uso contínuo e sim ao controle dos sintomas, a percepção do indivíduo quanto às suas condições clínicas, sendo de suma importância para o manejo adequado da doença<sup>1</sup>. A quantidade de sintomas está relacionada à um pior controle da doença. Neste estudo, a melhora da capacidade física pode estar relacionada a mudanças nos escores do controle da asma, de parcialmente controlada para controlada no GI. Gomes et al, também encontraram melhora do controle da doença após reabilitação pulmonar<sup>66</sup>. Os questionários de controle da asma são simples de aplicar e já foram validados para a língua portuguesa<sup>85,86</sup>.

Estudos anteriores sugerem que o sedentarismo pode ser o principal fator que influencia a baixa capacidade funcional em crianças e adolescentes asmáticos, e que as crianças asmáticas são menos ativas que as saudáveis<sup>91,92</sup>. Em estudos transversais, independente da gravidade da doença, todos os asmáticos apresentaram similaridade nos dados da acelerometria quando comparados ao grupo controle<sup>36,93,94</sup>. De acordo com o número de passos, em uma revisão de 2013,

Adams et al concluíram que 12.000 passos / dia é o valor estimado para crianças e adolescentes saudáveis, baseado na população canadense e norte-americana<sup>81</sup>. Quando comparadas com nossa população, apresentam valores abaixo em relação as populações mundiais, sendo classificadas como sedentárias. Diferente de nossos achados, dois estudos evidenciaram melhora nos níveis de AFVD<sup>62,92</sup>. Tais resultados podem estar associados, principalmente, com as diferenças sociais encontradas entre os países mais desenvolvidos e o Brasil. A ausência de políticas públicas de incentivo à atividade física, os poucos locais públicos preparados para atividade, a falta de segurança e o cenário eletrônico entre as crianças e adolescentes também podem estar associados aos baixos níveis de AFVD.

Deve-se ressaltar a grande diferença entre o número de voluntários selecionados e os que foram randomizados. Essa discrepância é resultado da dificuldade dos pais ou responsáveis de levar os voluntários para as sessões de RP.

Os resultados apresentados neste estudo são de pacientes com asma leve, com acompanhamento médico e estabilidade da doença, o que pode ter influenciado de forma positiva nos resultados da capacidade funcional e de QV.

Reconhecemos que nosso estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, o SWTI foi pouco empregado na população infantil e não apresenta diferença mínima clinicamente importante, assim como no TECP, ou seja, caso essa diferença seja maior que 40m (variabilidade) no SWTI há possibilidade de haver melhora na capacidade funcional após protocolo. Em segundo lugar, não há consenso na literatura sobre os valores de referência e a forma de análise dos dados quanto ao nível de atividade física mensurada por acelerometria, para a população infantil. E finalmente, para melhorar a adesão ao protocolo, optamos por realizar as sessões duas vezes por semana de forma supervisionada, e manter as orientações de atividade física, sendo que o ideal recomendado seria, no mínimo, três sessões supervisionadas vezes por semana<sup>49</sup>.

### 3.2.6– Conclusão

Concluimos que a RP é capaz de melhorar a carga em porcentagem do previsto no TECP em crianças e adolescentes asmáticos. Além disso é preferível incentivar a RP na população asmática infantil, pois esta última promoveu benefícios significativos na capacidade física e no controle da asma.

#### **4. Considerações Finais**

Ao compararmos os grupos intervenção e controle após reabilitação pulmonar pudemos observar diferenças estatisticamente significantes em relação à capacidade física. Em relação à capacidade funcional, força muscular periférica, QV e níveis de AFVD, não houve melhora após RP.

A reabilitação pulmonar se mostrou segura para essa população. Concluímos que é preferíveis incentivar a reabilitação pulmonar na população asmática infantil, pois esta promoveu benefícios significativos na capacidade física e no controle da asma.

## 5. Referências

1. GINA. Global Initiative for Asthma. 2018. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. III Consenso Brasileiro de Manejo da Asma. Capítulo I – Definição, epidemiologia, patologia e patogenia. *J Pneumol.* 2002;28(Supl 1).
3. Solé D, Wandalsen GF, Camelo- Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC – Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Phase 3. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(5):341-6.
4. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol.* 2006; 32(Supl 7):S 447-S-474.
5. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol.* 2012; 38(Supl1):S1-S46.
6. Caminati M, Pham D Le, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. 2018;1-10.
7. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res.* 2018;19(1):113.
8. Geller M, Sheinberg M. Diagnóstico e Tratamento das Doenças Inflamatórias. [Internet] 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier;2015. [Acesso em 2018 jul 15]. Disponível em: <http://www.books.google.com.br>.
9. Newcomb DC, Peebles RSJ. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(6):755-60.
10. Atri C, Guarfali FZ, Laouini D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018(19):1-15.
11. Campos HS. Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide. *Rev Bras Pneumol Sanit.* 2007;15(1):47-60.
12. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Carranza Rosenzweig JR, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Resp J.* 2009; 18(1):41-49.
13. Waibel V, Ulmer H, Horak E. Assessing Asthma Control: Symptom Scores, GINA Levels of Asthma Control, Lung Function, and Exhaled Nitric Oxide. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47:113-118.
14. Vogiatzis I, Zakynthinos G, Andrianopoulos V. Mechanisms of physical activity limitation in chronic lung diseases. *Pulm Med.* 2012;2012:634-761.
15. Kraemer WJ, Fleck SJ, Deschenes MR. Fisiologia do Exercício: Teoria e Prática. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2013.
16. Neder JA, Nery LE. Teste de Exercício Cardiopulmonar. *J Pneumol.* 2002; 28(Supl 3):S166-S206.
17. Wagner PD. Determinants of maximal oxygen transport and utilization. *Annu Rev Physiol.* 1996;58:21-50.
18. Villa F, Castro AP, Pastorino AC, Santarém JM, Martins MA, Jacob CM, et al. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. *Arch Dis Child.* 2011;96(6):554–9.
19. Lochte L, Angermann M, Larsson B. Cardiorespiratory fitness of asthmatic children and validation of predicted aerobic capacity. *Clin Respir J.* 2009;3(1):42-50.
20. Lochte L. Predicted aerobic capacity of asthmatic children: a research study from clinical origin. *Pulm Med.* 2012:1-9.

21. Moraes EZ, Trevisan ME, Baldisserotto SV, Portela LO. Children and adolescents with mild intermittent or mild persistent asthma: aerobic capacity between attacks. *J Bras Pneumol.* 2012; 38(4):438-44.
22. 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.
23. Counil FP, Karila C, Varray A, Guillaumont S, Voisin M, Préfaut C. Anaerobic fitness in children with asthma: adaptation to maximal intermittent short exercise. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31(3):198-204.
24. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
25. Arian H, Yatar Í, Calik-kutukcu E, Aribas Z, Saglam M, Vardar-Yagle N et al. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Res Dev Disabil.* 2015;45-46:147-156.
26. Okuro RT, Ribeiro MAGO, Ribeiro JD, Minsky RC, Schivinski CIS. Alternative Indexes to Estimate the Functional Capacity From the 6-Minute Walk Test in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. *Respir Care.* 2017;62(3):324-332.
27. Okuro RT, Gonçalves RM, Assumpção MS, Scalco JC, Schivinski CIS. Six-minute walk test in children with chronic respiratory disease. *ConScientiae Saúde.* 2015;14(4):524-531.
28. Pereira FM, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF, Toro AADC, Hessel G, Ribeiro JD. Functional performance on the six-minute walk test in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2011;37(6):735-44.
29. Andrade LB, Silva DARG, Salgado TLB, Figueroa JN, Lucena-Silva N, Britto MCA. Comparison of six-minute walk test in children with moderate/severe asthma with reference values for healthy children. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(3):250-7.
30. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax.* 1992;47(12):1019-24.
31. Selvadurai HC, Cooper PJ, Meyers N, Blimkie CJ, Smith L, Mellis CM et al. Validation of Shuttle Tests in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(2):133-8.
32. Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S, Inal-Ince D, Aribas Z, Bosnak-Guclu M et al. Six minute walk test versus incremental shuttle walk test in cystic fibrosis. *Pediatr Int.* 2016;58(9):887-93.
33. Cox NS, Follett J, McKay KO. Modified shuttle test performance in hospitalized children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5(3):165-70.
34. Ahmaid SB, Varray AL, Savy-Pacaux AM, Préfaut CG. Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatic subjects during aerobic training. *Chest.* 1993; 103(4):1135-41.
35. Gomes ELFD, Sampaio LMM, Costa IPC, Dias FD, Fereda VS, Silva GA et al. Analysis of Autonomic Modulation During Maximal and Submaximal Work Rate and Functional Capacity in Asthmatic Children. *Journal of Asthma.* 2013;50(6):613-618.
36. Reimberg MM, Pachi JPRS, Scalco RS, Serra AJ, Fernandes L, Politti F. Patients with asthma have reduced functional capacity and sedentary behavior.

- J Pediatr (Rio J.) 2018. [E-pub ahead of print].
37. Lanza FC, Zagatto Edo P, Silva JC, Selman JP, Imperatori TB, Zanatta DJ, de Carvalho LN, Reimberg MM, Dal Corso S. Reference Equation for the Incremental Shuttle Walk Test in Children and Adolescents. *J Pediatr.* 2015;167(5):1057-61.
  38. Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoc G, Altintas DF. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med.* 2006;38:130/135.
  39. Soares AAA, Barros CM, Santos CGC, Santos MRA, Silva JRS, Junior WMS. Respiratory muscle strength and pulmonary function in children with rhinitis and asthma after a six-minute walk test. *J Asthma.* 2017; 10:1-7.
  40. Andrade LB, Britto MC, Lucena-Silva N, Gomes RG, Figueroa JN. The efficacy of aerobic training in improving the inflammatory component of asthmatic children. Randomized trial. *Respir Med.* 2014;108(10):1438-45.
  41. Latorre-Román PÁ, Navarro-Martínez AV, García-Pinillos F. The effectiveness of an indoor intermittent training program for improving lung function, physical capacity, body composition and quality of life in children with asthma. *J Asthma.* 2014;51(5):544-51.
  42. Augusto LS, Silva GC, Pinho JF, Aires RD, Lemos VS, Ramalho LF, Jentsch NS, Rodrigues-Machado MG. Vascular function in asthmatic children and adolescents. *Respir Res.* 2017;18(1):17.
  43. Mador MJ, Kufel TF, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J. Respir Crit Care Med.* 2000;161: 447-453.
  44. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS). Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(4 Pt 2):S1-40.
  45. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153(3):976-80.
  46. Troosters T, Langer D, Vrijsen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2009; 33(1):99-106.
  47. de Meer K, Gulmans VA, van Der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(3):748-54.
  48. Silva CS, Torres LAGMM, Raha A, Filho JT, Vianna EO. Avaliação de um programa de treinamento físico por quatro meses para crianças asmáticas. *J. bras. pneumol.* 2005;31(4):279-85.
  49. ATS/ERS. Respiratory Society Statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(8):12-64.
  50. Henriksen JM, Nielson TT. Effect of physical training on exercise-induced bronchoconstriction. *Acta Paediatr Scand.* 1983;72(0):31-6.
  51. Holzer FJ, Schnall R, Landau LI. The effect of a home exercise programme in children with cystic fibrosis and asthma. *Aust Paediatr J.* 1984;20(4):297-301.
  52. Huang SW, Veiga R, Sila U, Reed E, Hines S. The effect of swimming in asthmatic children--participants in a swimming program in the city of Baltimore. *J Asthma.* 1989;26(2):117-21.

53. King MJ, Noakes TD, Weinberg EG. Physiological Effects of a Physical Training Program in Children With Exercise-Induced Asthma. *Pediatr Exerc Sci.* 1989;1(2):137–44.
54. Edenbrandt L, Olséni L, Svenonius E, Jonson B. Effect of physiotherapy in asthmatic children--a one-year follow-up after physical training once a week. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79(10):973-5.
55. Varray AL, Mercier JG, Terral CM, Prefaut CG. Individualized aerobic and high intensity training for asthmatic children in an exercise readaptation program: Is training always helpful for better adaptation to exercise? *Chest.* 1991;99(3):579–86.
56. Varray AL, Mercier JG, Prefaut CG. Individualized training reduces excessive exercise hyperventilation in asthmatics. *Int J Rehabil Res.* 1995;18(4):297-312.
57. Matsumoto I, Araki H, Tsuda K, Odajima H, Nishima S, Higaki Y, et al. Effects of swimming training on aerobic capacity and exercise induced bronchoconstriction in children with bronchial asthma. *Thorax.* 1999;54(3):196-201.
58. Van Veldhoven NHMJ, Vermeer A, Bogaard JM, Hessels MGP, Wijnroks L, Colland VT, et al. Children with asthma and physical exercise: effects of an exercise programme. *Clin Rehabil.* 2001;15(4):360-70.
59. Counil FP, Varray A, Matecki S, et al. Training of aerobic and anaerobic fitness in children with asthma. *J Pediatr* 2003;142:179-84.
60. Weisgerber MC, Guill M, Weisgerber JM, Butler H. Benefits of swimming in asthma: Effect of a session of swimming lessons on symptoms and PFTs with review of the literature. *J Asthma.* 2003;40(5):453-64.
61. Fanelli A, Cabral ALB, Neder JA, Martins MA, Carvalho CRF. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(9):1474-80.
62. Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J.* 2008;32(6):1570-5.
63. Wang JS, Hung WP. The effects of a swimming intervention for children with asthma. *Respirology.* 2009;14(6):838-42.
64. Wicher IB, Ribeiro MÂGO, Marmo DB, Santos CIS, Toro AADC, Mendes RT, et al. Effects of swimming on spirometric parameters and bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with moderate persistent atopic asthma. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(5):384-90.
65. Onur E, Kabaroglu C, Günay Ö, Var A, Yilmaz Ö, DüNDAR P, et al. The beneficial effects of physical exercise on antioxidant status in asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011;39(2):90-5.
66. Gomes ELFD, Carvalho CRF, Souza FSP, Carvalho EFT, Mendonça JFB, Stibulov R, et al. Active video game exercise training improves the clinical control of asthma in children: Randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015;10(8):1-11.
67. OMS. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: [www.who.int](http://www.who.int).
68. Reimberg MM, Castro RA, Selman JP, Meneses AS, Politti F, Mallozi MC, et al. Effects of a pulmonary rehabilitation program on physical capacity, peripheral muscle function and inflammatory markers in asthmatic children and adolescents: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:346.



69. Pereira CA. Espirometria. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2002; 28:S1-S82.
70. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: Techniques and standards. Philadelphia: Saunders; 1971.
71. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983;55:1558-64.
72. Godfrey S, Davies CT, Wozniak E. Cardio-respiratory response to exercise in normal children. *Clin Sci.* 1971;40:419-431.
73. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-81.
74. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age – Predicted Maximal Heart Revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:153-6
75. Harkel ADJT, Takkel T, Osch-Gevers MV, Helbing WA. Normal values for cardiopulmonary exercise testing in children. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(1):48-54.
76. Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:928-34.
77. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, repeatability, and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest.* 2000; 117(6):1666- 71.
78. Mathur S, Eng JJ, MacIntyre DL. Reliability of surface EMG during sustained contractions of quadriceps. *J Electromyogr Kinesiol.* 2005; 15(1):102-10.
79. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014. *J Can Chiropr Assoc.* 2014;58(3):328.
80. Evenson RK, Wen F. Performance of the ActiGraph accelerometer using a national population-based sample of youth and adults. *BMS Res Note.* 2015.8:7.
81. Adams MA, Johnson WD, Tudor-Locke C. Steps/day translation of the moderate-to-vigorous physical activity guideline for children and adolescents. *Inter J Behav Nutr Phys Activ.* 2013;10:49.
82. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Griffith LE, Ferrie PJ. Minimum skills required by children to complete health-related quality of life instruments for asthma: comparison of measurement properties. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2285-94.
83. La Escala C, Naspitz CK, Solé D. Adaptação e validação do Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ-A) em crianças e adolescentes brasileiros com asma. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(1):54-60.
84. Sarria EE, Rosa RCM, Fischer GB, Hirakata VN, Rocha NS, Mattiello R. Versão brasileira do Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire: validação de campo. *J Bras Pneumol.* 2010;36(4): 417-424.
85. Roxo JPF, Ponte EV, Ramos DCB, Pimentel L, Júnior ADO, Cruz AA. Validação do Teste de Controle da Asma em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):159-166.
86. Oliveira SG, Sarria EE, Roncada C, Stein RT, Pitrez PM, Mattiello R. Validation of the Brazilian version of the childhood asthma control test (c-ACT). *Pediatric Pulmonology.* 2016;51(4):358-63.
87. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;2010.

88. Karvonen J, Vuorimaa T. Heart rate and exercise intensity during sports activities. Practical application. *Sports Med.* 1998;5(5):303-11.
89. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical Training for Asthma (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30(9).
90. Rutishauser C, Sawyer SM, Bowes G. Quality of life assessment in children and adolescents with asthma. *Eur Respir J.* 1998;12:486-494.
91. Sawyer MG, Spurrier N, Whaites L, Kennedy D, Martin AJ, Baghurst P. The relationship between asthma severity, family functioning and the health-related quality of life of children with asthma. *Qual Life Res.* 2000;9:1105-15
92. Dencker M, Thorsson O, Karlsson MK, Lindén C, Svensson J, Wollmer P, et al. Daily physical activity and its relation to aerobic fitness in children aged 8-11 years. *Eur J Appl Physiol.* 2006;96:587-92.
93. Vahlkvist S, Inman MD, Pedersen S. Effect of asthma treatment on fitness, daily activity and body composition in children with asthma. *Allergy.* 2010; 65(11):1464-71.
94. Sousa AW, Cabral AL, Martins MA, Carvalho CR. Daily physical activity in asthmatic children with distinct severities. *J Asthma.* 2014;51(5):493-7.
95. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva crônica - DPOC. *J Bras Pneumol.* 2004; 30(Suppl 5):1-34.
96. Noonan V., Dean E. (2000). Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. *Phys. Ther.* 2000;80(8):782–807.

## **6. Apêndice**

Artigos publicados:

## Reference Equation for the Incremental Shuttle Walk Test in Children and Adolescents

Fernanda de Cordoba Lanza, PhD, PT<sup>1</sup>, Eduardo do Prado Zagatto, PT<sup>2</sup>, Jacksoel Cunha Silva, PT<sup>2</sup>, Jessyca Pachi Rodrigues Selman, PT<sup>1</sup>, Treice Beatriz Gonçalves Imperatori, PT<sup>2</sup>, Drielly Jéssica Milani Zanatta, PT<sup>2</sup>, Luana Nascimento de Carvalho, PT<sup>2</sup>, Mariana Mazzuca Reimberg, PT<sup>1</sup>, and Simone Dal Corso, PhD, PT<sup>1</sup>

**Objective** To determine a prediction equation for distance walked of incremental shuttle walk test (ISWT) and test its reliability in children and adolescents.

**Study design** Cross-sectional study, which included 108 healthy volunteers between 6 and 18 years old. Those who had an abnormal spirometry or had a history of chronic disease were excluded. Two ISWT were performed. Heart rate and peripheral capillary oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) were continuously measured during the test. Dyspnea and lower limb fatigue were assessed by Borg scale before and after the tests.

**Results** Boys walked longer distances compared with girls (1066.4 ± 254.1 m vs 889.7 ± 159.6 m, respectively,  $P < .0001$ ). Except for dyspnea, there were no significant differences in the other outcomes measured (heart rate, lower limb fatigue, SpO<sub>2</sub>, and distance walked) at the peak of the two ISWT. The variables included in the predicted equation were age, body mass index, and sex. The predicted equation is:  $ISWT_{pred} = 845.559 + (sex * 193.265) + (age * 47.850) - (body\ mass\ index * 26.179)$ . The distance walked had an excellent reliability between the two ISWT, 0.98 (95% CI 0.97-0.99). The Bland-Altman plot shows agreement between tests (range from -40 to 45 m).

**Conclusions** We established a prediction equation for ISWT. It can be used as a reference to evaluate exercise capacity for children and adolescents. ISWT has excellent repeatability and it is a maximal-effort field test for this age group. (*J Pediatr* 2015; ■: ■-■).

Walk tests have been widely used in clinical practice to evaluate physical capacity. These tests do not require expensive equipment, as does a cardiopulmonary exercise test,<sup>1,2</sup> and it is easy to perform them. The incremental shuttle walk test (ISWT) was a simple walk test that was described by Singh et al,<sup>3</sup> which evaluates maximal exercise capacity based on the distance walked.

The ISWT was designed primarily for adult patients with chronic obstructive pulmonary disease,<sup>3</sup> but since then, it has been used for other lung diseases<sup>4,5</sup> and health conditions.<sup>6-8</sup> Prediction equations for use with the ISWT have been established for adults.<sup>9,10</sup> Probst et al<sup>9</sup> and Jürgensen et al<sup>10</sup> evaluated Brazilian adult volunteers to determine a predictive equation for the ISWT.

The ISWT has been less thoroughly explored in children and adolescents. The few studies of the use of the ISWT in children and adolescents describe its feasibility and reproducibility.<sup>11-13</sup> Some studies determined the reduction of physical capacity in patients with asthma<sup>14</sup> and preterm newborns by ISWT.<sup>15,16</sup> Considering that there is no reference equation with which to determine the predicted distance walked in ISWT for children and adolescents, those authors could only observe the reduction of physical capacity because they used a control group to compare the results. Currently, to evaluate whether reduced functional capacity is present by ISWT, we must compare them by a control group.

Owing to the very important measurement properties of the ISWT, the aim of this study was to determine a prediction equation for distance walked in the ISWT and also to test its reliability in children and adolescents.

### Methods

This was a cross-sectional study that included 108 healthy subjects. They were recruited from among students at private and public schools in São Paulo, Brazil. The protocol was approved by the Research

6MWT	6-minute walk test
BMI	Body mass index
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in 1 second
FVC	Forced vital capacity
HR	Heart rate
ICC	Intraclass correlation coefficient
ISWT	Incremental shuttle walk test

From the <sup>1</sup>Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences, and <sup>2</sup>School of Physiotherapy, Health Department, Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, SP, Brazil

Supported by São Paulo Research Foundation (2011/23221-7, 2013/11394-0 [to E.d.P.], and 2013/26187-0 [to L.N.J.]. The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.068>

Ethics Committee of the University (483692). The protocol began in April 2013 and ended in May 2014. All measurements were obtained in the school or in the physiology laboratory of our university (Nove de Julho University) by trained investigators.

The inclusion criteria were as follows: both sexes, ages 6–18 years old, absence of chronic or acute diseases, and normal lung function (forced vital capacity [FVC] and forced expiratory volume in 1 second [FEV<sub>1</sub>] > 80% pred, FEV<sub>1</sub>/FVC > 80%). The volunteers were excluded if they were unable to understand the test, had premature birth, practiced physical activity more than twice a week, or if the parents did not sign the consent form. A questionnaire was given to the parents in order to determine the health status of the subject, including medication use, acute, or chronic disease.

Weight was measured to the nearest 0.1 kg using a calibrated balance (110F; Welmy, São Paulo, Brazil), and height was determined to the nearest 0.5 cm using a stadiometer. Body mass index (BMI) was calculated as weight/height<sup>2</sup>.

To determine whether the volunteer's lung function was normal, spirometry was performed with a calibrated pneumotachograph (CPFS/D USB; Medical Graphics, St. Paul, Minnesota), as recommended by the American Thoracic Society/European Respiratory Society.<sup>17</sup> We recorded FVC, FEV<sub>1</sub>, and FEV<sub>1</sub>/FVC. The measurements were then compared with those predicted for the Brazilian population.<sup>18</sup>

Two ISWT were performed with at least 30 minutes of rest between them. The test was performed in a 10 m corridor that was identified by 2 cones at the endpoints.<sup>3</sup> The best test, (ie, the longest distance walked) was considered for analysis. Participants should walk (or run) around the course at the speed dictated by an audio signal. The initial walking speed was 0.5 m/s, and this increased by 0.17 m/s each minute; the speed increment was always indicated by a triple bleep. The test was composed of 15 levels. A trained professional conducted the tests. The maximum difference between the tests should be 40 m.<sup>19</sup> A third test was performed when the difference was greater than this. The ISWT was interrupted if the volunteer presented 1 of the following conditions: could not maintain the required speed due to dyspnea or fatigue or if he or she failed to complete a shuttle in the time allowed for the second time. Heart rate (HR) and peripheral capillary oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) were continuously measured during the test, and perceived dyspnea and leg fatigue (modified Borg scale)<sup>20</sup> were assessed before and after the test. The maximum predicted HR was calculated as 208 – (0.7 \* age).<sup>21</sup>

### Statistical Analyses

The normality of the data was analyzed via the Shapiro–Wilk test. The data showed a parametric distribution and was expressed as mean ± SD. The Borg scale was expressed as median (25–75). The difference in distance walked between males and females, and between children (≤12 years old)

and adolescents (≥13 years old), were analyzed using an unpaired *t*-test. The test with the greatest distance walked was selected for the next analysis. Pearson correlation coefficient was used between the independent variables (age, weight, height, and BMI), and the dependent variable (distance walked) in order to select independent variables for the multiple regression analysis (stepwise) and develop the predictive equation. The interactions (multicollinearity) between independent variables were tested in this model; the conditional (interaction) between age and sex, and height and weight was tested. The intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland–Altman analysis<sup>22</sup> were used to assess the reproducibility of the two ISWT. The ICC was characterized as follows: good reliability 0.80–1.0; fair reliability 0.60–0.79; and poor reliability <0.60.<sup>23</sup>

The sample size was calculated based on the following equation<sup>24</sup>:

$$N > 50 + (8 * m)$$

where: *m* = number of independent variables included in the analysis.

The minimal sample was 82 participants, for  $\alpha$  0.05, and  $\beta$  0.2, but considering that other correlations were evaluated, we included more participants. The probability of a type I error was established as 0.05 for all tests. The SPSS statistical package, ver. 22 (Chicago, Illinois) was used.

## Results

A total of 173 subjects were selected, but 46 of the volunteers had chronic lung disease, 12 had abnormal lung function, and the parents of 7 volunteers did not sign the consent form. The final sample was 108 subjects; 52 (48%) of whom were male. The subjects' characteristics are described in Table I.

As expected, boys walked longer distances during the ISWT compared with girls (1064.4 ± 254.1 vs 889.7 ± 159.6, respectively,  $P < .0001$ ; Table I). We divided the volunteers into children (≤12 years old) and adolescents (≥13 years old), and we observed shorter distances walked for the youngest compared with the oldest (899.4 ± 176.3 m vs 1047.1 ± 248.7 m, respectively),  $P < .0001$  (Figure 1).

Only 25 (23%) volunteers performed 3 tests because their distances walked for the first and second tests were more than 40 m different. For them, the 2 tests with the greater distance walked were used for analysis. Fifty percent ( $n = 54$ ) of the volunteers provided their best performance (ie, they had a greater distance walked) in the first ISWT, 44 (41%) volunteer walked farther in the second test, and only 10 volunteers (9%) walked farther in the third test. There was no significant difference in distance walked in the 2 selected ISWT (968.5 m ± 225.1 vs 954.3 m ± 217.9, respectively;  $P = .86$ ). Except for dyspnea, there were no significant differences in the other outcomes measured at the peak of the 2 ISWT (Table II).

Table I. Characteristics of the volunteers

	Total group (n = 108)	Male (n = 52)	Female (n = 56)	P value*
Age (y)	12 ± 2	11 ± 2	12 ± 2	.43
Height (cm)	151.9 ± 15.0	153.9 ± 14.9	149.8 ± 15.0	.16
Weight (kg)	48.9 ± 15.0	49.8 ± 14.9	47.9 ± 14.9	.50
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.6 ± 4.0	20.5 ± 4.1	20.6 ± 3.9	.92
FVC L(%pred)	2.9 ± 0.7 (107.4 ± 15.5)	3.1 ± 0.8 (109.7 ± 15.1)	2.7 ± 0.6 (104.9 ± 19.1)	.01
FEV <sub>1</sub> L(%pred)	2.6 ± 0.6 (105.1 ± 16.8)	2.7 ± 0.6 (106.1 ± 16.3)	2.5 ± 0.5 (105.3 ± 14.7)	.07
FEV <sub>1</sub> /FVC	90.3 ± 6.02	89.0 ± 5.7	91.7 ± 6.0	.02
Distance walked (m)	981.4 ± 230.7	1066.4 ± 254.1	889.7 ± 159.6	<.0001

\*P value for male vs female.

The distance walked had excellent reliability between the ISWT at 0.98 (95% CI 0.97-0.99; Table II). The Bland-Altman plot shows the level of agreement between the tests (Figure 2).

Considering the best ISWT, there was significant correlation between distance walked and age ( $r = 0.35$ ;  $P < .0001$ ), BMI ( $r = -0.30$ ;  $P = .002$ ), and sex ( $r = 0.37$ ;  $P < .0001$ ). A stepwise regression model showed that sex, age, and BMI explained 48% ( $P < .0001$ ) of the variance in the ISWT (Table III). The interactions between variables did not persist in the final model; there was no multicollinearity between variables. The reference equation for distance walked of ISWT is as follows:

$$\text{ISWT}_{\text{pred}} = 845.559 + (\text{sex} * 193.265) + (\text{age} * 47.850) - (\text{BMI} + 26.179)$$

$$R^2: 0.48 \text{ (Sex: 0 for female, 1 for male).}$$

## Discussion

The present study describes an equation that can be used to predict the distance walked on the ISWT for children and adolescents. Age, sex, and BMI explained 48% of the variance in

distance walked. Additionally, boys and the oldest volunteers walked a greater distance than girls and the youngest volunteers, respectively. We also determined that the ISWT is highly reproducible in children and adolescents.

Anthropometric variables have been included in the reference equations for field tests. Age, height, and weight explained 37% to 50% of the variance in distance walked on the 6-minute walk test (6MWT) in children and adolescents.<sup>25-28</sup> A systematic review of 6MWT for adults described the same variables in many reference equations.<sup>29</sup> Some studies showed other independent variables in the final model, such as the percentage of HR and FEV<sub>1</sub>. However, variables that are feasible in clinical practice should be incorporated into the regression equation.<sup>29</sup>

We observed that boys walked 16% farther than girls did. Sex has been described as a factor that influences physical capacity. It has been seen that boys have a larger amount of free fat mass<sup>30</sup> and higher aerobic capacity<sup>31</sup> than girls. Considering the fact that age, height, and weight were not different between boys and girls in the present study, it is reasonable to assert that differences in the amount of muscle mass and aerobic capacity contributed to the better performance presented by the boys compared with the girls.

There was an increase in the distance walked with age in our study. Other authors observed similar results.<sup>25-26</sup>

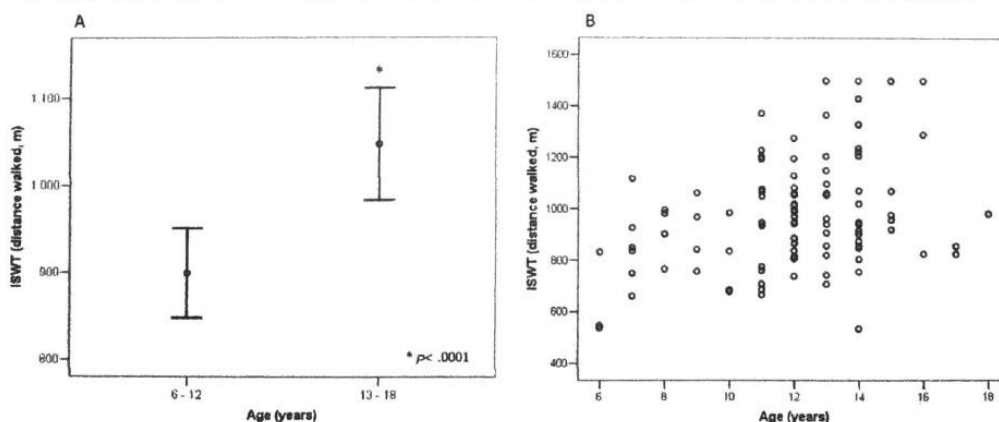


Figure 1. A, Distance walked in ISWT of children ( $\leq 12$  years old) and adolescents ( $\geq 13$  years old). B, Dispersion of the distance walked according to age.

Table II. Data at the peak of the 2 ISWT

	ISWT		ICC (IC 95%)	Best ISWT
	First	Second		
HR (bpm)	190.0 ± 15.7	189.8 ± 16.1	0.63 (0.45-0.75)*	190.7 ± 15.2
HR (%pred)	95.2 ± 7.8	95.0 ± 8.0	0.63 (0.45-0.75)*	95.5 ± 7.5
SpO <sub>2</sub> (%) <sup>†</sup>	96.9 ± 1.7	96.5 ± 2.3	0.38 (0.10-0.59) <sup>†</sup>	96.7 ± 1.8
ΔSpO <sub>2</sub> (%) <sup>‡</sup>	0.5 (-1.0-0.0)	0.5 (-1.0-0.0)	0.27 (-0.09-0.51)	0.5 (-1.0-0.0)
Dyspnea	3 (2-6)	3 (0.5-6) <sup>‡</sup>	0.78 (0.66-0.85)*	4 (2-6)
Leg fatigue	3 (2-7)	3 (2-6)	0.78 (0.68-0.85)*	3 (1-5)
Distance walked (m)	968.5 ± 225.1	954.3 ± 217.9	0.98 (0.97-0.99)*	981.5 ± 230.6

SpO<sub>2</sub>, peripheral capillary oxygen saturation.

\*P < .0001 for ICC (first vs second ISWT).

†P = .007 for ICC (first vs second ISWT).

‡P = .01 vs dyspnea in the first ISWT.

§ΔSpO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> at the peak of exercise.

¶SpO<sub>2</sub> at rest.

Priesnitz et al<sup>26</sup> showed longer distances walked in preadolescents compared with children in the 6MWT, and the same was described by Goemans et al,<sup>25</sup> who evaluated the 6MWT performances of volunteers between 5 and 12 years old. This is an expected increase considering that the teenagers are taller and have more muscle mass than children.

To illustrate the usefulness of the equation described above, we compared the distance walked on the ISWT in 2 other studies<sup>14,16</sup> to the predicted value obtained in the present study. Tsopanoglou et al<sup>16</sup> studied functional capacity by ISTW in preterm and full-term newborns. In that study, almost 68% of the volunteers were female, so we calculated the predicted value of distance walked for females. The predicted distance walked based on our equation is 770.5 m for preterm and 749.2 m for full-term newborns. These values are more than 50% of the distance walked, performed in both groups in the study by Tsopanoglou et al.<sup>16</sup> A similar situation was observed in the study of Gomes et al,<sup>14</sup> which

evaluated the ISWT of patients with asthma between 5 and 11 years of age and a control group. The average of distance walked was 331 m for asthmatics and 442 m for the control group. The predicted distance walked was calculated for males using our equation. The asthma group walked 35% and the control group 43% of the predicted values.

Considering our equation, some explanation must be made regarding this reduction in physical capacity, even in the control group of both studies cited. Our volunteers were allowed to run, in contrast to previous studies.<sup>14,16</sup> Additionally, the HR in the studies by Gomes et al and Tsopanoglou et al were much lower (69% and 55% of the predicted value, respectively) than the HR of our study, which was 95% of the predicted value. This suggests that the ISWT performed by our volunteers reached higher intensity in the test, which resulted in greater distance walked. This also suggests that the ISWT is closer to a maximal test based on the HR reached because HR was greater than 80% of the predicted value. Different results were described by Priesnitz et al,<sup>26</sup> who observed HR lower than 60% of the predicted value on a field test, the 6MWT. Even though the 6MWT is a field test, as is the ISWT, they do have different properties; the 6MWT is a self-paced test and ISWT is externally paced, controlled by an audio signal.

The reproducibility of the tests shows that the difference after a specific intervention is likely due to that protocol, and not due to test variability. We observed excellent reproducibility (ICC: 0.98) between the 2 ISWT performed for healthy pediatric patients. An ICC of 0.81 was also observed by Thompson et al<sup>13</sup> in patients with cerebral palsy who performed the ISWT. No difference was observed in terms of distance walked between 2 ISWT performed by patients

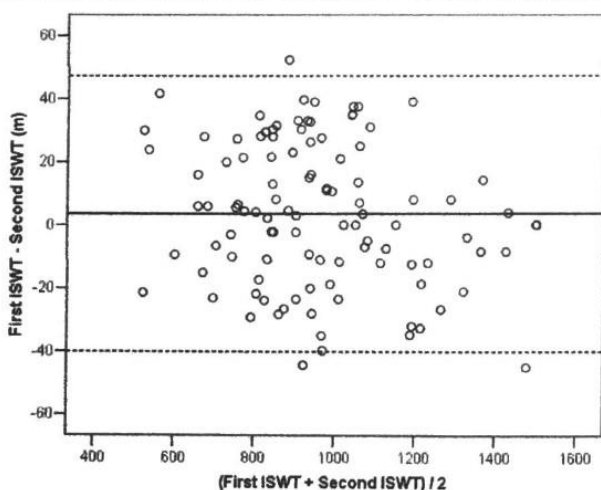


Figure 2. Bland Altman of first and second ISWT. Solid lines indicate the reference mean bias and the dashed lines indicate the central mean bias and the upper and lower limits of agreement between the tests.

Table III. Predictor variables for distance walked in the ISWT obtained from multiple linear regression analysis

	Unstandardized coefficients (B)	SE	P value
Constant	845.559		
Sex	193.265	32.524	<.001
Age	47.850	6.734	<.001
BMI	-26.179	4.252	<.001

with cystic fibrosis,<sup>11</sup> but the author did not mention ICC. The Bland–Altman test is another way to observe the differences in the tests. In the present study, the limits of agreement between the 2 tests range from –40 to 45 m, which is similar to that observed by Bradley et al,<sup>19</sup> who studied pediatric patients with cystic fibrosis and found a range of 40 m in the Bland–Altman analysis. This means that the volunteers who differed by more than 40 m between their first and second tests had to perform a new test.

We established a prediction equation for the ISWT in children and adolescents. We observed that the ISWT has excellent repeatability, reliability, its variability is 40 m, and it appears to be a maximal-effort field test if the volunteer runs during the increased levels. ■

Submitted for publication May 13, 2015; last revision received Jun 26, 2015; accepted Jul 24, 2015.

Reprint requests: Fernanda de Cordoba Lanza, PhD, PT, Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences, Universidade Nove de Julho - UNINOVE, Vergueiro St, 235/249, 2° SS, 01504-001 São Paulo/SP, Brazil. E-mail: lanzafe@gmail.com

## References

- Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29:185-209.
- Nici L, Donner C, Wouters E, ZuWallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
- Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-24.
- Ringbaek T, Martinez G, Brondum E, Thøgersen J, Morgan M, Lange P. Shuttle walking test as predictor of survival in chronic obstructive pulmonary disease patients enrolled in a rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30:409-14.
- Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239-45.
- Murray P, Whiting P, Hutchinson SP, Ackroyd R, Stoddard CJ, Billings C. Preoperative shuttle walking testing and outcome after oesophagogastrctomy. *Br J Anaesth* 2007;99:809-11.
- Jürgensen SP, Trimer R, Dourado VZ, Di Thommazo-Luporini L, Bonjorno-Junior JC, Oliveira CR, et al. Shuttle walking test in obese women: test–retest reliability and concurrent validity with peak oxygen uptake. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015;35:120-6.
- van Bloemendaal M, Kokkeler AM, van de Port IG. The shuttle walk test: a new approach to functional walking capacity measurements for patients after stroke? *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:163-6.
- Probst VS, Hernandez AN, Teixeira DC, Felcar JM, Mesquita RB, Goncalves CG, et al. Reference values for the incremental shuttle walking test. *Respir Med* 2012;106:243-8.
- Jürgensen SP, Antunes LC, Tanni SE, Banov MC, Lucheta PA, Buceroni AF, et al. The incremental shuttle walk test in older Brazilian adults. *Respiration* 2011;81:223-8.
- Selvadurai CH, Cooper PJ, Meyers N, Blimkie CJ, Smith L, Mellis CM, et al. Validation of Shuttle Tests in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:133-8.
- Verschuren O, Bosma L, Takken T. Reliability of a shuttle run test for children with cerebral palsy who are classified at Gross Motor Function Classification System level III. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:470-2.
- Thompson P, Beath T, Bell J, Jacobson G, Phair T, Salbach NM, et al. Test-retest reliability of the 10-metre fast walk test and 6-minute walk test in ambulatory school-aged children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:370-6.
- Gomes EL, Sampaio LM, Costa IP, Dias FD, Ferneda VS, Silva GA, et al. Analysis of autonomic modulation during maximal and submaximal work rate and functional capacity in asthmatic children. *J Asthma* 2013;50:613-8.
- Smith LJ, van Asperen PP, McKay KO, Selvadurai H, Fitzgerald DA. Reduced exercise capacity in children born very preterm. *Pediatrics* 2008;122:287-93.
- Tsopanoglou SP, Davidson J, Goulart AL, de Moraes Barros MC, Dos Santos AM. Functional capacity during exercise in very-low-birth-weight premature children. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:91-8.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Pereira CAC. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol* 2002;28:51-82.
- Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Reliability, repeatability, and sensitivity of the modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Chest* 2000;117:1666-71.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-81.
- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:153-6.
- Bland MJ, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
- Atkinson G, Nevill AM. Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med* 1998;26:217-38.
- Tabachnick BG, Fidell LS. Multiple regression. In: Tabachnick BG, Fidell LS, eds. *Using multivariate statistics*. Boston: Allyn and Bacon; 2001. p. 71.
- Goemans N, Klingels K, van den Hauwe M, Boons S, Verstraete L, Peeters C, et al. Six-minute walk test: reference values and prediction equation in healthy boys aged 5 to 12 years. *PLoS One* 2013;8:e84120.
- Priesnitz CV, Rodrigues GH, Stumpf Cda S, Viapiana G, Cabral CP, Stein RT, et al. Reference values for the 6-minute walk test in healthy children aged 6 to 12 years. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1174-9.
- Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr* 2007;150:395-9.
- Lammers AF, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child* 2008;93:464-8.
- Salbach NM, O'Brien KK, Brooks D, Irvin E, Martino R, Takhar P, et al. Reference values for standardized tests of walking speed and distance: a systematic review. *Gait Posture* 2015;41:341-60.
- Rogol AD. Sex steroids, growth hormone, leptin, and the pubertal growth spurt. *Endocr Dev* 2010;17:77-85.
- Dencker M, Thorsson O, Karlsson MK, Lindén C, Svensson J, Wollmer P, et al. Daily physical activity and its relation to aerobic fitness in children aged 8-11 years. *Eur J Appl Physiol* 2006;96:587-92.



STUDY PROTOCOL

Open Access



# Effects of a pulmonary rehabilitation program on physical capacity, peripheral muscle function and inflammatory markers in asthmatic children and adolescents: study protocol for a randomized controlled trial

Mariana Mazzuca Reimberg<sup>1</sup>, Rejane Agnelo Silva Castro<sup>1</sup>, Jessyca Pachi Rodrigues Selman<sup>1</sup>, Aline Santos Meneses<sup>1</sup>, Fabiano Politti<sup>2</sup>, Márcia Carvalho Mallozi<sup>3</sup>, Gustavo Falbo Wandalsen<sup>3</sup>, Dirceu Solé<sup>3</sup>, Kátia De Angelis<sup>2</sup>, Simone Dal Corso<sup>2</sup> and Fernanda Cordoba Lanza<sup>2,4\*</sup>

## Abstract

**Background:** Individuals with chronic lung disease are more susceptible to present reduction in exercise tolerance and muscles strength not only due to pulmonary limitations but also due systemic repercussions of the pulmonary disease. The aim of this study is to assess the physical capacity, peripheral muscle function, physical activity in daily life, and the inflammatory markers in children and adolescents with asthma after pulmonary rehabilitation program.

**Method:** This is a study protocol of randomized controlled trial in asthmatic patients between 6 to 18 years old. The assessments will be conducted in three different days and will be performed at the beginning and at the end of the protocol. First visit: quality of life questionnaire, asthma control questionnaire, pre- and post-bronchodilator spirometry (400 µg salbutamol), inflammatory assessment (blood collection), and cardiopulmonary exercise test on a cycle ergometer to determine aerobic capacity. Second visit: assessment of strength and endurance of the quadriceps femoris and biceps brachii muscles with concomitant electromyography to assess peripheral muscle strength. Third visit: incremental shuttle walk test (ISWT) and accelerometer to evaluate functional capacity and physical activity in daily life during 7 days. Then, the volunteers will be randomized to receive pulmonary rehabilitation program (intervention group) or chest physiotherapy + stretching exercises (control group). Both groups will have a supervised session, twice a week, each session will have 60 minutes duration, with minimum interval of 24 hours, for a period of 8 weeks. Intervention group: aerobic training (35 minutes) intensity between 60 to 80 % of the maximum workload of cardiopulmonary exercise testing or of ISWT; strength muscle training will be applied to the quadriceps femoris, biceps brachii and deltoid muscles (intensity: 40 to 70 % of maximal repetition, 3 x 8 repetition); finally the oral high-frequency oscillation device (Flutter®) will be used for 5 minutes. The control group: oral high-frequency oscillation device (Flutter®) for 10 minutes followed by the stretching of upper and lower limbs for 40 minutes. It is expected to observe the improvement in aerobic capacity, physical activity in daily life, muscle strength and quality of life of patients in the intervention group, and reduction in inflammatory markers.

**Trial registration:** Clinical Trial Number: NCT02383069. Data of registration: 03/03/2015

**Keywords:** Asthma, Physical training, Aerobic capacity, Quality of life

\* Correspondence: lanzafe@gmail.com

<sup>2</sup>Affiliated with the Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences, Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo/SP, Brazil

<sup>4</sup>Post Graduation Department, Universidade Nove de Julho - UNINOVE, Vergueiro St, 235/249, São Paulo, SP 01504-001, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



## Background

Asthma is one of the main chronic diseases in childhood. It is characterized by inflammation of the airways [1]. Individuals with chronic lung disease are more susceptible to present reduction in exercise tolerance, not only due to ventilatory constraints, but also due to systemic manifestations of pulmonary disease [2]. Thus, the more severe and the less controlled the disease, the higher the dyspnea and fatigue reported by patients. In general, the obstruction increases the airways resistance, hindering the physiological ventilatory response during physical exertion and leading to dyspnea [2]. This in turn leads to the patient having a more sedentary lifestyle, predisposing them to early fatigue and exercise intolerance.

Cardiopulmonary exercise testing (CPET) is the gold standard for determining exercise intolerance [3, 4]. As it is a high-cost assessment, few studies have used CPET as a method to evaluate asthmatic children and adolescents [5–9]. Villa and colleagues [6] described the reduction of oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) in patients with moderate/severe asthma when compared to the control group. The same was observed by an English group that found  $VO_{2max}$  reduction in the asthmatic group [7, 8]. Those authors proposed that asthma severity could be an important factor in determining aerobic capacity. Some limitations were observed in those mentioned studies, such as not measuring asthma control (a factor that may influence the patient's condition), the small number of assessed individuals, and not determining the corticosteroid dose used by patients with asthma.

Clinical field tests are a less expensive alternative to CPET in determining functional capacity. The incremental shuttle walking test (ISWT) is a simple and inexpensive test described by Singh and colleagues [10]. Several authors using ISWT assessment found a reduction in the functional capacity of adults with chronic lung disease and its association with lung function and quality of life [11–13]. To our knowledge, only Ahmadi and colleagues [14] have used the run shuttle walk test in pediatric patients with asthma to determine their functional capacity by comparing with CPET.

Reduction in peripheral muscle strength has been described in patients with cystic fibrosis [15] and asthma [6], and the hypothesis for that is that it is due to sedentary lifestyle, the chronic use of medication, and systemic inflammation. To our knowledge, there are no studies evaluating muscle strength and peripheral muscle endurance by using electromyography in asthmatic children.

Some studies have had interesting results in cardiopulmonary conditions, quality of life, and reduction in the number of hospitalizations after a pulmonary rehabilitation program in asthmatic children and adolescents [14, 16–23]. Wanrooij and colleagues [24] carried out a systematic review of physical training with asthmatic children and

adolescents, and concluded that physical activity should be recommended to this population, although some issues have not yet been clarified due to limitations in the clinical trials. The control of the disease has not been addressed by specific questionnaires in any study. The assessment of inflammatory markers has rarely been addressed [21], neither has quality of life after physical training [20, 21].

Hence, the current study aims to assess physical capacity, peripheral muscle function, physical activity in daily life, quality of life, and inflammatory markers in children and adolescents with asthma, after undergoing a pulmonary rehabilitation program.

## Methods

### Study design

This is a randomized clinical trial to be conducted in the pulmonary rehabilitation laboratory at University Nove de Julho. Clinically diagnosed asthmatic patients will be recruited in the Allergy, Clinical Immunology and Rheumatology Clinic at the Department of Pediatrics of Sao Paulo School of Medicine, Federal University of Sao Paulo. The individuals will be enrolled in the study after their legal guardians have read, agreed to, and signed the informed consent form. The current project was approved by the Associacao Educacional Nove de Julho Ethical Committee, Sao Paulo, Brazil, number 738192/2014.

The study will include patients diagnosed with asthma, between 6 and 18 years old, who are under medical treatment and disease control according to the Global Initiative for Asthma (GINA) criteria [1]. Those who fail to carry out the protocol evaluations, who interrupt medical care and/or drug-based treatment, who present with acute lung infection, other chronic lung diseases, or other comorbidities (neuropathies, heart disease), and those who miss more than 20 % of the rehabilitation sessions will be excluded from the study.

### Outcomes

The primary outcome will be the physical capacity assessed by the cardiopulmonary exercise testing and ISWT. The secondary outcomes will be quality of life, peripheral muscle strength, and inflammatory markers.

### Assessments

#### Questionnaires

The pediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ) [25] will be used. It is composed of 23 questions divided into three domains: physical activity limitations (5 questions), symptoms (10 questions) and emotions (8 questions). The responses will be measured using a 7-point scale, according to which 1 indicates the maximum loss and 7 indicates no loss.

The asthma control questionnaire (ACT or C-ACT) will be applied according to the patient's age [26] to determine whether asthma is controlled. The ACT consists of five questions. The scores of each question range between 1 and 5 points. The questionnaire minimum score is 5 points and the maximum score is 25 points. The C-ACT, which will be applied to children under 11 years and 12 months, consists of seven questions, four of them answered by the children and three by the parents/guardians, with a minimum score of 0 and maximum of 27.

#### **Pulmonary function**

Spirometry tests will be performed using ULTIMA CPX equipment (MedGraphics Corporation\*, St Paul, MN, USA). The technical procedures, acceptance criteria and reproducibility will be adopted according to recommendations [27]. All patients will perform the maneuvers post bronchodilation (salbutamol 400 µg). The following variables will be recorded: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume at the first second (FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC ratio and forced expiratory flow (FEF<sub>25-75</sub>) [28].

#### **Cardiopulmonary exercise testing**

The exercise test will be performed in an electromagnetic braking cycle ergometer (Corival\*, LODE BV Medical Technology, Groningen, Netherlands) connected to a system composed of gas exchange and ventilatory variables being analyzed breath by breath (Breeze Cardio<sub>2</sub> System\* microcomputer; Medical Graphics Corporation-MGC, St Paul, MN, USA). After 2 minutes of freewheel load, the load will be increased (5 to 20 watts/minute) and the test will be limited between 8 and 12 minutes [29, 30]. The following measurements will be analyzed: oxygen consumption (VO<sub>2</sub>, mL min<sup>-1</sup>) and carbon dioxide production (VCO<sub>2</sub>, mL.min), minute ventilation (V<sub>E</sub>, L/minute), tidal volume (TV) (mL), respiratory rate (f) (respirations/minute), and ventilatory equivalents for O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> (V<sub>E</sub>/VO<sub>2</sub>, V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>). The heart rate (HR), pulse oxyhemoglobin saturation (SpO<sub>2</sub>) will be continuously recorded. Blood pressure (BP) will be measured every 2 minutes of exercise. Dyspnea (Borg D) and lower limb fatigue (Borg LL) perception scores will be assessed by using the modified Borg scale [31], with the patient at rest and immediately after the exercise cessation. The test will be interrupted by the child or adolescent due to intolerable dyspnoea and/or fatigue making it impossible to progress the workload. On the other hand, the test will be stopped if SpO<sub>2</sub> is ≤82 %, or if patients have cardiac arrhythmias or abnormal blood pressure response.

#### **Incremental shuttle walking test (ISWT)**

The ISWT will be held in a 10-m-long corridor according to the original description [10]. It is a test externally

cadenced by an audible signal, in which the speed increases every minute ranging from 1.79 to 10.2 Km/h. The test comes to the end when the patient is not able to reach the cone two consecutive times, or the patient needs to stop the test due to fatigue or breathlessness, or SpO<sub>2</sub> falls below 82 %. The tests will be performed twice on the same day, with a 30-minute break between them. Heart rate, blood pressure, and Borg fatigue and Borg dyspnea will be evaluated at the beginning and at the end of the test. The total test time and the distance walked by the patient will be recorded at the end of the test.

#### **Physical activity in daily life**

Each patient will be monitored by an ActiGraph accelerometer (GT3X) throughout seven consecutive days [32]. The accelerometer will be firmly placed on the patient's hip (pelvic girdle), and it will be removed just for sleeping, bathing and swimming. Each individual or his/her guardian will be given a form for the daily descriptions of unusual activities performed while using the device. The form must be completed at the end of the day. The number of steps will be recorded for analysis.

#### **Skeletal muscle function assessment**

The maximum isometric voluntary contraction (MIVC) of the quadriceps femoris (QF) muscle will be obtained by having the individuals sit on a leg extension machine (Carci\*, São Paulo, Brazil) with their knees positioned at 60 ° flexion. An inelastic cable connected to a load cell and adapted to an anklet (EMG System model EMG800C, São José dos Campos, Brazil) will be positioned perpendicular to the non-dominant lower limb. This cell will capture the muscle tension developed during knee extension MIVC and it will record the force (Kgf).

The MIVC of the biceps brachii (BB) muscle will be obtained by having the individuals sit on a chair. The same equipment will be connected to a load cell and it will be positioned perpendicular to the non-dominant upper limb. This cell will capture the muscle tension developed during the MIVC of elbow flexion and record it on the computer.

Three replicates will be held for 5 seconds, with a 1-minute rest interval between all the measures [33]. The greatest value of these three contractions of QF and BB will be considered as the MIVC.

After a resting period of five minutes, the isometric endurance test (IET) of the QF will be evaluated by the isometric endurance time at 60 % of the MIVC until the limit of tolerance (Tlim). The isometric endurance test will be finished when a 10 % drop of the produced force occurs. The same procedure will be used to verify the endurance of the IET by BB. All measurements will be

performed with visual feedback on the computer screen. Dyspnea and leg fatigue will be evaluated before and immediately after the test by the modified Borg scale. This test will take approximately 15 minutes.

#### **Surface electromyography (sEMG)**

The surface electromyographic (sEMG) will be recorded in the dominant upper and lower limb. Active bipolar surface electrodes will be positioned in the belly of the evaluated muscles (RF and BB) as previously described [34]. The sEMG (EMG System, model EMG800C, São José dos Campos, Brazil) will be recorded using a 4-channel device (EMG System do Brazil Ltda<sup>®</sup>), with a band pass filter with cutoff frequencies of 20 to 500 Hz, an amplifier gain of 1000, and a common rejection mode ratio >100 dB. All data will be acquired and processed using a 12-bit analog-to-digital converter, with a sampling frequency of 2 kHz. The obtained signal will be amplified and converted to digital format for data recording and analysis.

The sEMG signal will be divided into 1-second windows and the root mean square (RMS) and median frequency (MDF) of the power spectrum will be calculated for each window. Five consecutive values over RMS time and MDF will be averaged to obtain mean values corresponding to 0, 25, 50, 75, and 100 % of the endurance time. All EMG signals will be processed performing specific routines carried out in the Matlab program, R2010b (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA).

#### **Inflammatory markers**

Blood IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, PCR, and TNF $\alpha$  will be assessed [35]. The plasma will be centrifuged for 10 minutes at 3,000 rpm in a centrifuge refrigerated at 0 to 4 °C (Eppendorf, 5804-R), and the supernatant will be frozen in a freezer at -80 °C for dosing. Dosing of cytokines and TNF $\alpha$  will be performed in plasma, in microplates (96 wells) sensitized with the antibody to the protein of interest, adhered to the wall of the plate wells by an immunoabsorbent substrate. The following human-specific kits will be used: human TNF $\alpha$  ELISA kit, human IL-4, IL-5 ELISA kit, human IL-10, and human IL-13 ELISA kit.

#### **Protocol**

The assessments will be conducted in three visits, as described below (Fig. 1).

Visit 1: quality of life questionnaire, asthma control questionnaire, pre- and post-bronchodilator spirometry (400  $\mu$ g salbutamol), inflammatory assessment (blood collection), and cardiopulmonary exercise test on a cycle ergometer.

Visit 2: Assessment of strength and endurance of the quadriceps femoris and biceps brachii muscles with surface electromyography.

Visit 3: ISWT and an accelerometer will be used to assess physical activity in daily life.

The volunteers will be randomized to receive a pulmonary rehabilitation program (intervention group) or chest physiotherapy plus stretching exercises (control group), as described below by the website randomization.com.

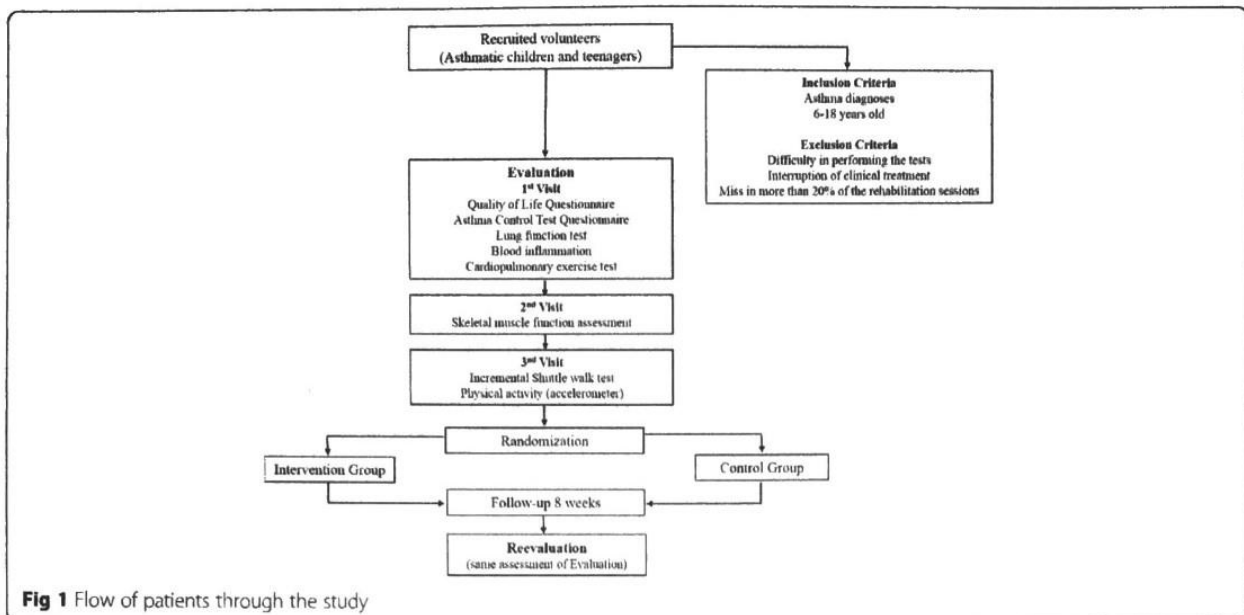
#### **Intervention group**

The intervention group will have a supervised rehabilitation program held twice a week. Each session will be 60 minutes in duration, with a minimum interval of 24 hours, for a period of 8 weeks. Each session will consist of three parts: aerobic training, strength muscle training, and chest physiotherapy. The aerobic training will be held for 35 minutes (10 minutes of warm up, 20 minutes on target load, and 5 minutes of cooling down) with an initial intensity of 60 % of the maximum load obtained in the maximal cardiopulmonary exercise testing or in the ISWT. The intensity will be gradually increased up to 80 %, so that fatigue or dyspnea values are kept between 4 and 6, according to the modified Borg scale [31]. When necessary, supplemental oxygen will be supplied during training to keep oxygen saturation greater than 92 %. Strength muscle training will be applied to the quadriceps femoris, biceps brachii, and deltoid muscles for 15 minutes. The intensity will be 40 to 70 % of maximal repetition (1 MR) in three sets of eight repetitions. Finally, for chest physiotherapy, the oral high-frequency oscillation device (Flutter<sup>®</sup>) will be used for 5 minutes. The volunteers in this group will receive a 200- $\mu$ g bronchodilator before starting the session each day.

#### **Control group**

The control group will have chest physiotherapy and stretching exercises twice a week. Each session will be 60 minutes, with a minimum interval of 24 hours, for a period of 8 weeks. For each session, the oral high-frequency oscillation device (Flutter<sup>®</sup>) will be used for 10 minutes, 5 minutes in each lateral decubitus position, followed by stretching of the upper and lower limbs for 40 minutes. All exercises will be active, performed in sitting and lying positions without increasing the heart rate. The remaining 10 minutes will be used to discuss doubts about the disease and the use of the booklet.

Both groups will be oriented about the disease (proper use of medication, use of peak flow, triggering factors for crisis). On the date of the initial evaluation, they will take home a booklet with the main information about the given guidelines. All volunteers will be reevaluated after 8 weeks, when the same initial assessments will be performed again.



### Statistical analysis

The sample size was based on the run shuttle walk test levels and on the maximum load achieved in CPET [14]. Considering the stages of the shuttle, and assuming an alpha risk of 5 % and beta risk of 80 %, standard deviation of 1.6, and a difference in magnitude of 2.0 levels before and after the pulmonary rehabilitation program [14], the sample size needed was 27 patients in each group. Considering the load (W) achieved in the cardiopulmonary exercise testing, with a  $-3 \pm 2$  W difference pre- and post-intervention in the control group, and of  $16 \pm 7$  [20] in the intervention group, with an alpha risk of 5 % and a beta risk of 95 %, the sample size needed was 10 patients in each group. Therefore, considering potential losses, 30 asthmatic patients will be recruited for each group, requiring a total of 66 volunteers.

The data normality will be analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Parametric data will be represented as means (SD) and nonparametric data as medians (IQR (25th–75th percentiles)). Comparisons between groups and time (pre- and post-rehabilitation) will be analyzed by two-way analysis of variance (ANOVA), with the Bonferroni test post hoc, or by the Kruskal Wallis test, depending on the data adherence or non-adherence to the Gaussian curve. Correlation between variables will be analyzed by Pearson or Spearman correlation according to the data distribution. Three-way repeated measures ANOVA group vs endurance (0–100 % endurance time, 25 % increments time) vs time (pre- and post-) will be used to assess the dependency of the EMG variables and will followed by post hoc Student–Newman–Keuls pairwise comparisons, when appropriate. The value of  $P < 0.05$

will be set as significant. SPSS version 13 (Chicago, IL, USA) will be the statistical software used in the study.

### Discussion

Asthma is the most common chronic lung disease in the pediatric population. The dyspnea sensation during exercise in these patients is secondary to increases in airway resistance, pulmonary hyperinflation, and hypoxemia observed in severely affected patients [2]. Some studies have described a reduction in exercise capacity in asthmatic pediatric patients [5–9]. The main hypothesis is that this is due to the deconditioning of the patient, which is a result of the pathogenesis of asthma. The more severely affected the patient, the greater the deconditioning. However, some issues have not been widely addressed to justify the reduction in aerobic capacity: the control of asthma, the severity according to the Asthma Consensus [1], the amount of medication, and the level of physical activity.

In addition to the decrease in aerobic capacity, a reduction in peripheral muscle strength is observed in chronic lung disease [6, 15, 36]. Villa et al. [6] described a reduction in skeletal muscle function in asthmatic patients. They observed that endurance was lower in the quadriceps muscle of severe asthmatic patients compared to moderate and intermittent disease. The hypotheses about this muscle restriction are based on the chronic use of corticosteroids, sedentary lifestyles, and the reduction in aerobic capacity, but the literature about muscle strength and endurance in asthmatic pediatric patients is scarce. More studies must be done to answer this question, including assessment of the amount of medication and the level of physical activity.

Physical activity may be evaluated by subjective methods or a questionnaire, but the cognitive and physiological changes can be difficult in this evaluation for a pediatric population. It can also be evaluated by objective methods such as an accelerometer, which is the gold standard [37]. The correlation between physical activity and lung function was first addressed by Pitta et al. [38] in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease. To our knowledge, physical activity evaluated by accelerometer in pediatric asthmatic patients has only been reported by Souza et al. [39]. The group did not observe differences in the number of steps between the asthma and control groups, but some asthmatic children were overweight, and the group did not evaluate teenagers.

Pulmonary rehabilitation is recommended for patients with chronic lung disease with reduction in aerobic capacity and muscle strength [40]. It was described in two systematic reviews of asthmatic pediatric patients that exercise training reduces the risk of exacerbation, exercise-induced bronchospasm, and increases in quality of life [24, 41]. However, some issues are not clear about pulmonary rehabilitation in the pediatric population. There are different intensities of training described, the control of asthma has to be well-addressed, muscle strength and endurance are poorly evaluated, the severity of disease is not described as determined by consensus [1], physical activity is not usually measured by a gold standard, and protocols that evaluate inflammatory markers, such as cytokines are rare [42].

The current study hopes to determine the benefits of pulmonary rehabilitation in children and adolescents diagnosed with asthma, such as improvement in functional capacity, physical activity in daily life, muscle strength, quality of life and inflammatory markers. Thus, we will have greater support in the use of physical exercise in the asthmatic pediatric population.

## Trial status

Patient are been recruited at the time of submission.

## Abbreviations

ACT: asthma control test; ANOVA: analysis of variance; BB: biceps brachii; BP: blood pressure; C-ACT: childhood asthma control test; CPET: cardiopulmonary exercise testing; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; f: respiratory rate; FEF25-75: forced expiratory flow; FEV1: forced expiratory volume at the first second; FVC: forced vital capacity; GINA: Global Initiative for Asthma; HR: heart rate; IET: isometric endurance test; IL: interleukin; ISWT: incremental shuttle walk test; MDF: median frequency; MIVC: maximum isometric voluntary contraction; MR: maximal repetition; PAQLQ: pediatric asthma quality of life questionnaire; QF: quadriceps femoris; RMS: root mean square; sEMG: surface electromyographic; SpO<sub>2</sub>: pulse oxymoglobin saturation; TNF: tumor necrosis factor; TV: tidal volume; VCO<sub>2</sub>: carbon dioxide production; VE/VCO<sub>2</sub>: ventilatory equivalents for CO<sub>2</sub>; VE/VO<sub>2</sub>: ventilatory equivalents for O<sub>2</sub>; VE: minute ventilation; VO<sub>2</sub>: oxygen consumption.

## Competing interests

None of the authors have any non-financial competing interests.

## Authors' contributions

MMR: has made substantial contributions on acquisition of data; RASC: has made substantial contributions on acquisition of data; JPS: has made substantial contributions on acquisition of data; ASM: has made substantial contributions on acquisition of data; FP: has made substantial contributions to conception and he performed EMG analysis; MCM, GFW and DS: have made substantial contributions to conception and design and they recruited the volunteers; KDA: has made a substantial contribution on inflammatory markers; SDC: has revised critically for important intellectual content and participated in its design; FCL: conceived of the study, and participated in its design and coordination, and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

Sao Paulo Research Foundation (FAPESP), grant: 2014/12040-0 and 2014/20857-6, supports this protocol.

## Author details

<sup>1</sup>Master Degree in progress at Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences, Universidade Nove de Julho - UNINOVE, Sao Paulo/SP, Brazil. <sup>2</sup>Affiliated with the Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences, Universidade Nove de Julho - UNINOVE, Sao Paulo/SP, Brazil. <sup>3</sup>Division of Allergy, Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics, Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo/SP, Brazil. <sup>4</sup>Post Graduation Department, Universidade Nove de Julho - UNINOVE, Vergueiro St, 235/249, São Paulo, SP 01504-001, Brazil.

Received: 18 March 2015 Accepted: 17 July 2015

Published online: 13 August 2015

## References

- GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014 (revision). Available from: <http://www.ginasthma.org/documents/4>
- Vogiatis I, Zakynthinos G, Andrianopoulos V. Mechanisms of physical activity limitation in chronic lung diseases. *Pulm Med*. 2012;2012:634–761.
- Wagner PD. Determinants of maximal oxygen transport and utilization. *Annu Rev Physiol*. 1996;58:21–50.
- Task Force ERS, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29(1):185–209.
- Welsh L, Roberts RG, Kemp JG. Fitness and physical activity in children with asthma. *Sports Med*. 2004;34(13):861–70.
- Villa F, Castro AP, Pastorino AC, Santarém JM, Martins MA, Jacob CM, et al. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):554–9.
- Lochte L, Angermann M, Larsson B. Cardiorespiratory fitness of asthmatic children and validation of predicted aerobic capacity. *Clin Respir J*. 2009;3(1):42–50.
- Lochte L. Predicted aerobic capacity of asthmatic children: a research study from clinical origin. *Pulm Med*. 2012;2012:8546–52.
- Moraes EZ, Trevisan ME, Baldisserotto Sde V, Portela LO. Children and adolescents with mild intermittent or mild persistent asthma: aerobic capacity between attacks. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):438–44.
- Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019–24.
- Mendes FA, Lunardi A, Silva RA, Cukier A, Stelmach R, Martins MA, et al. Association between maximal aerobic capacity and psychosocial factors in adults with moderate-to-severe asthma. *J Asthma*. 2013;50(6):595–9.
- Ringbaek T, Martinez G, Brondum E, Thøgersen J, Morgan M, Lange P. Shuttle walking test as predictor of survival in chronic obstructive pulmonary disease patients enrolled in a rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010;30(6):409–14.
- Areias V, Ferreira D, Martins A, Matias I, Negrinho F, Rodrigues F. Evolution of functional capacity and health status two years after a pulmonary rehabilitation programme. *Rev Port Pneumol*. 2012;18(5):217–25.
- Ahmaid SB, Varray AL, Savy-Pacaux AM, Prefaut CG. Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatic subjects during aerobic training. *Chest*. 1993;103(4):1135–41.

15. de Meer K, Gulmans VA, van Der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):748–54.
16. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax.* 1999;54(3):202–6.
17. Matsumoto I, Araki H, Tsuda K, Odajima H, Nishima S, Higaki Y, et al. Effects of swimming training on aerobic capacity and exercise induced bronchoconstriction in children with bronchial asthma. *Thorax.* 1999;54(3):196–201.
18. Counil FP, Varray A, Matecki S, Beurey A, Marchal P, Voisin M, et al. Training of aerobic and anaerobic fitness in children with asthma. *J Pediatr.* 2003;142(2):179–84.
19. Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoc G, Ufuk AD. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med.* 2006;38(2):130–5.
20. Fanelli A, Cabral AL, Neder JA, Martins MA, Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(9):1474–80.
21. Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J.* 2008;32(6):1570–5.
22. Wang JS, Hung WP. The effects of a swimming intervention for children with asthma. *Respirology.* 2009;14(6):838–42.
23. Wicher IB, Ribeiro MA, Marmo DB, Santos CI, Toro AA, Mendes RT, et al. Effects of swimming on spirometric parameters and bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with moderate persistent atopic asthma. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(5):384–90.
24. Wanrooij VH, Willeboordse M, Dompeling E, van de Kant KD. Exercise training in children with asthma: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2014;48(13):1024–31.
25. La Escala C, Naspietz CK, Solé D. "Adaptação e validação do Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ-A) em crianças e adolescentes brasileiros com asma". *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(1):54–60.
26. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Carranza Rosenzweig JR, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test™ (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Resp J.* 2009;18(1):41–9.
27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. ATS/ERS Task Force. Series Standardisation of lung function testing. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319–38.
28. Sociedade Brasileira de Pneumologia. Espirometria. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002;28 suppl 3:1–82.
29. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Whipp BJ. Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol.* 1983;55(5):1558–64.
30. Godfrey S, Davies CT, Wozniak E. Cardio-respiratory response to exercise in normal children. *Clin Sci.* 1971;40(5):419–31.
31. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377–81.
32. Hänggi JM, Phillips LR, Rowlands AV. Validation of the GTX3 ActiGraph in children and comparison with the GT1M ActiGraph. *J Sci Med Sport.* 2013;16(1):40–4.
33. Mathur S, Eng JJ, MacIntyre DL. Reliability of surface EMG during sustained contractions of quadriceps. *J Electromyogr Kinesiol.* 2005;15(1):102–10.
34. Hermens HJ, Freriks B. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol.* 2000;10(5):361–74.
35. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, Zheng SL, Postma DS, Meyers DA, et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet.* 2002;70(1):230–6.
36. Levin OS, Polunina AG, Demyanova MA, Isaev FV. Steroid myopathy in patients with chronic respiratory diseases. *J Neurol Sci.* 2014;338(1–2):96–101.
37. Corder K, Ekelund U, Steele RM, Wareham NJ, Brage S. Assessment of physical activity in youth. *J Appl Physiol.* 2008;105(3):977–87.
38. Pitta F, Takaki MY, Oliveira NH, Sant'anna TJ, Fontana AD, Kovells D, et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir Med.* 2008;102(8):1203–7.
39. Sousa AW, Cabral AL, Martins MA, Carvalho CR. Daily physical activity in asthmatic children with distinct severities. *J Asthma.* 2014;51(5):493–7.
40. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nicl L, Rochester C. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):e13–64.
41. Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2013;43(11):1157–70.
42. Andrade LB, Britto MC, Lucena-Silva N, Gomes RG, Figueroa JN. The efficacy of aerobic training in improving the inflammatory component of asthmatic children. *Randomized trial Respir Med.* 2014;108(10):1438–45.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)





# Validation of the Modified Shuttle Test to Predict Peak Oxygen Uptake in Youth Asthma Patients Under Regular Treatment

Fernanda C. Lanza<sup>1\*</sup>, Mariana M. Reimberg<sup>1</sup>, Raphael Ritti-Dias<sup>1\*</sup>, Rebeca S. Scalco<sup>1</sup>, Gustavo F. Wandalsen<sup>2</sup>, Dirceu Sole<sup>2</sup>, Marco van Brussel<sup>3</sup>, H. J. Hulzebos<sup>3</sup>, Simone Dal Corso<sup>1</sup> and Tim Takken<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduate Program in Rehabilitation Sciences, Universidade Nove de Julho, São Paulo, Brazil, <sup>2</sup> Pediatric Department, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil, <sup>3</sup> Child Development and Exercise Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Keith Russell Brunt,  
Dalhousie University, Canada

### Reviewed by:

Iulia Ioan,  
Hôpital d'Enfants, France  
Manuel Sanchez-Solis,  
Hospital Universitario Virgen de la  
Arrixaca, Spain

### \*Correspondence:

Fernanda C. Lanza  
lanzaf@gmail.com  
Raphael Ritti-Dias  
raphaelritti@gmail.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Respiratory Physiology,  
a section of the journal  
Frontiers in Physiology

Received: 19 April 2018

Accepted: 25 June 2018

Published: 24 July 2018

### Citation:

Lanza FC, Reimberg MM, Ritti-Dias R,  
Scalco RS, Wandalsen GF, Sole D,  
van Brussel M, Hulzebos HJ,  
Dal Corso S and Takken T (2018)  
Validation of the Modified Shuttle Test  
to Predict Peak Oxygen Uptake  
in Youth Asthma Patients Under  
Regular Treatment.  
Front. Physiol. 9:919.  
doi: 10.3389/fphys.2018.00919

**Background:** Oxygen uptake ( $\text{VO}_2$ ) evaluations by cardiopulmonary exercise test is expensive and time-consuming. Estimating  $\text{VO}_2$  based on a field test would be an alternative.

**Objective:** To develop and validate an equation to predict  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  based on the modified shuttle test (MST).

**Methods:** Cross sectional study, with 97 children and adolescents with asthma. Participants were divided in two groups: the equation group (EG), to construct the equation model of  $\text{VO}_{2\text{peak}}$ , and the cross-validation group (VG). Each subject performed the MST twice using a portable gas analyzer. The peak  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  during MST was used in the equation model. The patients' height, weight, gender, and distance walked (DW) during MST were tested as independent variables.

**Results:** The final model [ $-0.457 + (\text{gender} \times 0.139) + (\text{weight} \times 0.025) + (\text{DW} \times 0.002)$ ] explained 87% of  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  variation. The  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  predicted was similar to  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  measured by gas analyzer ( $1.9 \pm 0.5$  L/min and  $2.0 \pm 0.5$  L/min, respectively) ( $p = 0.67$ ), and presented significant ICC 0.91 (IC95% 0.77 to 0.96);  $p < 0.001$ . The Bland-Altman analysis showed low bias ( $-0.15$  L/min) and limits of agreement ( $-0.65$  to  $0.35$  L/min). There was no difference in DW between EG ( $760 \pm 209$  m) and VG ( $731 \pm 180$  m),  $p = 0.51$ .

**Conclusion:** The developed equation adequately predicts  $\text{VO}_{2\text{peak}}$  in pediatric patients with asthma.

**Keywords:** shuttle test, asthma, oxygen uptake, prediction equation, validation

## INTRODUCTION

Asthma is a prevalent chronic pulmonary disease in the childhood. It is usually characterized by chronic airway inflammation that results in a decreased aerobic capacity, and its prevalence is increasing in many countries (Global Initiative for Asthma [GINA], 2014).

Cardiorespiratory fitness is considered an important marker of health in youth, since high cardiorespiratory fitness in youth have shown to track do adult ages (Hallal et al., 2006).



In addition, children with higher cardiorespiratory fitness present lower prevalence of cardiovascular risk factors including obesity and high blood pressure (Boddy et al., 2014; Burns et al., 2016). Therefore, assessment of cardiorespiratory fitness can provide valuable information regarding health status in pediatric populations.

The measurement of maximal peak oxygen uptake (VO<sub>2max</sub>) have been considered the gold standard for cardiorespiratory fitness assessment (American Thoracic Society, 2003). However, due to its cost and time to assessment, field tests, such as incremental shuttle-walk test, have been proposed to assess cardiorespiratory fitness in clinical settings (Singh et al., 2014). In patients with asthma, a previous study analyzed the validity of shuttle-run test (Ahmaidi et al., 1993), a progressive externally-paced field test, to predict VO<sub>2peak</sub> in adolescents with asthma, and observed that the shuttle-run test has sufficient validity to assess oxygen uptake. However, the severer asthmatic patients could not perform the shuttle-run because there is a high speed increasing.

In this context, field tests that includes walking, such as shuttle-walk test (Singh et al., 1992) or modified shuttle-walk test (Bradley et al., 1999) (MST), have been proposed for patients with pulmonary diseases. The studies have observed significant correlations between the performance in incremental shuttle-walk test and VO<sub>2peak</sub>, in adults with various chronic conditions, including asthma (Noonan and Dean, 2000; Mayorga-Vega et al., 2015). However, whether similar relationships occur in children or adolescents with asthma is unknown. Thus, the aims of the current study were (1) to evaluate the relationship between MST and VO<sub>2peak</sub> in children and adolescents with asthma, and (2) to develop and validate an equation to predict VO<sub>2peak</sub> based on MST test.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

Patients between 6 and 18 years of age were recruited in 2013 through 2015 from the Pediatric Department of the Federal University of São Paulo, Brazil. All patients had been diagnosed by a pediatric physician, according to the GINA steps (Global Initiative for Asthma [GINA], 2014), as having asthma for at least 6 months, and had been on a stable treatment regime for at least 3 months. Patients were excluded from this study when no regular medication regime was being followed, if any exacerbation had occurred in the last 4 weeks before inclusion, or if the patient was not able to perform any of the tests needed for this study.

Patients were divided into two groups: (1) the equation group (EG), which included patients who were studied to construct the equation model of VO<sub>2peak</sub>, and (2) a cross-validation group (VG), which included patients for preliminary validation of the equation model. Patients were included in the study after their legal guardians read, agreed to, and signed the informed consent form, and the patient had signed the informed consent if they were 12 years of age or older. The study was approved by the Associação Educacional Nove de Julho Ethical Committee, São Paulo, Brazil (#738192/2014).

### Study Design and Protocol

This is a cross sectional study. All outcome measurements needed for this study were taken on two different days. The outcome measurements that were assessed included an asthma control questionnaire, lung function spirometry (pre- and post-bronchodilator), the MST and the cardiopulmonary exercise test (CPET). The MST and CPET were performed on different days, in random order.

### Asthma Control Questionnaire

The asthma control test (ACT) is a simple questionnaire to assess asthma control based on patient views, used for patients over 12 years old. The children's ACT (C-ACT) is used for children 4 through 11 years old (Liu et al., 2007). Each question is answered on a scale of 1 (worst) to 5 (best). The highest total score for ACT is 25, and for C-ACT is 27. Asthma is considered controlled when the score is 20 or over. A score of 16 to 19 is considered partially-controlled asthma, and 15 or under is uncontrolled asthma (Liu et al., 2007).

### Lung Function

Spirometry was performed with ULTIMA CPX equipment (MGC Diagnostics Corporation, Saint Paul, MN, United States). The technical procedure, acceptance criteria and reproducibility were according to ATS/ERS statement (Wanger et al., 2005). The patients repeated the test after use of a bronchodilator (salbutamol, 400 µg). The forced vital capacity (FVC), expiratory forced volume at the first second (FEV<sub>1</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC, and forced expiratory flow at 25 to 75% of FVC (FEF<sub>25-75</sub>) were expressed in liters and percentage of predict value (Polgar and Promadhat, 1971), and z-score based on the mean value.

### Modified Shuttle Test

The modified shuttle test (MST) was performed in a 10-m-long corridor according to the previous description (Bradley et al., 1999). It is an externally-paced test dictated by an audio signal. The test has 15 levels, in which the speed increases every minute, ranging from 1.8 to 10.2 km/h, and requires the patient to walk/run at the increasing speed. The test was halted if the patient was not able to reach the distance two consecutive times, if he/she needed to stop due to fatigue or breathlessness, or if SpO<sub>2</sub> fell below 82% (Singh et al., 2014). Each patient performed the test twice on the same day, with a 30-min rest in between. Heart rate, measured with a Polar FT70<sup>®</sup> monitor, and SpO<sub>2</sub>, measured with a handheld oximeter (920M, Philips<sup>®</sup>, United States) were continuously evaluated. The modified Borg scale was used to observe lower limb fatigue and dyspnea at the beginning and end of the test (Borg, 1982). The greatest DW for the two MST, expressed in meters and as a percentage of predicted value (Lanza et al., 2015), was used for analysis as an outcome.

### Cardiopulmonary Exercise Test

The CPET was performed to identify if MST was maximal test. The cycle ergometer (Corival<sup>®</sup>, LODE BV Medical Technology, Groningen, Netherlands) was used. After 2 min of unloaded

cycling, the load was increased (10 to 20 watts/minute) (Godfrey et al., 1971), and the test was aimed to last between 8 and 12 min (American Thoracic Society, 2003). The heart rate and SpO<sub>2</sub> were continuously recorded. Blood pressure was measured every 2 min during the test. Modified Borg dyspnea and Modified Borg lower limb were assessed at beginning and the end of the test. The primary outcome of CPET was the VO<sub>2peak</sub>.

All patients performed the MST and CPET while connected to a validated (Kautza et al., 2004) system for gas exchange analyses (VO<sub>2000</sub>, MedGraphics Corporation®, Saint Paul, MN, United States). The VO<sub>2</sub>, pulmonary dioxide production (VCO<sub>2</sub>), the relationship between them (RER: VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>), and minute ventilation (VE) were continuously measured.

## Statistical Analysis

The Shapiro–Wilk test was used to determine the normality of the data. The variables were described by mean ± SD or median (IQ 25 to 75%), according to the normality of the data. The paired *t*-student test was used to compare the characteristics between CPET and MST. The unpaired Student's *t*-test or Mann–Whitney *U*-test was used to compare the characteristics of CPET and MST between EG and VG groups. The Pearson's coefficient of correlation was performed to study the correlation between VO<sub>2peak</sub> and age, height, weight, and distance walked. Subsequently, the multiple backward linear regression analysis was performed to identify predictors of the dependent variable (VO<sub>2peak</sub>) measured during MST. Age, height, weight, sex, and distance walked during MST were tested as independent variables. To validate the equation, the measured VO<sub>2peak</sub> of the VG patients was compared to the predicted VO<sub>2peak</sub>. The intraclass correlation coefficient (ICC) and its 95% confidence interval (CI) were calculated using an absolute agreement definition, to evaluate the relative reliability between VO<sub>2peak</sub> measured and predicted. The agreement between VO<sub>2peak</sub> measured and predicted was assessed by Bland–Altman analysis. A sample size of at least 15 patients per variable was used in the final equation model developed using linear regression. The *post hoc* power of the validation group was calculated.

SPSS version 20 (Chicago, IL, United States) statistical software was used in the study. A *p*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 153 children and adolescents with asthma were invited to participate, of which 97 were included (34 did not sign the informed consent form, 17 had asthma exacerbation occurring in the past 4 weeks, and five failed to follow the test procedure). Assuming a ratio 2:1, a total of 68 patients were randomly included in the equation group (56% boys). Another 29 VG patients (61% boys) were evaluated to validate the equation. They also had normal lung function and a median GINA step of 3 (2 to 4), Table 1.

Of 84 (86%) of 97 patients performed the CPET according to the recommendations. The variables of CPET and MST were

**TABLE 1 |** Anthropometric characteristics and lung function of the studied groups.

Variables	Equation group N = 68	Validation group N = 29	<i>p</i>
Age (years)	10.5 ± 3.2	10.8 ± 3.1	0.51
Weight (kg)	42.7 ± 15.7	40.5 ± 15.8	0.70
Height (cm)	143.0 ± 17.2	142.4 ± 14.7	0.73
FVC, L (%)	2.6 ± 0.8 (104 ± 12)	2.4 ± 0.8 (100 ± 13)	0.33
FVC z-score*	0.0 (−0.8 to 0.5)	0.0 (−0.5 to 0.3)	0.78
FEV <sub>1</sub> , L (%)	2.2 ± 0.7 (100 ± 14)	2.0 ± 0.6 (93 ± 15)	0.12
FEV <sub>1</sub> z-score*	−0.1 (−0.6 to 0.6)	−0.1 (−0.7 to 0.8)	0.93
FEV <sub>1</sub> /FVC	88 ± 6	85 ± 9	0.33
FEV <sub>1</sub> /FVC z-score*	0.2 (−0.6 to 0.7)	0.2 (−0.8 to 0.7)	0.95
FEF <sub>25–75</sub> , L (%)	2.9 ± 1.1 (114 ± 35)	2.4 ± 1.0 (103 ± 35)	0.22
FEF <sub>25–75</sub> z-score*	−0.1 (−0.8 to 0.8)	−0.1 (−0.7 to 0.3)	0.72
Asthma control test*	21 (18 to 23)	20 (18 to 22)	0.44

FVC, forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume at 1<sup>st</sup> second of FVC; FEF, flow expiratory volume at 25–75% of FVC; \*median (IQ 25–75%).

compared to be sure that a field test (the MST) had similar responses to the gold standard test. They had a significantly higher VO<sub>2peak</sub> at MST (1.9 ± 0.6 L/min) than they did at CPET (1.5 ± 0.4 L/min), *p* < 0.001. A similar result was observed for their heart rate (MST: 186 ± 13 bpm vs. CPET: 178 ± 11 bpm; *p* < 0.001), but not statically difference for RER<sub>peak</sub> between tests (MST: 1.1 ± 0.1 vs. CPET: 1.1 ± 0.1; *p* = 0.29).

All patients stopped the MST at maximal effort (leg fatigue or breathlessness reported on the Borg scale, or incapacity to follow the test speed). There was a significant association between VO<sub>2peak</sub>, distance walked, age, weight, and height (*r* > 0.7; *p* < 0.05) for the EG (Figure 1). The final model of the linear multiple regression analysis included gender, weight, and distance walked during MST. The standardized coefficient β is shown in Table 2.

$$\text{Equation VO}_{2\text{peak}} \text{ (L/min)} = -0.457 +$$

$$(\text{gender} \times 0.139) + (\text{weight} \times 0.025) + (\text{DW} \times 0.002)$$

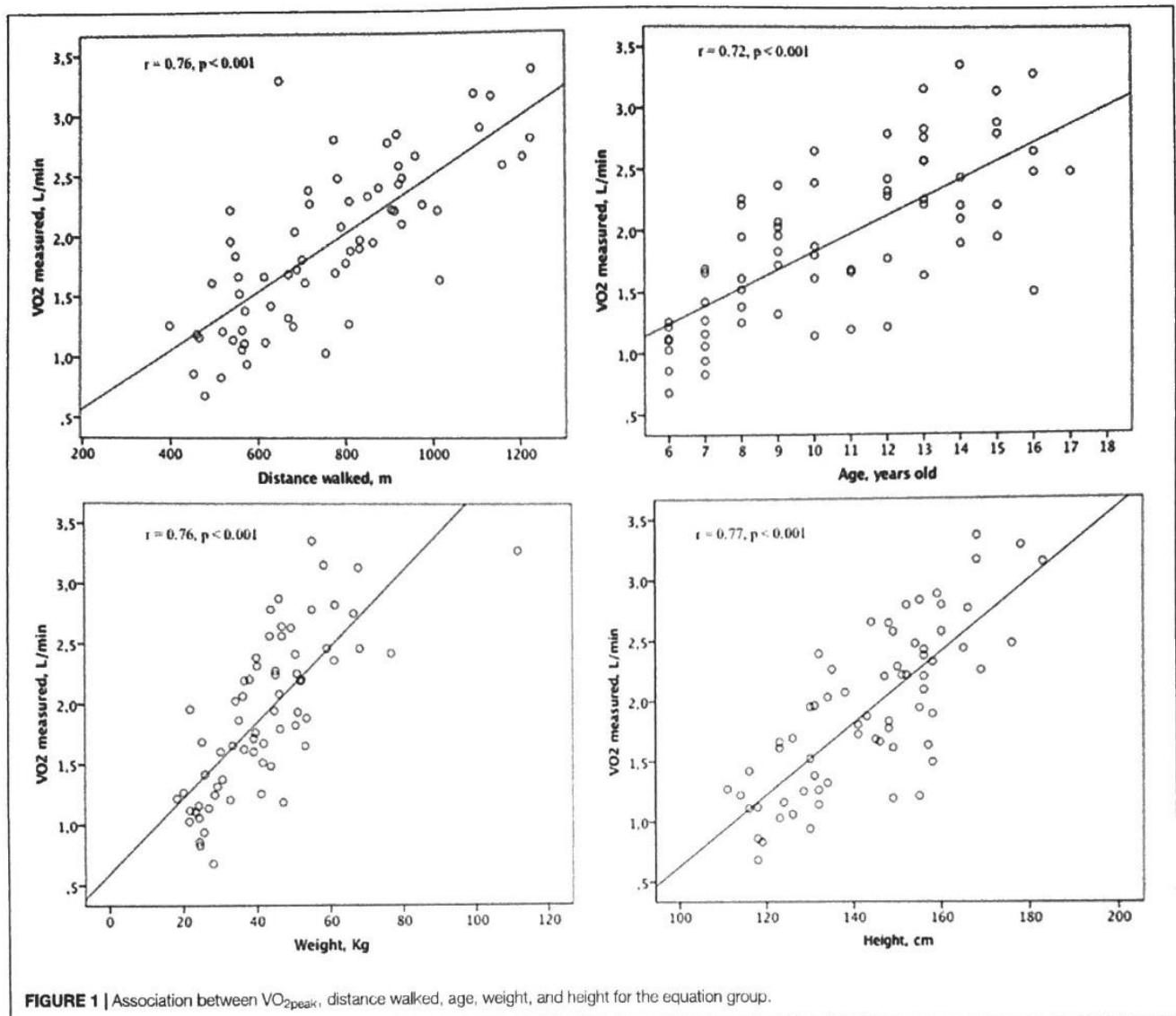
$$\text{Adjusted } R^2: 0.87; \text{SEE: } 0.24;$$

$$\text{Gender: boys} = 1; \text{girls} = 0;$$

$$\text{Weight: kg;}$$

$$\text{DW: distance walked at MST, in meters.}$$

There was no difference between the equation and validations groups in the variables at the peak of MST (Table 3). No adverse events were reported during or after the MST. The VO<sub>2peak</sub> measured during the MST of the validation group (1.9 ± 0.5 L/min) was not different of the VO<sub>2peak</sub> predicted by the equation (2.0 ± 0.5 L/min), *p* = 0.67 (Figure 2). The *post hoc* power between the VO<sub>2peak</sub> measured and predicted was 83%.



The ICC of the VO<sub>2peak</sub> measured and predicted in the validation group was highly significant (ICC: 0.91, CI95% 0.77 to 0.96;  $p < 0.001$ ). The Bland–Altman analysis showed a mean bias of  $-0.15$  L/min, with the limits of agreement ranging from  $-0.65$  to  $0.35$  L/min.

## DISCUSSION

The main results of the present study were: (i) gender, weight, and DW during MST explained 87% of the variance in VO<sub>2peak</sub>; (ii) There was no difference between the equation and validations groups in the variables at the peak of MST; (iii) The ICC of the VO<sub>2peak</sub> measured and predicted in the validation group was highly significant; (iv) MST elicited higher peak VO<sub>2</sub> and heart rate than CPET.

It was observed highest VO<sub>2peak</sub> and heart rate during MST compared to the CPET. This result occurred because the CPET was performed on a cycle ergometer and MST is a walk/run test.

**TABLE 2 |** Predicted variables for peak oxygen uptake, VO<sub>2peak</sub> in L/min, based on the modified shuttle test obtained from multiple linear regression analysis.

Variables	Unstandardized coefficients $\beta$	Standardized coefficients $\beta$	$p$
Constant	-0.457		
Gender	0.139	0.103	<0.001
Weight (kg)	0.025	0.585	<0.001
Distance walked (m)	0.002	0.527	<0.001

Gender: boys = 1; girls = 0.

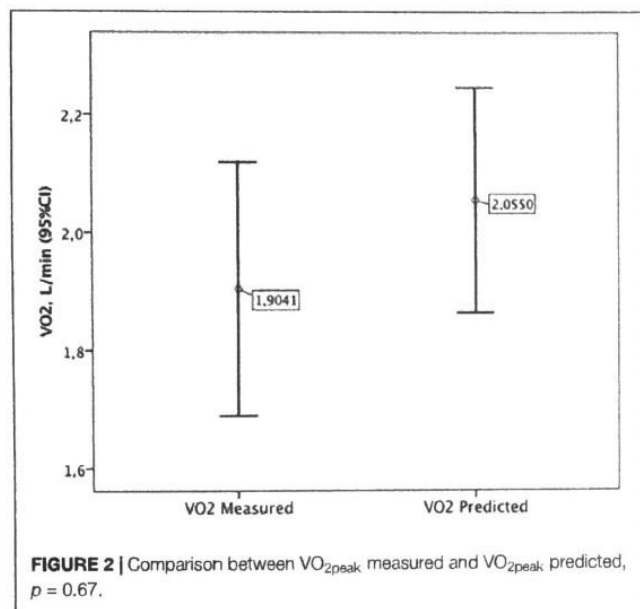
The CPET is considered a gold standard assessment for exercise capacity, regardless of whether it is performed on a treadmill or a cycle ergometer (American Thoracic Society, 2003), but it is known that VO<sub>2peak</sub> is higher on a treadmill (Maffei et al., 1994).

As expected weight and gender were included in the VO<sub>2peak</sub> prediction equation. It is known that the absolute peak oxygen

**TABLE 3** | Variables at the peak of the modified shuttle test in both groups.

Variables	Equation group N = 68	Validation group N = 29	P
DW, m (%pred)	760 ± 209 (80 ± 14)	731 ± 180 (77 ± 15)	0.51
HR <sub>peak</sub> , bpm (%pred)	185 ± 14 (92 ± 8)	187 ± 11 (93 ± 6)	0.51
VO <sub>2peak</sub> , L/min	1.9 ± 0.6	1.9 ± 0.5	0.92
VCO <sub>2peak</sub> , L/min	2.0 ± 0.8	2.0 ± 0.7	0.94
RER <sub>peak</sub>	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.86
VE <sub>peak</sub> , L/min	45.4 ± 14.5	47.0 ± 16.4	0.66
VE/VO <sub>2peak</sub>	23.6 ± 3.0	23.8 ± 2.2	0.82
VE/VCO <sub>2peak</sub>	22.9 ± 3.2	23.2 ± 2.8	0.73
SpO <sub>2peak</sub> , %	90 ± 5	91 ± 5	0.60
Desaturation, %*	-6 (-10 to -2)	-5 (-10 to -2)	0.98
Borg dyspnea*	4 (3 to 5.5)	3 (3 to 5)	0.57
Borg lower limb*	4 (3 to 6)	3.5 (2 to 6)	0.67

DW, distance walked at MST; HR, heart rate; VO<sub>2peak</sub>, peak oxygen uptake; VCO<sub>2peak</sub>, carbon dioxide production; RER, respiratory exchange ratio; VE, minute ventilation; \*median (IQ 25–75%).



uptake is related to a child's growth (Vinet et al., 2003). Usually, the VO<sub>2peak</sub> is 20% higher in children than in adults (Williams et al., 1985). This is because children have higher capillary and mitochondrial density, and oxidative enzyme activity than do adults (Williams et al., 1985; Rowland et al., 2000; Armstrong and Barker, 2009). Gender also influences the VO<sub>2peak</sub> (Rowland et al., 2000). Girls have usually lower VO<sub>2peak</sub> levels compared to boys, at least for the onset of puberty (Armstrong and Welsman, 1994). Oxygen uptake is related to the stroke volume of the heart, which is greater in boys, justifying the gender differences (Willmore et al., 2008). Additionally, boys have a higher percentage of free-fat mass (especially after puberty) compared to girls, which further increases their oxygen uptake during maximal exercise (Rowland et al., 2000; Vinet et al., 2003).

In same way, the distance walked was included in the final model of VO<sub>2peak</sub> equation. Because of the incremental increase of the walking speed every minute of MST, the distance walked is related to the intensity of the exercise, and hence, the oxygen uptake. This is in agreement with previous studies in adults (Léger et al., 1988; Larsen et al., 2002; Weisgerber et al., 2009; Ross et al., 2010) that also included the distance walked to predict VO<sub>2peak</sub>. However, in these studies this variable explained less than 50% of the VO<sub>2peak</sub>, while in the current study DW, gender and weight explained 87%. This can be justified because these independent variables are proportional related to the oxygen uptake.

This is the first study to determine an equation for prediction of VO<sub>2peak</sub> based on the MST in children and adolescents with asthma. The results in the cross-validation asthmatic patients revealed a high correlation between the predicted and obtained VO<sub>2peak</sub>, with small bias between them -0.15 L/min. In addition, although there was a wide limit of agreement, greater than 0.5 L/min (~25% of VO<sub>2peak</sub>), it is similar to the results of Ahmaidi et al. (1993) who observed similar variability (~25% of VO<sub>2peak</sub>) between VO<sub>2peak</sub> measured and predicted in a study of patients with adolescents with asthma.

In practical terms, our proposed equation to estimate VO<sub>2peak</sub> in children and adolescents from 6 to 18 years with asthma presented psychometric characteristics similar than other equations in adolescent and adult patients with asthma. The MST seems to be an appropriate test to evaluate pediatric patients, because it is performed at a wide range of speeds, and this avoids floor or ceiling effects (Saglam et al., 2016).

The limitation of this study includes the small number of patients with severe asthma (GINA step 5), which reduced the external validity for the equation in this subgroup of patients. The CPET was not properly performed in all participants, but more than 80% of them performed it. There was not included a control group of healthy participants, and whether differences exist between healthy and asthmatic youth cannot be determined. However, considering that equations for this specific group was not available until now, the inclusion of only asthmatic still relevant to determine an equation for pulmonary chronic conditions.

## CONCLUSION

The developed equation indicated high correlation and low bias in the prediction VO<sub>2peak</sub> based in the MST in pediatric patients with asthma. Therefore, this test can be a useful alternative to assess VO<sub>2peak</sub> in clinical settings.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

FL had substantial contributions to the study including: conceptualization/design; supervision/oversight; funding acquisition; formal analysis; drafting significant parts of the work. MR and RS had substantial contributions to the study

including: methodology, investigation, data curation. RR-D, GW, and DS had substantial contributions to the study including: critically revising it so as to contribute to the interpretation. MvB, HH, SDC, and TT had substantial contributions to the study including: analysis and interpretation of research data drafting significant parts of the work or critically revising.

## REFERENCES

- Ahmaidi, S. B., Varray, A. L., Savy-Pacaux, A. M., and Prefaut, C. G. (1993). Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatic subjects during aerobic training. *Chest* 103, 1135–1141. doi: 10.1378/chest.103.4.1135
- American Thoracic Society (2003). American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167, 211–277. doi: 10.1164/rccm.167.2.211
- Armstrong, N., and Barker, A. R. (2009). Oxygen uptake kinetics in children and adolescents: a review. *Pediatr. Exerc. Sci.* 21, 130–147. doi: 10.1123/pes.21.2.130
- Armstrong, N., and Welsman, J. R. (1994). Assessment and interpretation of aerobic fitness in children and adolescents. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 22, 435–476. doi: 10.1249/00003677-199401000-00016
- Boddy, L. M., Murphy, M. H., Cunningham, C., Breslin, G., Fowweather, L., Gobbi, R., et al. (2014). Physical activity, cardiorespiratory fitness, and clustered cardiometabolic risk in 10- to 12-year-old school children: the REACH Y6 study. *Am. J. Hum. Biol.* 26, 446–451. doi: 10.1002/ajhb.22537
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 14, 377–381. doi: 10.1249/00005768-198205000-00012
- Bradley, J., Howard, J., Wallace, E., and Elborn, S. (1999). Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Thorax* 54, 437–439. doi: 10.1136/thx.54.5.437
- Burns, R. D., Brusseau, T. A., Fang, Y., Fu, Y., and Hannon, J. C. (2016). Waist-to-Height ratio, aerobic fitness, and cardiometabolic risk in hispanic children from low-income U.S. Schools. *Pediatr. Exerc. Sci.* 28, 388–396. doi: 10.1123/pes.2016-0016
- Global Initiative for Asthma [GINA] (2014). Available at: www.ginasthma.org
- Godfrey, S., Davies, C. T., and Wozniak, E. (1971). Cardio-respiratory response to exercise in normal children. *Clin. Sci.* 40, 419–431. doi: 10.1042/cs0400419
- Hallal, P. C., Victora, C. G., Azevedo, M. R., and Wells, J. C. (2006). Adolescent physical activity and health: a systematic review. *Sports Med.* 36, 1019–1030. doi: 10.2165/00007256-200636120-00003
- Kautza, B. C., Castello, G., and Sothmann, M. S. (2004). Validation of MedGraphics' VO2000 portable metabolic analyzer and a modified pneumotachometer. *Med. Sci. Sports Exerc.* 36:2222. doi: 10.1249/00005768-200405001-01063
- Lanza, F. C., Zagatto Edo, P., Silva, J. C., Selman, J. P., Imperatori, T. B., Zanatta, D. J., et al. (2015). Reference equation for the incremental shuttle walk test in children and adolescents. *J. Pediatr.* 167, 1057–1061. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.068
- Larsen, G. E., George, J. D., Alexander, J. L., Fellingham, G. W., Aldana, S. G., and Parcell, A. C. (2002). Prediction of maximum oxygen consumption from walking, jogging, or running. *Res. Q. Exerc. Sport* 73, 66–72. doi: 10.1080/02701367.2002.10608993
- Léger, L. A., Mercier, D., Gadoury, C., and Lambert, J. (1988). The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J. Sports Sci.* 6, 93–101. doi: 10.1080/02640418808729800
- Liu, A. H., Zeiger, R. S., Sorkness, C. A., Mahr, T., Ostrom, N., Burgess, S., et al. (2007). Development and cross-sectional validation of the childhood asthma control test. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119, 817–825. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.662
- Maffeis, C., Schena, F., Zaffanello, M., Zoccante, L., Schutz, Y., and Pinelli, L. (1994). Maximal aerobic power during running and cycling in obese and non-obese children. *Acta Paediatr.* 83, 113–116. doi: 10.1111/j.1651-2227.1994.tb12965.x
- Mayorga-Vega, D., Aguilar-Soto, P., and Viciano, J. (2015). Criterion-related validity of the 20-m shuttle run test for estimating cardiorespiratory fitness: a meta-analysis. *J. Sports Sci. Med.* 14, 536–547.
- Noonan, V., and Dean, E. (2000). Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. *Phys. Ther.* 80, 782–807.
- Polgar, G., and Promadhat, V. (1971). *Pulmonary Function Testing in Children: Techniques and Standards*. Philadelphia, PA: Saunders.
- Ross, R. M., Murthy, J. N., Wollak, I. D., and Jackson, A. S. (2010). The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. *BMC Pulm. Med.* 10:31. doi: 10.1186/1471-2466-10-31
- Rowland, T., Goff, D., Martel, L., and Ferrone, L. (2000). Influence of cardiac functional capacity on gender differences in maximal oxygen uptake in children. *Chest* 117, 629–635. doi: 10.1378/chest.117.3.629
- Saglam, M., Vardar-Yagli, N., Savci, S., Inal-Ince, D., Aribas, Z., Bosnak-Guclu, M., et al. (2016). Six minute walk test versus incremental shuttle walk test in cystic fibrosis. *Pediatr. Int.* 58, 887–893. doi: 10.1111/ped.12919
- Singh, S. J., Morgan, M. D., Scott, S., Walters, D., and Hardman, A. E. (1992). Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 47, 1019–1024. doi: 10.1136/thx.47.12.1019
- Singh, S. J., Puhan, M. A., Andrianopoulos, V., Hernandez, N. A., Mitchell, K. E., Hill, C. J., et al. (2014). An official systematic review of the European Respiratory Society/American thoracic society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 44, 1447–1478. doi: 10.1183/09031936.00150414
- Vinet, A., Mandigout, S., Nottin, S., Nguyen, L., Lecoq, A. M., Courteix, D., et al. (2003). Influence of body composition, hemoglobin concentration, and cardiac size and function of gender differences in maximal oxygen uptake in prepubertal children. *Chest* 124, 1494–1499. doi: 10.1378/chest.124.4.1494
- Wanger, J., Clausen, J. L., Coates, A., Pedersen, O. F., Brusasco, V., and Burgos, F. (2005). ATS/ERS task force. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 26, 511–522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005
- Weisgerber, M., Danduran, M., Meurer, J., Hartmann, K., Berger, S., and Flores, G. (2009). Evaluation of Cooper 12-minute walk/run test as a marker of cardiorespiratory fitness in young urban children with persistent asthma. *Clin. J. Sport Med.* 19, 300–305. doi: 10.1097/JSM.0b013e3181b2077a
- Williams, C. A., Carter, H., Jones, A. M., and Doust, J. H. (1985). Oxygen uptake kinetics during treadmill running in boys and men. *J. Appl. Physiol.* 90, 1700–1706. doi: 10.1152/jap.1985.90.5.1700
- Willmore, J. H., Costill, D. L., and Kenney, W. L. (2008). *Physiology of Sport and Exercise*. Champaign, IL: Human Kinetics, 24–45.

## FUNDING

This study was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP) (Grant No. 2014/12040-0) and (Grant No.2018/13654-9). RS was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP) (Grant No. 2016/17553-0).

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Lanza, Reinberg, Ritti-Dias, Scalco, Wandalsen, Sole, van Brussel, Hulzebos, Dal Corso and Takken. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



## ORIGINAL ARTICLE

## Patients with asthma have reduced functional capacity and sedentary behavior<sup>☆</sup>

Mariana Mazzuca Reimberg<sup>a</sup>, Jessyca Rodrigues Selman Pachi<sup>a</sup>,  
Rebeca Souza Scalco<sup>a</sup>, Andrey Jorge Serra<sup>b,c</sup>, Leandro Fernandes<sup>d</sup>,  
Fabiano Politti<sup>a</sup>, Gustavo Falbo Wandalsen<sup>e</sup>, Dirceu Solé<sup>e</sup>, Simone Dal Corso<sup>a</sup>,  
Fernanda Cordoba Lanza<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Nove de Julho, Programa de Pós-graduação em Ciências da Reabilitação, São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Departamento de Cardiologia, São Paulo, SP, Brazil

<sup>c</sup> Universidade Nove de Julho, Programa de Pós-graduação em Biofotônica Aplicada à Ciência da Saúde, São Paulo, SP, Brazil

<sup>d</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Programa de Pós-graduação em Psicobiologia, São Paulo, SP, Brazil

<sup>e</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, São Paulo, SP, Brazil

Received 8 May 2018; accepted 3 July 2018

## KEYWORDS

Asthma;  
Functional capacity;  
Number of steps;  
Muscle strength;  
Inflammatory profile

## Abstract

**Objective:** The modified shuttle test (MST) is a field test that evaluates functional capacity. It is easy to perform, and avoids ceiling effect, however, MST was not used in pediatric asthmatic patients. Thus, the aim was to evaluate functional capacity by MST, additionally to perform a multidimensional assessment as physical activity in daily life, muscle strength, and cytokine levels in children and adolescents with asthma, and to correlate these variables.

**Method:** This cross-sectional study included volunteers aged between 6 and 18 years who were divided into two groups: asthma group ( $n=43$ ) that received regular treatment and control group ( $n=24$ ). Functional capacity was evaluated by distance walked during the MST; physical activity in daily life was evaluated using an accelerometer by the number of steps. Quadriceps femoris strength was evaluated by load cell.

**Results:** Distance walked was lower for the asthma group (790 m [222 m]) when compared with the control group (950 m [240 m];  $p=0.007$ ); however, the number of steps was similar between the two groups (asthma group: 7743 [3075]; control group: 7181 [3040];  $p=0.41$ ), and both groups were classified as sedentary behavior. There was no difference in muscle strength. Tumor necrosis factor- $\alpha$  differed, but interleukin levels were similar between groups. Quadriceps strength was correlated to distance walked ( $r=0.62$ ;  $p<0.001$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  to the number of steps taken ( $r=-0.54$ ,  $p=0.005$ ).

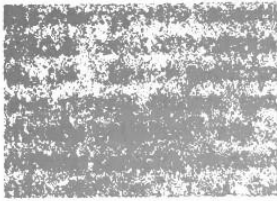
<sup>☆</sup> Please cite this article as: Reimberg MM, Pachi JP, Scalco RS, Serra AJ, Fernandes L, Politti F, et al. Patients with asthma have reduced functional capacity and sedentary behavior. J Pediatr (Rio J). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.07.011>

\* Corresponding author.

E-mail: lanzafe@gmail.com (F.C. Lanza).

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.07.011>

0021-7557/© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



### PALAVRAS-CHAVE

Asma;  
Capacidade funcional;  
Número de passos;  
Força muscular;  
Perfil inflamatório

**Conclusion:** Children and adolescents undergoing regular asthma treatment showed reduced functional capacity and sedentary behavior. The lower the quadriceps strength, the shorter the distance walked; the higher the tumor necrosis factor- $\alpha$  levels, the lower their daily physical activity levels.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pacientes com asma apresentam redução da capacidade funcional e comportamento sedentário

### Resumo

**Objetivo:** O shuttle teste modificado é um teste clínico de campo que avalia a capacidade funcional. É de fácil execução e evita o efeito teto, entretanto, não foi usado na população infantil com asma. Assim, o objetivo era avaliar a capacidade funcional pelo shuttle teste, adicionalmente, realizar avaliação multidimensional através da atividade física na vida cotidiana, a força muscular e os níveis de citocina em crianças e adolescentes com asma, a fim de correlacionar essas variáveis.

**Método:** Este estudo transversal incluiu voluntários entre 6 a 18 anos, os quais foram divididos em dois grupos: o grupo com asma ( $n=43$ ), que recebeu tratamento regular, e o grupo de controle ( $n=24$ ). A capacidade funcional foi avaliada pela distância percorrida durante o Teste Shuttle Modificado, ao passo que a atividade física na vida cotidiana foi avaliada utilizando um acelerômetro pelo número de passos. A força muscular do quadríceps femoral foi avaliada por uma célula de carga.

**Resultados:** A distância percorrida foi menor no grupo com asma (790 m [222 m]) em comparação ao grupo de controle (950 m [240 m]);  $p=0,007$ ), contudo o número de passos foi semelhante nos dois grupos (grupo com asma: 7.743 [3.075]; grupo de controle: 7.181 [3.040];  $p=0,41$ ), e ambos os grupos foram classificados como sedentários. Não houve diferença na avaliação da força muscular. O fator de necrose tumoral- $\alpha$  apresentou divergências, porém os níveis de interleucina foram semelhantes entre os grupos. A força muscular do quadríceps foi correlacionada à distância percorrida ( $r=0,62$ ;  $p<0,001$ ), e o fator de necrose tumoral- $\alpha$ , ao número de passos dados ( $r=-0,54$ ,  $p=0,005$ ).

**Conclusão:** Crianças e adolescentes recebendo tratamento regular de asma apresentaram redução da capacidade funcional e comportamento sedentário. Quanto menor a força muscular do quadríceps, menor a distância percorrida; quanto maior os níveis de fator de necrose tumoral- $\alpha$ , menor seus níveis diários de atividade física.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

The primary characteristic of asthma is chronic inflammation of the lungs. In asthmatic patients, increased airway resistance and lung elastic recoil increase ventilation demand and exertional dyspnea, which can potentially cause exercise intolerance.<sup>1,2</sup> However, some studies have shown no difference in exercise capacity, based on oxygen uptake, between asthma patients and their healthy peers, which has been justified by nutritional adequacy,<sup>3</sup> maintenance of daily activities, condition of treatment,<sup>4,5</sup> and severity of the disease.<sup>6</sup> However, other studies have shown reduced aerobic capacity not only among children with uncontrolled asthma<sup>7,8</sup> but also among children undergoing regular treatment who exhibit controlled symptoms.<sup>9</sup>

The evaluation of functional capacity is of great interest because it is representative of the ability to perform physical activities that are part of daily life. In this context, the modified shuttle test (MST)<sup>10</sup> is appropriate for evaluating pediatric patients, because it is performed

at a wide range of speeds, which prevents floor or ceiling effects.<sup>11</sup> Although functional capacity among asthma patients has been evaluated in previous research, the MST has rarely been used. Ahmadi et al.<sup>12</sup> performed a shuttle run test among asthmatic children, which requires a higher initial speed (8.0 km/h), creating performance difficulty for severely affected patients. In contrast, Augusto et al.<sup>13</sup> used an incremental shuttle test with similar speeds as the MST, although it is a shorter test which may result in a ceiling effect. Finally, Gomes et al.<sup>14</sup> used the MST but did not allow volunteers to run. These studies prompted the research question: "Based on the MST, what is the functional capacity status of children with asthma who are undergoing regular treatment?"

Pulmonary chronic disease is also associated with reduced physical activity in daily life (PADL),<sup>15,16</sup> reduced muscle strength,<sup>17</sup> and worse inflammatory profile.<sup>18</sup> However, to the best of the authors' knowledge, a multidimensional assessment that includes evaluations of functional capacity, PADL, muscle strength, and

## Asthma, functional capacity, and shuttle test

inflammatory profile has not been performed among children and adolescents with asthma undergoing regular treatment. Thus, two research questions were proposed for this study: "Does chronic disease reduce the physical activities of asthmatic patients?" and "Are there associations among functional capacity, physical activity, muscle strength, and serum cytokines?". Thus, the aim of this study was to evaluate the functional capacity, physical activity in the daily life, muscle strength, and inflammatory profile in asthmatic children and adolescents who were undergoing regular monitoring for the disease. Moreover, the authors also attempted to examine the correlation of peripheral muscle strength, cytokines, PADL, and functional capacity.

### Patients and methods

#### Participants

This cross-sectional study enrolled subjects aged 6–18 years. Study subjects were divided into an asthma group (AG) and a control group (CG). AG subjects were recruited from a tertiary referral center of a pediatric department. The inclusion criteria were: subjects who had been diagnosed with asthma at least 6 months previously (Global Initiative for Asthma [GINA] steps 1–5)<sup>19</sup> and who were regularly using controller medication for at least the previous 3 months. Those with irregular or no use of controller asthma medication and any exacerbation in the previous 4 weeks were excluded. The CG was matched by age and sex to the AG; the CG comprised the children of the employees of the University. The subjects were excluded of the CG if they had chronic disease or acute pulmonary disease in the previous 4 weeks, showed abnormalities in the lung function test (<80% of the predicted value). Subjects were enrolled in the study after their legal guardians had read, agreed to, and signed the informed consent form and after the subject himself/herself signed the informed assent form. The current study was approved by the Ethical Committee under No. 738192/2014.

#### Study design and protocol

This study was performed at the pulmonary rehabilitation laboratory. The protocol involved 2 days of evaluation. On the first day, the following procedures were conducted: serum cytokine sample, asthma control questionnaire, spirometry (pre- and post-bronchodilator), and the modified shuttle test (MST). On the second day, peripheral muscle strength was measured. On that day, the subjects received the accelerometer, which was returned after 7 days.

This study was conducted from April 2014 to November 2015.

#### Asthma control questionnaire

The Asthma Control Test (ACT) is a questionnaire for assessing asthma control based on patient perspective; the ACT is used for subjects >12 years of age, while the children ACT (C-ACT) is used for children aged 4–11 years.<sup>20</sup> The ACT assesses activity limitation, shortness of breath,

and nighttime symptoms over the previous 4 weeks. The answer options range from 1 (worst) to 5 (best). The highest possible score was 25 for the ACT and 27 for the C-ACT. Asthma is considered to be controlled when the score is over 20, partially controlled when the score is between 16 and 19, and uncontrolled when the score is  $\leq 15$ .<sup>20</sup>

#### Cytokines evaluation

Interleukins (IL) 4, 5, 10, 13, and 17, as well as  $\text{TNF}\alpha$ , were analyzed and evaluated using MILLIPLEX<sup>®</sup> MAP (#MMHMAG-44K, Merck Millipore Corporation, Darmstadt, Germany). The data were interpreted using XPONENT<sup>®</sup> software (Luminex, IL, USA), and the samples were expressed as pg/mL.

#### Lung function

Spirometry was performed using the ULTIMA CPX equipment (MedGraphics Corporation<sup>®</sup>, MN, USA). The technical procedure, acceptance criteria, and reproducibility were according to the ATS/ERS statement.<sup>21</sup> The AG subjects repeated the test after bronchodilation (salbutamol 400  $\mu\text{g}$ ). The forced vital capacity (FVC), expiratory forced volume at 1st second ( $\text{FEV}_1$ ),  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ , and forced expiratory flow at 25–75% of the FVC ( $\text{FEF}_{25-75}$ ) were recorded.<sup>22</sup>

#### MST

The MST was performed in a 10-m-long corridor according to the original description.<sup>10</sup> This is an externally cadenced test, dictated by an audible signal wherein the speed increases every minute ranging from 1.79 to 10.2 km/h. There are 15 levels in this test and the volunteer could walk/run during the test. The test finished when the subject was unable to reach the extremities two consecutive times, if he/she needed to stop because of fatigue or breathlessness, or if the  $\text{SpO}_2$  dropped below 82%.<sup>23</sup> The test was performed twice in the same day, with a 30-min interval. Heart rate (HR) and  $\text{SpO}_2$  were continuously evaluated. Blood pressure (BP), modified Borg lower limb fatigue, and modified Borg dyspnea were evaluated at the beginning and at the end of the test.<sup>24</sup> The MST was performed after 400  $\mu\text{g}$  of bronchodilator, for AG, to achieve the best performance and avoid bronchospasm induced by exercise. The distance walked (DW) of the best test (longest distance covered) was the outcome of the MST and was expressed in meters and as percentage of the predicted value.<sup>25</sup>

All subjects performed the MST connected to a system for gas exchange analyses ( $\text{VO}_{2000}$ ; MedGraphics Corporation<sup>®</sup>, St. Paul, USA). The  $\text{VO}_2$ , pulmonary carbon dioxide production ( $\text{VCO}_2$ ), minute ventilation (VE), and  $\text{VE}/\text{MVV}$  (minute ventilation to maximal voluntary ventilation) were measured.

#### Peripheral muscle strength

The maximum isometric voluntary contraction (MIVC) of the quadriceps femoris muscle was measured with the subjects seated on a leg extension machine (Carci<sup>®</sup>, São Paulo, Brazil) with load cell (EMG System model EMG800C, São José dos



Table 1 Characteristics of the groups.

	Control group (n=24)	Asthma group (n=43)	p
Age, years old	11 (3)	10 (3)	0.49
Weight, kg	41.3 (15.5)	41.9 (12.9)	0.84
Height, cm	145.0 (17.3)	144.8 (15.5)	0.95
FVC, L [%pred]	2.6 (0.8) [106.6 (13.1)]	2.6 ± 0.8 [107.0 (11.0)]	0.97
FEV <sub>1</sub> , L [%pred]	2.2 ± 0.7 [99.3 (13.3)]	2.2 ± 0.7 [102.1 (14.6)]	0.88
FEV <sub>1</sub> /FVC	87.1 (6.6)	87.5 (7.6)	0.90
FEF <sub>25-75%</sub> , L [%pred]	2.4 ± 0.8 [108.1 (29.8)]	2.7 ± 1.1 [121.3 (36.9)]	0.42
GINA step <sup>a</sup>	-	3 (2-4)	
C-ACT (n=23) <sup>a</sup>	-	20 (17-22)	
ACT (n=20) <sup>a</sup>	-	20 (16-22)	

The data is represented as mean (SD).

<sup>a</sup> Median (25-75%).

FVC, forced vital capacity; L, liters; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the first second of FVC; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow at 25-75% of FVC; C-ACT, asthma control test under 11 years old; ACT, asthma control test over 12 years old.

Campos, Brazil). The MIVC of the biceps brachii muscle was performed with the subjects seated on a chair. Three tests were performed for each muscle for 5 s each, with a 1-min rest interval between consecutive measurements.<sup>26</sup> The outcome was the greatest contraction value of quadriceps femoris and biceps brachii. The time of isometric endurance test was registered until 10% of drop off 60% of MIVC. The outcome was endurance time.

#### Physical activity in daily life

The subjects were monitored using an accelerometer (Acti-Graph, GT3X, FL, USA) through seven consecutive days. Subjects were considered as successfully monitored when they used the accelerometer for at least 4 days for more than 12 h/day.<sup>27</sup> The outcomes were the number of steps per day (sedentary lifestyle was defined as <11,500 steps/day),<sup>27,28</sup> the time spent in sedentary/light physical activity (SLPA) was defined as 0-2295 steps/day; and the time spent in moderate/vigorous physical activity (MVPA) defined as counts >2296 steps/day.<sup>27</sup>

#### Data analyses

The sample size was calculated based on the DW at the MST and quadriceps muscle strength in a pilot study. The effect size for DW between groups was 0.89, with  $\alpha=0.05$ , power of 80%, and  $n=21$  per group. The effect size for quadriceps muscle strength was 1.5, with  $\alpha=0.05$ , power of 80%, and  $n=8$  per group. A moderate ( $r=0.6$ ) correlation was observed between muscle strength and functional capacity, with  $\alpha=0.05$ , power of 80%, and  $v=19$  per group.

The data normality was analyzed using the Shapiro-Wilk test. Parametric data were presented as mean (SD) values, while nonparametric data were presented as median and interquartile (IQR 25-75%) ranges. To compare the AG and the CG, unpaired  $t$  test or Mann-Whitney was used. The AG was stratified according to the GINA<sup>19</sup> steps as follows: intermittent/persistent asthma (GINA 1, 2, 3) or moderate/severe asthma (GINA 4 and 5). Analysis of variance (ANOVA) was performed with the Bonferroni test as a *post*

*hoc* test to evaluate the differences in the severities of AG and CG. Pearson or Spearman correlation tests were used to correlate functional capacity, muscle strength, PADL, and inflammatory profile. The chi-square test was performed for desaturation during the exercise tests between the groups. SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0., NY, USA) was the statistical software used in the study. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

#### Results

Sixty-seven subjects with asthma were enrolled in this study. Of these, 12 dropped out of the study, 11 were excluded because they were physically active, and one was excluded because of an associated heart disease. Forty-three asthmatic subjects completed the protocol. For the control group (CG), 37 volunteers were invited to participate and 24 completed the study; 12 dropped out, and one was excluded because of failure to complete the tests. In the asthma group (AG), 20 (46%) volunteers were girls, while in the CG, 14 (58%) subjects were girls. Table 1 presents the characteristics of the groups.

In 37 (86%) subjects in the AG, the disease was controlled or partially controlled (ACT or C-ACT >16), and daily medications were as following: eight (19%) subjects were taking low doses of inhaled corticosteroids (ICS); 21 (49%) subjects were taking medium doses of ICS; seven (16%) subjects were taking high doses of ICS; and seven (16%) subjects underwent SABA. Additionally, 26 (60%) subjects were classified as GINA steps 1, 2 (mild asthma: low dose of ICS and leukotriene receptor antagonists or chromones), and 3 (moderate asthma: low dose of ICS/LABA), and 17 (40%) were classified as GINA steps 4 and 5 (severe asthma: high dose of ICS/LABA).

Functional capacity, evaluated based on the distance walked (DW), and SpO<sub>2</sub> in the AG were lower than that in the CG (Table 2). There were no differences in VO<sub>2</sub> peak, VCO<sub>2</sub> peak, VE, and DW according to asthma severity ( $p > 0.05$ , Fig. 1).

There were no differences in biceps ( $9.7 \pm 3.6$  kg vs.  $8.8 \pm 2.0$  kg,  $p=0.30$ ) and quadriceps ( $41.2 \pm 30.7$  kg vs.  $39.9 \pm 21.2$  kg,  $p=0.28$ ) muscle strength between the AG

## Asthma, functional capacity, and shuttle test

Table 2 Variables at the peak of modified shuttle test (MST).

	Control group (n=24)	Asthma group (n=43)	p
Walk distance, m [% predicted]	950 (240) [100 (16)]	790 (222) [82 (14)]	0.007
HR, bpm [% predicted]	192 (8) [96 (4)]	187 (12) [93 (6)]	0.10
SpO <sub>2</sub> , %	93 (5)	90 (6)	0.03
Desaturation, %	-3.6 (5)	-7.2 (5)	0.01
Borg dyspnea <sup>a</sup>	4 (2-7.5)	4 (2-7)	0.92
Borg lower limbs <sup>a</sup>	4 (2-7.5)	4 (2-7)	0.81
PAS, mmHg	135 (18)	134 (11)	0.66
PAD, mmHg	76 (7)	80 (8)	0.02
VO <sub>2</sub> , mL/kg	46 (13)	47 (11)	0.65
VCO <sub>2</sub> , mL/kg	52 (14)	49 (14)	0.55
R	1.1 (0.1)	1.0 (0.1)	0.01
VE, L	43 (15)	46 (15)	0.56
VE/MVV, %	51 (13)	51 (11)	0.87

The data is represented as mean (SD).

<sup>a</sup> Median (25-75%).

HR, heart rate; bpm, beats per minute; SpO<sub>2</sub>, oxygen pulse saturation; PAS, systolic blood pressure; PAD, diastolic blood pressure; VO<sub>2</sub>, oxygen uptake; VCO<sub>2</sub>, carbon dioxide production; R, respiratory coefficient, VE, minute ventilation, MVV, maximal voluntary ventilation.

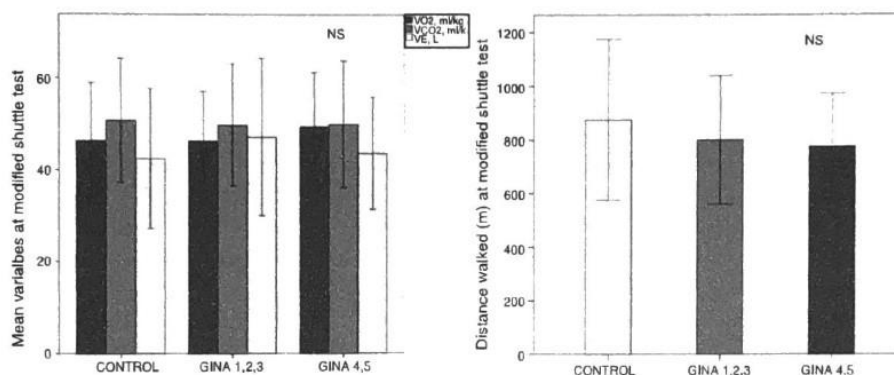


Figure 1 Comparison of variables at the peak of modified shuttle test between control and asthma group according to severity (GINA steps 1, 2, 3 and GINA steps 4, 5). NS: non-significant.

and CG, respectively, and asthma severity did not influence these variables (data not shown). The 36 subjects of the AG and 23 subjects of the CG correctly used the accelerometer, and the number of steps per day was similar between groups (CG: 7181 [3040] steps vs. AG: 7743 [3075] steps,  $p=0.41$ ). Except for two subjects in the AG, all subjects performed the minimal number of steps per day to be considered to have an active daily life. The number of steps taken by subjects with severe asthma (GINA steps 4 and 5) did not differ from that taken by subjects with less severe asthma (GINA steps 1, 2, and 3) or those in the CG ( $p=0.37$ ; Fig. 2A).

Blood samples could not be collected from 13 subjects in the AG and seven subjects in the CG. Except for tumor necrosis factor- $\alpha$  levels, no other cytokine levels were different between groups (data not shown). The TNF $\alpha$  for AG was 4.5 (3.3-7.0) pg/mL vs. 3.2 (2.3-3.7) pg/mL for CG ( $p=0.007$ ). The more severe asthmatic subjects (GINA steps 4 and 5) had higher levels of TNF $\alpha$  compared to the CG subjects ( $p=0.02$ ; Fig. 2B).

There was a significant correlation between the quadriceps muscle strength and the DW ( $r=0.62$ ,  $p<0.001$ ) and between the PADL and TNF $\alpha$  level ( $r=-0.54$ ,  $p=0.005$ ) in the AG (Supplementary Material Fig. S1). However, no signif-

icant correlations were observed among quadriceps muscle strength, PADL, and TNF $\alpha$  level.

There were also no differences between DW and muscle strength according to the ACT or C-ACT scores (score  $>20$  and those with a score  $\leq 20$ ; data not shown). The authors did not observe any adverse effects during the performance of the MST.

## Discussion

To the best of the authors' knowledge, this is the first study to perform a global and integrated assessment of the functional capacity, peripheral muscle strength, PADL, and inflammatory profiles of a pediatric population with asthma undergoing regular treatment. Functional capacity was lower in the AG; PADL was similar between subjects with asthma and their healthy peers and both groups did not perform the minimal requirements to be considered active; there was an association between the quadriceps muscle strength and the distance walked, and between the PADL and TNF $\alpha$ .

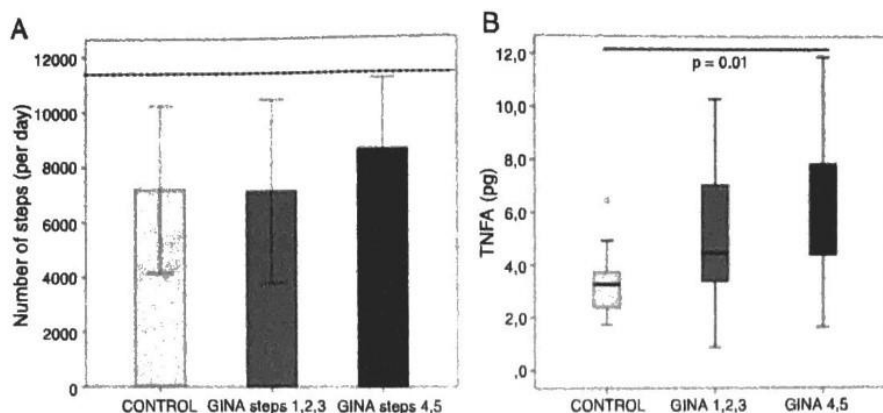


Figure 2 Variables number of steps (A) and TNF $\alpha$  (B) between control and asthma group according to severity (GINA steps 1, 2, 3 and GINA steps 4, 5).

Under the dashed line in (A) corresponds the level to be considered sedentary lifestyle.

The functional capacity assessed by the MST was different between the AG and the CG; 23 (53%) subjects in the AG walked less than 80% of the predicted distance during this test. On average, AG subjects walked 160m less than the CG subjects, which is an important difference because it is greater than the minimal clinically reported difference for DW (20–76 m).<sup>29</sup>

Both groups presented similar Borg and ventilation demand; however, the AG walked shorter distance than the CG. In contrast to these results, Augusto et al.<sup>13</sup> detected no difference in an incremental shuttle walk test of teenagers with asthma compared to a control group, but their volunteers did not run, which may result in a ceiling effect. To the best of the authors' knowledge, no study of asthmatic subjects has used the MST, as described by Bradley et al.,<sup>10</sup> which provides a better evaluation of functional capacity.

Peripheral muscle strength is an important factor influencing physical activity capacity; however, it is rarely studied in children and adolescents with asthma. Villa et al.<sup>17</sup> reported reduced muscle endurance, but not strength, in the quadriceps of children with severe asthma. No differences in muscle strength were observed between groups, despite the fact that the present evaluation was performed using a more detailed evaluation (*i.e.*, load cell assessment). This difference between the studies could be due to differences in regular treatment and the lower asthma severity among the patients in this study compared to Villa et al.'s study.

Interestingly, PADL level in the children and adolescents with asthma did not differ from the CG, and both groups were considered sedentary, because they walked less than 11,500 steps/day.<sup>27,28</sup> A sedentary lifestyle was assumed for the AG due to exercise restrictions imposed by the disease.<sup>30</sup> Normal PADL was reported in eutrophic asthmatic subjects<sup>31</sup>; however, different results have been reported previously.<sup>16</sup> For PADL measurements (*i.e.*, questionnaires or objective evaluation using an accelerometer), the severity of the disease and the regular treatment can all influence results.

The association between DW and quadriceps muscle strength for asthma patients was also observed. This was an expected correlation. Skeletal muscle dysfunction has

been suggested as a factor contributing to reduce exercise tolerance in patients with cystic fibrosis<sup>32,33</sup> caused by systemic inflammation, oxidative stress, and inactivity.<sup>34</sup> Additionally, skeletal muscle weakness has been associated with the functional capacity of patients with chronic diseases, such as cystic fibrosis<sup>35</sup> and COPD.<sup>36</sup> Another correlation observed was between the PADL and TNF $\alpha$ : the higher the inflammatory level, the lower the NS walked per day. Al-Sahir et al. proposed a correlation between TNF $\alpha$  and physical activity among COPD patients that was similar to our results among pediatric patients.<sup>37</sup> Although these correlations could be theoretically expected, to the best of the authors' knowledge, it has been demonstrated for the first time, here, among a pediatric population with asthma.

A limitation of this study was that the number of subjects classified as GINA steps 4 and 5 was lower than that for those classified as GINA steps 1, 2, and 3. This smaller number reflects the expected distribution of asthma severity. Additionally, it was not possible to evaluate PADL in all subjects due to equipment evaluability; however, most subjects were able to perform this evaluation.

The practical applications of these results are the better understanding of low exercise capacities and sedentary behavior among asthmatic patients undergoing regular treatment, which can provide better guidance for treatment and exercise prescriptions during pulmonary rehabilitation.

In conclusion, this multidimensional assessment of children and adolescents with asthma undergoing regular treatment revealed reduced functional capacity among the study population and sedentary behavior. Additionally, subjects with lower quadriceps muscle strength had lower functional capacity, and the most sedentary asthmatic subjects presented higher TNF $\alpha$  levels.

## Funding

This study was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP), grant no. 2014/12040-0. RSS was supported by São Paulo Research Foundation (FAPESP), grant no. 2016/17553-0.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Appendix A. Supplementary data

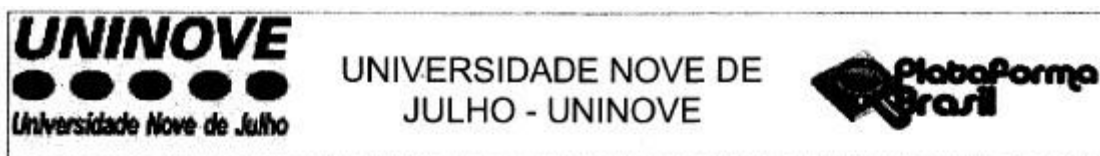
Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.jpmed.2018.07.011.

## References

1. Vogiatzis I, Zakynthinos G, Andrianopoulos V. Mechanisms of physical activity limitation in chronic lung diseases. *Pulm Med*. 2012;2012:63476.
2. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiological mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:109–15.
3. Boas SR, Danduran MJ, Saini SK. Anaerobic exercise testing in children with asthma. *J Asthma*. 1998;35:481–7.
4. 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;10:1254–60.
5. Welsh L, Roberts RG, Kemp JG. Fitness and physical activity in children with asthma. *Sports Med*. 2004;34:861–70.
6. Pianosi PT, Davis HS. Determinants of physical fitness in children with asthma. *Pediatrics*. 2004;113:e225–9.
7. Vahlkvist S, Inman MD, Pedersen S. Effect of asthma treatment on fitness, daily activity and body composition in children with asthma. *Allergy*. 2010;65:1464–71.
8. Lochte L, Angermann M, Larsson B. Cardiorespiratory fitness of asthmatic children and validation of predicted aerobic capacity. *Clin Respir J*. 2009;3:42–50.
9. Counil FP, Karila C, Varray A, Guillaumont S, Voisin M, Préfaut C. Anaerobic fitness in children with asthma: adaptation to maximal intermittent short exercise. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:198–204.
10. Bradley J, Howard J, Wallace E, Elborn S. Validity of a modified shuttle test in adult cystic fibrosis. *Thorax*. 1999;54:437–9.
11. Saglam M, Vardar-Yagli N, Savci S, Inal-Ince D, Aribas Z, Boshnak-Guclu M, et al. Six minute walk test versus incremental shuttle walk test in cystic fibrosis. *Pediatr Int*. 2016;58:887–93.
12. Ahmadi SB, Varray AL, Savy-Pacaux AM, Préfaut CG. Cardiorespiratory fitness evaluation by the shuttle test in asthmatic subjects during aerobic training. *Chest*. 1993;103:1135–41.
13. Augusto LS, Silva GC, Pinho JF, Aires RD, Lemos VS, Ramalho LF, et al. Vascular function in asthmatic children and adolescents. *Respir Res*. 2017;18:17.
14. Gomes EL, Sampaio LM, Costa IP, Dias FD, Ferneda VS, Silva GA, et al. Analysis of autonomic modulation during maximal and submaximal work rate and functional capacity in asthmatic children. *J Asthma*. 2013;50:613–8.
15. Sousa AW, Cabral AL, Martins MA, Carvalho CR. Daily physical activity in asthmatic children with distinct severities. *J Asthma*. 2014;51:493–7.
16. Cassim R, Koplín JJ, Dharmage SC, Senaratna BC, Lodge CJ, Lowe AJ, et al. The difference in the amount of physical activity performed by children with and without asthma: systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2016;53:882–92.
17. Villa F, Castro AP, Pastorino AC, Santarém JM, Martins MA, Jacob CM, et al. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. *Arch Dis Child*. 2011;96:554–9.
18. Andrade LB, Britto MC, Lucena-Silva N, Gomes RG, Figueroa JN. The efficacy of aerobic training in improving the inflammatory component of asthmatic children. *Randomized trial. Respir Med*. 2014;108:1438–45.
19. Global Initiative for Asthma (GINA). *Gina reports*. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [cited 26.6.18].
20. Liu AH, Zeiger RS, Sorkness CA, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:817–25.
21. American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS). *Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:51–40.
22. Polgar G, Promadhat V. *Pulmonary function testing in children: techniques and standards*. Philadelphia: Saunders; 1971.
23. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44:1447–78.
24. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14:377–81.
25. Lanza Fde C, Zagatto Edo P, Silva JC, Selman JP, Imperatori TB, Zanatta DJ, et al. Reference equation for the incremental shuttle walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2015;167:1057–61.
26. Hermens HJ, Freriks B. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol*. 2000;10:361–74.
27. Adams MA, Johnson WD, Tudor-Locke C. Steps/day translation of the moderate-to-vigorous physical activity guideline for children and adolescents. *Inter J Behav Nutr Phys Activ*. 2013;10:49.
28. Tudor-Locke C, Pangrazi RP, Corbin CB, Rutherford WJ, Vincent SD, Raustorp A, et al. BMI-referenced standards for recommended pedometer-determined steps/day in children. *Prev Med*. 2004;38:857–64.
29. Parreira VF, Janaudis-Ferreira T, Evans RA, Mathur S, Goldstein RS, Brooks D. Measurement properties of the incremental shuttle walk test. A systematic review. *Chest*. 2014;145:1357–69.
30. Visser R, Bruske-Keizer M, van der Palen J, Klok T, Thio BJ. The impact of discussing exercise test results of young asthmatic children on adherence to maintenance medication. *J Asthma*. 2015;52:743–8.
31. van Gent R, van der Ent CK, van Essen-Zandvliet LE, Rovers MM, Kimpen JL, de Meer G, et al. No differences in physical activity in (undiagnosed) asthma and healthy controls. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:1018–23.
32. de Meer K, Gulmans VA, van der Laag J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:748–54.
33. Troosters T, Langer D, Vrijnsen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2009;33:99–106.
34. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Collins CE, Garg ML. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:157–65.
35. Hebestreit H, Kieser S, Rüdiger S, Schenk T, Junge S, Hebestreit A, et al. Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;28:734–9.
36. Nyberg A, Törnberg A, Wadell K. Correlation between limb muscle endurance, strength, and functional capacity in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiother Can*. 2016;68:46–53.
37. Al-Sahir K, Kolsur U, Singh D, Vestbo J. The effect of fatigue and fatigue intensity on exercise tolerance in moderate COPD. *Lung*. 2016;194:889–95.

## 7. Anexos

### ANEXO A – Comitê de ética e pesquisa da UNINOVE (CEP).



#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Capacidade física, função muscular periférica, processo inflamatório e qualidade de vida em crianças e adolescentes com asma antes e após programa de reabilitação pulmonar

**Pesquisador:** FERNANDA DE CORDOBA LANZA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 31907614.4.0000.5511

**Instituição Proponente:** ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 738.192

**Data da Relatoria:** 04/08/2014

#### Apresentação do Projeto:

**Resumo:**

A asma é uma das principais doenças crônicas da infância, que cursa com inflamação das vias aéreas. Associada à essa inflamação está a hiperresponsividade das vias aéreas que ocasiona episódios recorrentes de sibilos, falta de ar, e tosse, particularmente pela noite ou início da manhã. A cronicidade dessa doença gera maior suscetibilidade à redução na tolerância ao exercício devido a limitação pulmonar. As alterações na capacidade funcional, o padrão inflamatório e a força muscular periférica ainda não foi devidamente abordado na população infantil com diagnóstico de asma. **Objetivo:** Avaliar a capacidade física, função muscular periférica, e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes asmáticos e observar essas variáveis após programam de reabilitação pulmonar. Esse projeto consta de duas fases: fase I: estudo transversal no qual será feita a comparação das variáveis do grupo asma com um grupo controle pareado por idade e gênero, e fase II que constará de um ensaio clínico randomizado para determinar os efeitos da reabilitação pulmonar nos voluntários asmáticos. As

**Endereço:** VERGUEIRO nº 235/249

**Bairro:** LIBERDADE

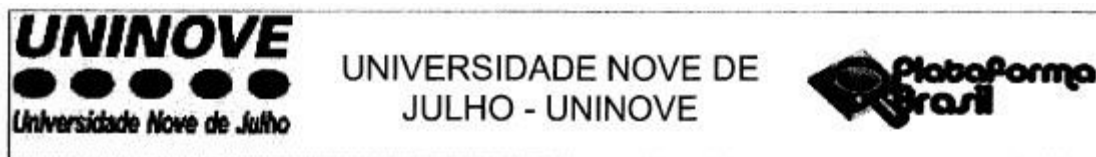
**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**CEP:** 01.504-001

**Telefone:** (11)3385-9197

**E-mail:** comitedeetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 736.192

seguintes avaliações serão feitas na fase I para o grupo asma e controle: questionário de qualidade de vida (PaQLq), capacidade física (teste de exercício cardiopulmonar, shuttle teste, nível de atividade física), regulação autonômica cardiovascular (variabilidade da FC), força de músculo periférico (RM, contração voluntária máxima, eletromiografia), inflamação (TNF alfa, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, PCR). Na fase II, os voluntários do grupo asma serão randomizados em grupo reabilitação e grupo convencional. Grupo reabilitação fará exercício físico aeróbio, e o grupo convencional fará exercícios respiratórios. Serão feitas 2 sessões semanais de 6 minutos, por 8 semanas. Ao término, as mesmas avaliações da fase I serão feitas para comparação entre os grupos. Resultados esperados: espera-se determinar as diferenças de capacidade cardiopulmonar, muscular periférica e inflamatória de crianças e adolescentes asmáticos e identificar os benefícios da reabilitação pulmonar nessa população, como melhora na capacidade funcional, na força muscular e alteração no padrão inflamatório. Assim, termos maior respaldo na identificação dos benefícios do exercício físico na asma.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

3.1. Objetivo primário: Avaliar a capacidade física, função muscular periférica, atividade física na vida diária em crianças e adolescentes asmáticos.

Objetivo Secundário:

Avaliar a capacidade física, função muscular periférica, atividade física na vida diária qualidade de vida após programa de reabilitação pulmonar. Avaliar os marcadores inflamatórios (citocinas) após o programa de reabilitação pulmonar.

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

Riscos:

Os riscos oferecidos ao protocolo são mínimos, pois serão feitos testes da capacidade física que não são mais intensos que as atividades realizadas em um dia de exercícios físico na escola e coleta de sangue convencional. Todos os testes serão devidamente acompanhados por pessoal devidamente treinado para tanto e pelos responsáveis dos voluntários.

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9197

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE  
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 736.192

sido objeto de estudo em indivíduos com doença pulmonar crônica, além da capacidade de realizar exercício. A alteração na força muscular periférica está bem descrita em adultos com comprometimento pulmonar sendo resultante da hipoxemia, utilização de corticoesteróide, alteração nutricional e redução na atividade aeróbia. Na população pediátrica foi descrita a redução na força de músculos periféricos em pacientes com fibrose cística e com asma. Villa e colaboradores determinaram a redução na força muscular do quadríceps, peitoral maior, latíssimo do dorso de voluntários com asma leve ou moderada/grave, pela avaliação de uma repetição máxima (1RM). Do nosso conhecimento, não há estudos que avaliam a força e a endurance muscular periférica pela eletromiografia na população pediátrica com asma. Reabilitação pulmonar Diante de todas as alterações clínicas do paciente asmático e do provável comprometimento na capacidade funcional e na tolerância ao exercício, também devido ao broncoespasmo induzido pelo exercício, o tratamento desses indivíduos deve se estender à reabilitação pulmonar. Reabilitação pulmonar é definida como uma intervenção baseada em exercícios físicos, educação sobre a doença e suporte psicológico, indicada para aqueles indivíduos que tenham doença pulmonar crônica com tratamento medicamentoso adequado<sup>31</sup>. Ensaios clínicos randomizados têm apresentado resultados interessantes após programa de reabilitação pulmonar em crianças e adolescentes com asma seja na condição cardiopulmonar, no BIE como no número de crises de crianças e adolescentes asmáticos. Wanrooij e colaboradores realizaram revisão sistemática sobre treinamento físico com crianças e adolescentes asmáticos e, concluíram que, a atividade física deve ser recomendada para essa população, embora algumas questões ainda não tenham sido esclarecidas em decorrência de limitações nos ensaios clínicos. O controle da doença não foi avaliado por questionários específicos em nenhum estudo, sendo apenas descrita a redução no número de crises após intervenção. A avaliação de marcadores inflamatórios foi pouco abordada<sup>37</sup>, da mesma forma a qualidade de vida após o treinamento físico. Além disso, questiona-se a intensidade e a frequência de treinamento, fatores que podem contribuir de maneira significativa no resultado da

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9197

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE  
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 738.192

intervenção. Diante do exposto, a avaliação da condição cardiopulmonar e muscular periférica, além da qualidade de vida e nível de controle da asma na população pediátrica pré- e pósintervenção se faz necessária para constatar os benefícios do exercício físico.

Tamanho da Amostra no Brasil: 54

Data do Primeiro 04/08/14 00:00

**Benefícios:**

Como benefícios iremos determinar as alterações cardiopulmonares no grupo de indivíduos asmáticos e identificar os prováveis benefícios da reabilitação pulmonar nessa população.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O TCLE está claro e objetivo e apresenta todos os critérios exigidos pela CEP.

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

Foram corrigidas todas as pendências

**Recomendações:**

Pendências atendidas

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

Não há pendências.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** VERGUEIRO nº 235/249

**Bairro:** LIBERDADE

**CEP:** 01.504-001

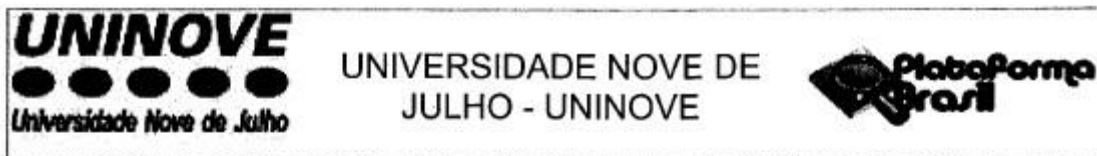
**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)3385-9197

**E-mail:** comitedeetica@uninove.br





Continuação do Parecer: 738.192

SAO PAULO, 04 de Agosto de 2014

---

**Assinado por:**  
**Stella Regina Zamuner**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** VERGUEIRO nº 235/249  
**Bairro:** LIBERDADE **CEP:** 01.504-001  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3385-9197 **E-mail:** comitedestica@uninove.br

## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento (TA).

### Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Científica

Nome do Voluntário \_\_\_\_\_

Nome do Responsável legal: \_\_\_\_\_

End: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Email: \_\_\_\_\_

### TCLE - Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do Voluntário: \_\_\_\_\_

Nome do Responsável legal: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

As informações contidas neste prontuário foram fornecidas pelo Profa Dra Fernanda de Córdoba Lanza, e pela aluna Mariana Reimberg, objetivando firmar acordo escrito mediante o qual, o voluntário da pesquisa autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

**1. Título do Trabalho Experimental:** “Capacidade física, função muscular periférica, processo inflamatório e qualidade de vida em crianças e adolescentes com asma antes e após programa de reabilitação pulmonar” **2. Objetivo:** Avaliar o quanto de oxigênio seu filho (menor responsável) utiliza durante a realização do teste de caminhada controlada (*Shuttle Walk Test Incremental*) e quando faz um teste na bicicleta com uma máscara para ver, ver o ritmo do coração, avaliar a força das pernas e braços, fazer uma avaliação de sangue, e quanto anda no dia. **3. Justificativa:** Ainda não se sabe claramente as diferenças da capacidade física e funcional de crianças e adolescentes asmáticos quando comparados com voluntários sem asma. Por isso faremos todas essas avaliações e posteriormente faremos um protocolo de exercícios para ser realizado por 8 semanas e ver se o exercício influencia alguma variável estudada. **4. Procedimentos da Fase Experimental:** As avaliações serão realizadas em três visitas. Na primeira visita, você e seu filho (menor responsável), responderão dois testes para ver a qualidade de vida, esse questionário dura no máximo 15 minutos, depois, seu filho (menor responsável) fará um teste para ver a capacidade cardiopulmonar em uma bicicleta, ele (a) irá pedalar o máximo que puder, por fim nesse dia será feita a coleta de sangue para ver a inflamação, a coleta de sangue será feita por um profissional da equipe da enfermagem devidamente capacitado para tanto. No segundo dia será feita a avaliação da força que ele (a) tem no braço e na perna fazendo movimentos com esses dois membros, o quanto de gordura tem o corpo por um aparelhos simples que é colocado na pele, e também avaliado o quando o coração dele(a) varia por um relógio específico, será entregue um aparelho para colocar na cintura e usar por sete dias para avaliar quantos passos ele dá. No terceiro realizará o teste de caminhada controlada de 10 metros de comprimento. Após essas avaliações vocês serão convidados para participar a fazer parte de dois grupos de tratamento, ou para fazer exercício físico (andar na esteira), ou para fazer fisioterapia respiratória (exercícios de puxar e soltar o ar) por 8 semanas, duas vezes na semana. Caso vocês aceitem, após esse período de oito semanas, as mesmas avaliações serão feitas no seu filho (menor responsável) após o tratamento. **5. Desconforto**

**ou Riscos Esperados:** Seu filho (menor responsável) poderá sentir cansaço durante a realização dos testes da capacidade física e forma muscular, mas ele(a) pode interromper qualquer teste a qualquer momento caso sinta desconforto intolerável. Pode ocorrer queda do oxigênio durante os testes, mas caso isso aconteça será administrado oxigênio, disponível no laboratório. Em relação a coleta de sangue os riscos são mínimos, considerando o incômodo, ou dor mínima, pela colocação do escalpe para coleta do sangue em uma veia na região do braço ou ante braço. O risco de sangramento posterior à essa coleta existe, mas também é mínimo, considerando que a coleta será venosa e de pequena quantidade de sangue (5mls). Caso ocorra algum sangramento faremos a contenção do mesmo sem demais prejuízos, com material de curativo disponível no laboratório. **6. Informações:** O voluntário e seu responsável legal tem garantia que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com pesquisa. Também os pesquisadores supracitados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando. **7. Métodos Alternativos Existentes:** nada a declarar. **8. Retirada do Consentimento:** Você e o voluntário têm a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo. **9. Aspecto Legal:** Os aspectos legais estão elaborados de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução n.º196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde – Brasília – DF. **10. Garantia do Sigilo:** Os pesquisadores asseguram a sua privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. **11. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa:** Você será ressarcido de despesas com eventuais deslocamentos. **12. Local da Pesquisa:** A pesquisa será desenvolvida no Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar, Universidade Nove de Julho – UNINOVE, localizada à Rua Vergueiro, 235/249, 2oSS CEP: 01154-001, São Paulo - SP.

Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9226 **13. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato:** Profa Dra Fernanda de Córdoba Lanza– Tel (11) 98339 5002, Laboratório de fisiologia do exercício (011 33859226); Mariana Mazzuca Reimberg – Tel (11) 989119872.

#### **14. Consentimento Pós-Informação:**

Eu, \_\_\_\_\_, responsável pelo menor \_\_\_\_\_ após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

\* Não assine este termo se ainda tiver alguma dúvida a respeito.

São Paulo, de \_\_\_\_\_ de 2014.

Nome (por extenso) do responsável legal: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável legal: \_\_\_\_\_

1ª via: Instituição / 2ª via: Voluntário

**Termo de assentimento para criança e adolescente  
(maiores de 6 anos e menores de 18 anos)**

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “CAPACIDADE FÍSICA, FUNÇÃO MUSCULAR PERIFÉRICA, PROCESSO INFLAMATÓRIO E QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA ANTES E APÓS PROGRAMA DE REABILITAÇÃO”. Seus pais permitiram que você participasse. Queremos saber primeiro como estão os seus pulmões e depois se você vai melhorar depois de um tratamento. As crianças que irão participar desta pesquisa têm de 6 a 18 anos de idade. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

A pesquisa será feita no Laboratório de Reabilitação Cardiopulmonar/Vergueiro onde todas as crianças realizarão alguns testes: teste do sopro antes e depois de usar a bobinha, um na bicicleta, um de fazer muita força com a perna e o braço e um de correr no corredor. Para o teste do corredor e da bicicleta será usado um aparelho em uma mochila, uma bicicleta, um relógio e uma máscara. Esse material é considerado seguro, mas é possível ocorrer cansaço e falta de ar (caso isso ocorra, você receberá oxigênio e bombinha) e também você pode para em qualquer momento que quiser. Também vamos precisar coletar dois tubinhos de sangue do seu braço. Quem vai fazer isso é uma pessoa que faz isso sempre. Você vai levar para casa um aparelho que vai ficar na sua cintura, ele serve para ver se você faz muito ou pouco exercício por dia. Você vai usar por uma semana, mas não vai ter atrapalhar para brincar ou ir para a escola.

Depois dos testes, nós começamos a fazer os exercícios para o tratamento da sua asma. Nós vamos sortear quais exercícios você vai fazer por dois meses. Eles podem ser feitos em esteira, onde você vai andar ou correr por 35 minutos e também fazer exercícios de força para os braços e pernas, ou você pode fazer os exercícios de alongamento, que você irá fazer em uma maca deitado e sentado com a ajuda de um Fisioterapeuta. Em todas as visitas, você irá usar a bombinha e um aparelho de assoprar para ajudar a tirar o catarro que estiver no pulmão.

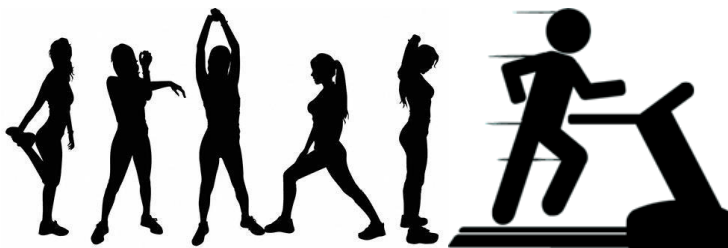
Depois dos dois meses, você irá fazer todos os testes que eu já falei de novo, porque precisamos saber se você melhorou depois dos exercícios.

Há coisas boas que podem acontecer com você depois do tratamento, como melhorar a falta de ar, força das pernas e braços e aguentar mais tempo nas brincadeiras (atividade física).

Você pode nos procurar pelos telefones 3385-9060/9226 pesquisadores: Fernanda de Cordoba Lanza ou Mariana Mazzuca Reimberg.

Se você morar longe do endereço: Rua Vergueiro, 249, Bairro Liberdade CEP: 01154-001. Nós daremos a seus pais dinheiro suficiente para transporte, para também acompanhar a pesquisa. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas terminarmos a pesquisa iremos apresentar os resultados dos testes para pesquisas e trabalhos.

Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar. Eu escrevi os telefones na parte de cima deste texto.



**CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO**

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa “CAPACIDADE FÍSICA, FUNÇÃO MUSCULAR PERIFÉRICA, PROCESSO INFLAMATÓRIO E QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ASMA ANTES E APÓS PROGRAMA DE REABILITAÇÃO”. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar furioso.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) Menor

\_\_\_\_\_  
Assinatura do(a) pesquisador(a)

## ANEXO C – Clinical Trials.

Reimberg et al. *Trials* (2015) 16:346  
 DOI 10.1186/s13063-015-0876-x



## STUDY PROTOCOL

## Open Access



# Effects of a pulmonary rehabilitation program on physical capacity, peripheral muscle function and inflammatory markers in asthmatic children and adolescents: study protocol for a randomized controlled trial

Mariana Mazzuca Reimberg<sup>1</sup>, Rejane Agnelo Silva Castro<sup>1</sup>, Jessyca Pachi Rodrigues Selman<sup>1</sup>, Aline Santos Meneses<sup>1</sup>, Fabiano Politti<sup>2</sup>, Márcia Carvalho Mallozi<sup>3</sup>, Gustavo Falbo Wandalsen<sup>3</sup>, Dirceu Solé<sup>3</sup>, Kátia De Angelis<sup>2</sup>, Simone Dal Corso<sup>2</sup> and Fernanda Cordoba Lanza<sup>2,4\*</sup>

## Abstract

**Background:** Individuals with chronic lung disease are more susceptible to present reduction in exercise tolerance and muscles strength not only due to pulmonary limitations but also due systemic repercussions of the pulmonary disease. The aim of this study is to assess the physical capacity, peripheral muscle function, physical activity in daily life, and the inflammatory markers in children and adolescents with asthma after pulmonary rehabilitation program.

**Method:** This is a study protocol of randomized controlled trial in asthmatic patients between 6 to 18 years old. The assessments will be conducted in three different days and will be performed at the beginning and at the end of the protocol. First visit: quality of life questionnaire, asthma control questionnaire, pre- and post-bronchodilator spirometry (400 µcg salbutamol), inflammatory assessment (blood collection), and cardiopulmonary exercise test on a cycle ergometer to determine aerobic capacity. Second visit: assessment of strength and endurance of the quadriceps femoris and biceps brachii muscles with concomitant electromyography to assess peripheral muscle strength. Third visit: incremental shuttle walk test (ISWT) and accelerometer to evaluate functional capacity and physical activity in daily life during 7 days. Then, the volunteers will be randomized to receive pulmonary rehabilitation program (intervention group) or chest physiotherapy + stretching exercises (control group). Both groups will have a supervised session, twice a week, each session will have 60 minutes duration, with minimum interval of 24 hours, for a period of 8 weeks. Intervention group: aerobic training (35 minutes) intensity between 60 to 80 % of the maximum workload of cardiopulmonary exercise testing or of ISWT; strength muscle training will be applied to the quadriceps femoris, biceps brachii and deltoid muscles (intensity: 40 to 70 % of maximal repetition, 3 x 8 repetition); finally the oral high-frequency oscillation device (Flutter®) will be used for 5 minutes. The control group: oral high-frequency oscillation device (Flutter®) for 10 minutes followed by the stretching of upper and lower limbs for 40 minutes. It is expected to observe the improvement in aerobic capacity, physical activity in daily life, muscle strength and quality of life of patients in the intervention group, and reduction in inflammatory markers.

**Trial registration:** Clinical Trial Number: NCT02383069. Data of registration: 03/03/2015

**Keywords:** Asthma, Physical training, Aerobic capacity, Quality of life

\* Correspondence: lanzafe@gmail.com

<sup>2</sup>Affiliated with the Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences, Universidade Nove de Julho - UNINOVE, Sao Paulo/SP, Brazil

<sup>3</sup>Post Graduation Department, Universidade Nove de Julho - UNINOVE, Vergueiro St, 235/249, São Paulo, SP 01504-001, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Reimberg et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

**ANEXO D – Ficha de registro das AFVD.****Acelerômetro**

Você está com um aparelho que vai medir o seu nível de atividade diária, ou seja, ele quer saber o quanto de atividade você faz no seu dia-a-dia. Essa coleta será feita por uma semana, sem interrupção.

***Instruções de uso***

- Ajustar a faixa elástica.
- Prender a faixa elástica na cintura e deixar o acelerômetro para frente (próximo da barriga). Evitar usar nas costas, pois pode riscar/quebrar o aparelho e também machucar você.
- Retirar somente para tomar banho, quando entrar em piscinas e na hora de dormir. Não esquecer de colocar o acelerômetro de volta logo pela manhã ao acordar, ou assim que sair do banho ou da piscina.

A falta de uso do aparelho implicará em começar a coleta desde o início, ou seja, utilizar mais uma semana!

- Não deixar de realizar nenhuma atividade devido ao uso do aparelho, você pode fazer tudo normalmente!
- **TENHA CUIDADO!** O Acelerômetro é vendido no exterior e custa muito caro. Agradecemos o cuidado.
- Atrás desta folha, está a tabela que você deve anotar qualquer atividade que **NÃO COSTUMA** realizar diariamente. Anotar o dia em que ela aconteceu e por quanto tempo. Por exemplo: Dia 12/12/14 – 9:00-12:00: Parque de diversão; ou 10/12/14 – 10:00-10:45 – Educação física.

*Obrigada!*

Nome:  
ID:

data de entrega:  
data de devolução:

### *Tabela de Atividades*

<b><u>Segunda – feira</u></b>  data / hora	
<b><u>Terça – feira</u></b>  data / hora	
<b><u>Quarta – feira</u></b>  data / hora	
<b><u>Quinta – feira</u></b>  data / hora	
<b><u>Sexta – feira</u></b>  data / hora	
<b><u>Sábado</u></b>  data / hora	
<b><u>Domingo</u></b>  data / hora	



**ANEXO E – Questionário de QV (PAQLQ).****QUESTIONÁRIO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA NA ASMA INFANTIL COM ATIVIDADES PADRONIZADAS (PAQLQ(S))**

O QUESTIONÁRIO SOBRE A QUALIDADE DE VIDA NA ASMA PEDIÁTRICA COM ATIVIDADES PADRONIZADAS FOI TESTADO E VALIDADO UTILIZANDO O VOCABULÁRIO E O FORMATO A SEGUIR. É IMPORTANTE QUE OS ENTREVISTADORES UTILIZEM EXATAMENTE O MESMO VOCABULÁRIO (TIPO NORMAL) E SIGAM AS INSTRUÇÕES (TIPO ITÁLICO) QUANDO SE DIRIGIREM AO PACIENTE. NÃO UTILIZAR O VOCABULÁRIO E NÃO SEGUIR AS INSTRUÇÕES PODE PREJUDICAR A CONFIABILIDADE E A VALIDADE DO QUESTIONÁRIO.

OS PAIS NÃO DEVEM ESTAR PRESENTES DURANTE AS ENTREVISTAS. É SOMENTE A EXPERIÊNCIA DA PRÓPRIA CRIANÇA QUE VOCÊ QUER AVALIAR. ALGUNS PAIS PODEM QUERER INFLUENCIAR ESTA AVALIAÇÃO E ALGUMAS CRIANÇAS PODEM QUERER OLHAR PARA OS PAIS EM BUSCA DE ORIENTAÇÃO.

ASSEGURE À CRIANÇA QUE NÃO HÁ RESPOSTAS CERTAS OU ERRADAS. NÃO INTERPRETE AS PERGUNTAS PARA A CRIANÇA. SE ELAS TIVEREM DIFICULDADES, APENAS PEÇA-LHES QUE FAÇAM O MELHOR QUE PUDEREM.

CERTIFIQUE-SE DE QUE A CRIANÇA COMPREENDE O LAPSO DE TEMPO "DURANTE A ÚLTIMA SEMANA". SE HOUVER DÚVIDA, PEÇA AOS PAIS QUE IDENTIFIQUEM UM ACONTECIMENTO QUE OCORREU HÁ 7 DIAS. (EX. UMA PARTIDA DE FUTEBOL) E EM SEGUIDA PEÇA À CRIANÇA PARA PENSAR EM COMO ELA SE SENTIU DESDE ENTÃO.

MOSTRE OS CARTÕES DE RESPOSTA AZUL E VERDE À CRIANÇA E EXPLIQUE AS OPÇÕES. PARA CRIANÇAS QUE SABEM LER, NÓS SUGERIMOS QUE VOCÊ PEÇA QUE ELAS LEIAM EM VOZ ALTA CADA OPÇÃO DE RESPOSTA. PARA CRIANÇAS MENORES, LEIA JUNTO COM ELAS CADA UMA DAS REPOSTAS. CERTIFIQUE-SE DE QUE A CRIANÇA ENTENDEU O CONCEITO DE GRADUAÇÃO DE 1 (EXTREMAMENTE INCOMODADO/A - O TEMPO TODO) ATÉ 7 (NEM UM POUCO INCOMODADO/A - NUNCA)

Eu quero que você me conte o quanto sua asma te incomodou durante a última semana. Eu vou te dizer qual cartão você deve usar. Escolha o número que melhor descreve o quanto sua asma te incomodou durante a última semana.

- A 1. O quanto sua asma te incomodou ao fazer **ATIVIDADES FÍSICAS** (como correr, nadar, praticar esportes, andar, subir ladeiras/morro ou escadas e andar de bicicleta) durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
- A 2. O quanto sua asma te incomodou ao **CONVIVER COM ANIMAIS** (como brincar com animais de estimação ou tomar conta de animais, etc) durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
- A 3. O quanto sua asma te incomodou ao fazer **ATIVIDADES COM SEUS AMIGOS E SUA FAMÍLIA** (como brincar na hora do recreio e fazer coisas com seus amigos e sua família) durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
- S 4. O quanto sua **TOSSE** te incomodou na última semana? [CARTÃO AZUL]
- E 5. Com que frequência sua asma fez você se sentir **CHATEADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 6. Com que frequência sua asma fez você se sentir **CANSADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- E 7. Com que frequência você se sentiu **PREOCUPADO/A OU ABORRECIDO/A** por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 8. O quanto as **CRISES / ATAQUES DE ASMA** te incomodaram durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
- E 9. Com que frequência sua asma fez você sentir **RAIVA** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 10. O quanto o **CHIADO / CHIO NO PEITO** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
- E 11. Com que frequência sua asma fez você se sentir **MAL-HUMORADO/A, IRRITADO/A** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 12. O quanto o **APERTO NO SEU PEITO/PEITO TRANCADO** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]
- E 13. Com que frequência você se sentiu **DIFERENTE DOS OUTROS OU EXCLUÍDO/A**, por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 14. O quanto a **RESPIRAÇÃO CURTA** te incomodou durante a última semana? [CARTÃO AZUL]

- E 15. Com que frequência você se sentiu **CHATEADO/A POR NÃO CONSEGUIR ACOMPANHAR O RITMO DOS OUTROS** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 16. Com que frequência sua asma fez você **ACORDAR DURANTE A NOITE**, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- E 17. Com que frequência você **NÃO SE SENTIU À VONTADE** por causa de sua asma durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 18. Com que frequência você sentiu **FALTA DE AR** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- A 19. Com que frequência você achou que **NÃO CONSEGUIRIA ACOMPANHAR O RITMO DOS OUTROS**, por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- S 20. Com que frequência você **DORMIU MAL DURANTE A NOITE** por causa de sua asma, durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- E 21. Com que frequência você sentiu **MEDO POR CAUSA DE UMA CRISE DE ASMA** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]
- A 22. Pense em todas as atividades que você fez durante a última semana. O quanto sua asma te incomodou enquanto fazia essas atividades? [CARTÃO AZUL]
- S 23. Com que frequência você teve dificuldades para **RESPIRAR FUNDO** durante a última semana? [CARTÃO VERDE]

**CÓDIGO DE ÁREA:**

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

**OPÇÕES DE RESPOSTA****CARTÃO VERDE**

1. O TEMPO TODO
2. A MAIOR PARTE DO TEMPO
3. FREQUENTEMENTE
4. ALGUMAS VEZES
5. DE VEZ EM QUANDO
6. QUASE NUNCA
7. NUNCA

**CARTÃO AZUL**

1. EXTREMAMENTE INCOMODADO/A
2. MUITO INCOMODADO/A
3. BASTANTE INCOMODADO/A
4. MAIS OU MENOS INCOMODADO/A
5. UM POUCO INCOMODADO/A
6. QUASE NADA INCOMODADO/A
7. NEM UM POUCO INCOMODADO/A





## FISIOTERAPIA - UNINOVE

Laboratório de Fisiologia do Exercício

Rua Vergueiro, n 235/249, 2º SS

Bairro: Liberdade

(Próximo à estação de Metrô São Joaquim)

CEP: 01504-001, São Paulo - SP

Tel: (11) 3385-9226 ou 9060



- Realizar **duas vezes ao dia**: de manhã ao acordar e ao anoitecer, sempre **ANTES** das medicações.
- Fazer pelo menos 3 medidas e anotar no verso o **MELHOR valor**.

**UNINOVE**  
Universidade Nove de Julho

## Diário de controle da asma

FISIOTERAPIA




Laboratório de Fisiologia do Exercício

## ANEXO H – Cartilha de orientações da Asma.

## PROGRAMA EDUCAÇÃO EM ASMA

## A BOMBINHA

## Como usar a bombinha com espaçador?

1. Encaixar a bombinha no espaçador			
2. Agite a bombinha, antes de colocá-la na boca		3. Solte, tranquilamente, todo o ar que estiver no peito	
4. Encaixe a boca no espaçador		5. Aperte apenas 1 vez a bombinha	
6. Puxe o ar pela boca		7. Segure a respiração por 10 segundos	
8. Solte o ar tranquilamente pela boca		9. Lembre-se sempre de enxaguar a boca após o uso do medicamento	

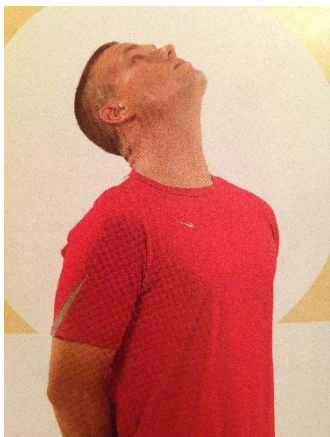
## Como usar a bombinha sem o espaçador?

	O esquema é o mesmo, só que você deve deixar a bombinha a uns 2 cm da boca para usá-la.
---	---



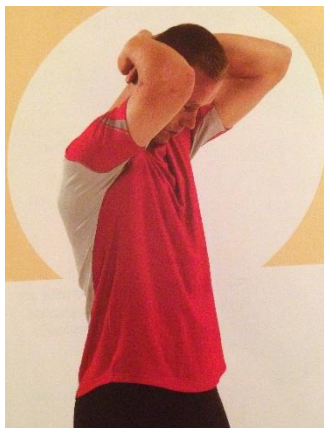
## ANEXO I – Sessão de alongamentos para o grupo controle.

Alongamentos – 3 séries de 20 segundos. Solicitar respiração durante todos os alongamentos.



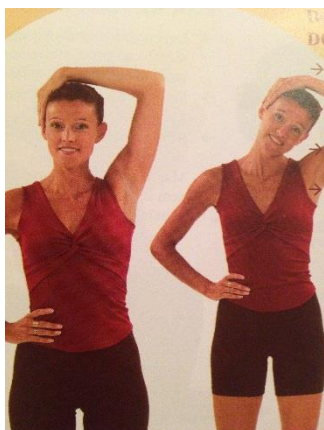
### Flexores do pescoço

Com os ombros abaixados, levantar o pescoço. Permanecer por 20 segundos e repetir 3x.



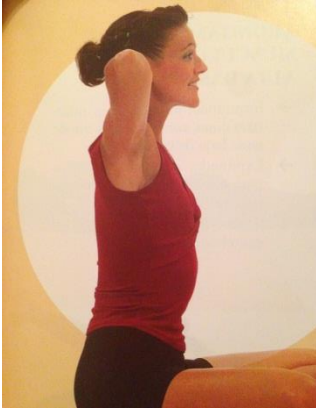
### Extensores do pescoço

Apoiar as mãos na parte de trás da cabeça, fechar os cotovelos e inclinar a cabeça para a frente, sem brutalidade.



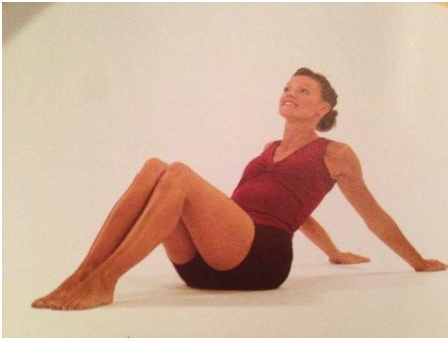
### Escaleno e Esternocleido

Sentado, com apoio nas costas, inclinar a cabeça com o apoio da própria mão ou com auxílio do terapeuta.



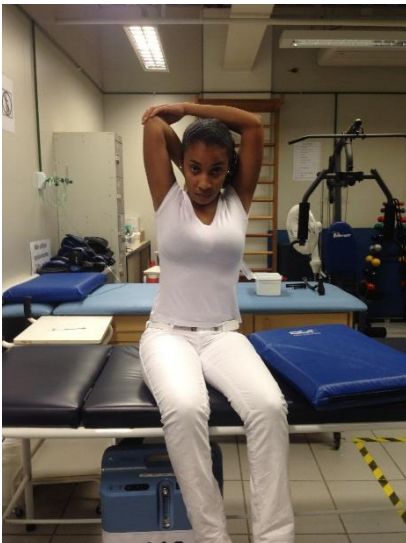
### Peitoral

Sentado, com apoio nas costas, flexionar os braços e apoiar as mãos atrás da cabeça. Levar os cotovelos para trás sozinho ou com apoio do terapeuta (posicionamento do terapeuta: atrás do paciente e mãos apoiadas nos cotovelos).



### Bíceps

Sentado no chão ou na maca, flexionar os joelhos e apoiar os braços para trás, levando-os para trás.



### Tríceps

Sentado na cadeira ou na maca, flexionar os braços para trás, levando-os para trás com o auxílio da outra mão.



#### Deltóide

Sentado na cadeira ou na maca, flexionar o braço na frente do corpo e segurar o cotovelo com a outra mão.



#### Cadeia anterior

Deitado, apoiar um rolinho abaixo dos joelhos e solicitar posicionamento de MMSS para cima. O terapeuta pode auxiliar no alongamento com apoio em cotovelos.



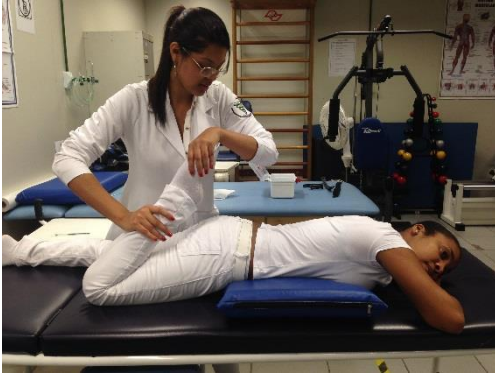
#### Cadeia anterior

Deitado, apoiar os mmss na maca com as mãos ou cotovelos e levantar o tronco. Realizar ao mesmo tempo extensão de cervical.



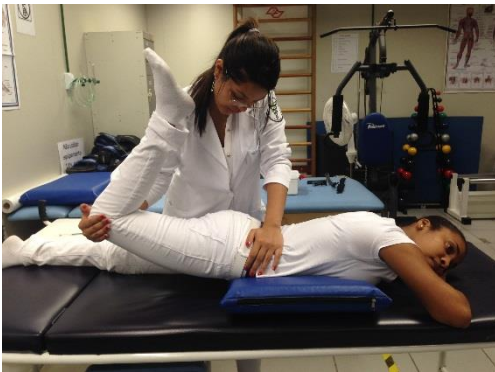
#### Oblíquos

Deitado, o terapeuta apoia uma mão no ombro contralateral do paciente e a outra nos joelhos.



#### Quadríceps

Deitado em decúbito dorsal, flexionar o joelho e o terapeuta empurra a perna levemente em sentido do glúteo. Colocar um coxim abaixo do abdômem. Realizar em ambos mmii.



#### Íleo-psoas

Deitado em decúbito dorsal, flexionar o joelho e o terapeuta levantar a coxa levemente. Estabilizar o quadril. Colocar um coxim abaixo do abdômem. Realizar em ambos mmii.



#### Cadeia posterior

Sentado na maca, com os mmii esticados, flexionar a coluna e esticar os braços em sentido aos pés. Flexionar também o pescoço.



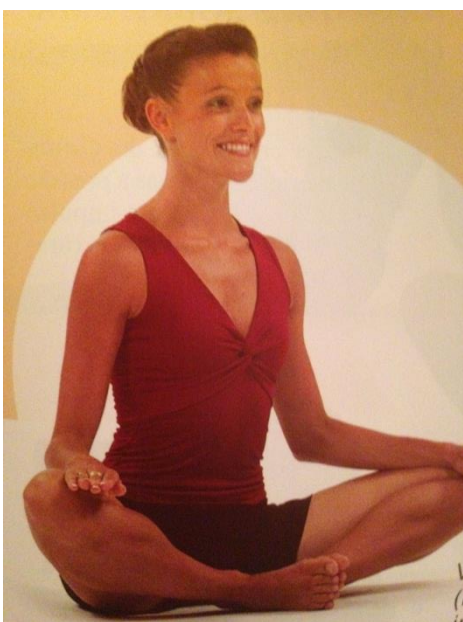
#### Coluna lombar

Deitado, realizar a fleção de MI e abraçar os as mãos, tracionando o membro em sentido do abdômem. O MI contralateral se mantém esticado com apoio da mão do terapeuta. Realizar em ambos mmii.



#### Coluna lombar

Na mesma posição, segurar com as mãos as duas pernas.



#### Adutores

Sentado, com a coluna reta, flexionar as pernas e encostar os pés. Apoiar as mãos nos joelhos e empurrar para baixo.