



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANDERSON HENRIQUE SOUZA DE ALMEIDA

**ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E BRONCOESPASMO INDUZIDO POR
EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS**

Recife
2019

ANDERSON HENRIQUE SOUZA DE ALMEIDA

**ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E BRONCOESPASMO INDUZIDO POR
EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof^o. Dr. José Ângelo Rizzo.

Coorientador: Prof^o. Dr. Marco Aurélio de Valois Correia Junior.

Recife

2019

Catálogo na fonte:
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4:1790

A447i Almeida, Anderson Henrique Souza de
Índice de massa corporal e broncoespasmo induzido por exercício em crianças e adolescentes asmáticos / Anderson Henrique Souza de Almeida. - 2020.
87 f.; il.

Orientador: José Ângelo Rizzo.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Broncoespasmo induzido por exercício. 2. Asma. 3. Obesidade. 4. Exercício físico. I. Rizzo, José Ângelo (orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2020-094)

ANDERSON HENRIQUE SOUZA DE ALMEIDA

**ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E BRONCOESPASMO INDUZIDO POR
EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 17/04/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr^o. Décio Medeiros Peixoto (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr^o. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esse trabalho à minha família, fonte de força e inspiração.
Vocês são alicerce para a construção da minha vida profissional.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela conclusão de mais uma importante etapa na minha vida. Agradeço por ter me dado condições de lutar e alcançar os meus objetivos.

Agradeço intensamente aos meus pais, Hélio e Gislaine, pelo amor incondicional e apoio constante. A vocês que se dedicaram inteiros e renunciaram seus sonhos para que muitas vezes pudessem ser realizados os meus, não tenho como expressar tamanho agradecimento por tudo isso. Uma emoção que jamais seria traduzida por palavras. Vocês contribuem muito para tornar meus sonhos em realidade.

À minha irmã Thaciana que durante anos de convívio desfrutamos bons momentos, superamos dificuldades, enriquecemos nossas vidas. E a minha sobrinha Maria Eduarda por ser mais um incentivo para crescer na vida.

Às queridas vovó Mirinda e vovó Zilda, por serem meu grande exemplo de doçura e generosidade.

Quero agradecer de forma especial e carinhosa a minha esposa Sarah, que está sempre ao meu lado, sendo o meu porto seguro e exemplo de força e coragem, me apoiando em todos os momentos durante a vida.

À minha sogra e mãe Márcia, pelo exemplo de determinação e perseverança.

Ao meu amigo Teco, pela confiança e companheirismo. Sou grato pelos anos de amizade.

Ao meu orientador José Ângelo Rizzo pela oportunidade e confiança depositadas. Por ter sempre uma solução para todas as nossas dificuldades técnicas e científicas. Por estimular a independência intelectual e ser um grande e verdadeiro pesquisador. Agradeço pela orientação e pelas conversas que contribuíram muito para minha formação profissional e desenvolvimento acadêmico.

Ao meu co-orientador Marco Aurélio de Valois Correia Junior pelo acolhimento e conselhos durante esses dois anos. Sua contribuição foi muito importante para a construção desse trabalho. Agradeço por sempre acreditar e confiar no meu potencial.

À todos os membros do Laboratório de Avaliação da Função Pulmão do Serviço de Pneumologia do HC-UFPE pelo convívio e troca de experiências.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFPE e seus funcionários que sempre se mostraram prestativos e disponíveis para nos ajudar em qualquer dificuldade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)
pela colaboração para a realização dessa pesquisa.

Enfim, às pessoas que não foram nomeadas, mas que estiveram de algum
modo envolvidas nesta jornada.

RESUMO

O excesso de peso está associado à maior gravidade da asma e menor capacidade ao exercício físico. O broncoespasmo induzido por exercício (BIE) é comum em adolescentes asmáticos, entretanto, sua relação com a obesidade nestes indivíduos é controversa. O objetivo deste estudo foi verificar a associação entre o índice de massa corporal (IMC) e o BIE em crianças e adolescentes asmáticos. Trata-se de estudo analítico observacional do tipo caso-controle. As informações foram coletadas a partir do banco de dados de duas pesquisas realizadas no nosso centro de estudos. Foram analisados os dados de pacientes com idades entre 7 e 19 anos, de ambos os sexos, que foram submetidos a testes de exercício físico (corrida em esteira) para avaliar o BIE. O IMC foi classificado de acordo com o score-z. O BIE foi definido como redução no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) após o exercício \geq 10% em relação ao basal. A amostra foi composta por 156 indivíduos, dos quais 73 (47%) apresentaram BIE. Pacientes com sobrepeso e obesidade apresentaram maior risco de BIE (OR: 2,8; IC95% 1,2 a 6,6; p=0,022 e OR 4,6; IC95% 1,7 a 12,7; p=0,003, respectivamente). Não foram identificadas diferenças na frequência do BIE entre meninos e meninas. A associação entre sobrepeso/obesidade e asma mais grave foi responsável pelo aumento do risco de BIE em 7,3 vezes (IC95% 1,4 a 37,5, p=0,012). Não foi verificada associação entre o BIE e os valores do VEF₁ basal. Em relação à gravidade do BIE, verificou-se que os indivíduos obesos permaneceram por mais tempo com os valores do VEF₁ pós-exercício reduzidos em relação aos demais grupos. Crianças e adolescentes obesos asmáticos apresentam maior risco e gravidade de BIE.

Palavras-chave: Broncoespasmo induzido por exercício. Asma. Obesidade. Exercício físico.

ABSTRACT

Excess weight is associated with greater asthma severity and less physical exercise activities. Exercise-induced bronchospasm (EIB) is common in asthmatic adolescents; however, its relationship with obesity in these individuals is controversial. The objective of this study was to verify the association between body mass index (BMI) and EIB in children and adolescents with asthma. This is an observational, case-control study. Data were collected from the database of two surveys conducted in our study center. Were included patients aged 7 to 19 years, of both sexes who underwent physical exercise tests (running on a treadmill) to evaluate EIB. BMI was classified according to the z-score. EIB was defined as a reduction in forced expiratory volume in the first second (FEV₁) after exercise $\geq 10\%$ in relation to baseline. The sample consisted of 156 individuals, of whom 73 (47%) presented EIB. Overweight and obese patients had an increased risk of EIB (OR: 2.8, 95% CI 1.2 to 6.6, $p = 0.022$ and OR 4.6, 95% CI 1.7 to 12.7, $p = 0.003$, respectively). No differences were identified in the frequency of EIB between boys and girls. The association overweight and obesity with more severe asthma was responsible for a 7.3 times increase in EIB risk (95% CI 1.4 to 37.5, $p = 0.012$). There was no association between EIB and baseline FEV₁ values. Regarding the severity of EIB, it was observed that obese individuals remained longer with reduced post-exercise FEV₁ values. Asthmatic obese children and adolescents have an increased risk and more severe EIB.

Keywords: Exercise-induced bronchospasm. Asthma. Obesity. Physical exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Definição e categorização das variáveis.....	43
Figura 1 – Modelo explicativo da associação entre obesidade e BIE.....	26
Figura 2 – Sequência de operacionalização da pesquisa.....	42
Figura 3 – Área sob a curva nos sujeitos eutróficos, sobrepesos e obesos que apresentaram BIE.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da amostra.....	48
Tabela 2 – Análise da frequência das variáveis demográficas, clínicas e antropométricas em relação ao BIE.....	49
Tabela 3 – Análise multivariada para o risco de BIE segundo sexo, gravidade da asma, VEF ₁ basal e IMC.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAC ₀₋₃₀	Área sobre a curva
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BIE	Broncoespasmo induzido por exercício
BIE ⁺	Presença de broncoespasmo induzido pelo exercício
BIE ⁻	Ausência de broncoespasmo induzido pelo exercício
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CRF	Capacidade residual funcional
PRC	Proteína c-reativa
CVL	Capacidade vital lenta
CVF	Capacidade vital forçada
FC _{Máx}	Frequência cardíaca máxima
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HEV	Hiperventilação eucápnica voluntária
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TALE	Termo de assentimento livre e esclarecido
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VRE	Volume de reserva expiratório
VVM	Ventilação voluntária máxima
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Referências.....	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	Asma: Aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos.....	17
2.2	Obesidade em indivíduos asmáticos.....	19
2.3	Broncoespasmo induzido por exercício: fisiopatologia e diagnóstico.....	23
2.4	Broncoespasmo induzido por exercício e obesidade.....	25
2.5	Justificativa.....	27
2.6	Objetivos.....	28
2.6.1	Objetivo Geral	28
2.6.2	Objetivos Específicos	28
2.7	Hipóteses.....	28
2.8	Referências.....	28
3	MÉTODOS	40
3.1	Delineamento do estudo.....	40
3.1.1	Desenho do estudo	40
3.2	Coleta de dados.....	40
3.3	População em estudo.....	40
3.3.1	Critérios de elegibilidade	41
3.3.2	Critérios de exclusão	41
3.3.3	Cálculo da amostra	41
3.4	Fluxograma do estudo.....	42
3.5	Definição e categorização das variáveis.....	43
3.6	Procedimentos operacionais.....	44
3.6.1	Mensurações antropométricas	44
3.6.2	Gravidade da asma	44
3.6.3	Avaliação do broncoespasmo induzido por exercício (BIE)	45
3.7	Análise estatística.....	45
3.8	Aspectos éticos.....	46
3.9	Referências.....	46
4	RESULTADOS	48

5	DISCUSSÃO.....	53
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	58
7	CONCLUSÕES.....	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL: OBESITY IS A RISK FACTOR FOR EXERCISE-INDUCED BRONCHOSPASM IN ASTHMATIC CHILDREN AND ADOLESCENTS.....	64
	APÊNDICE B – FICHA DO PACIENTE.....	84
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (PESQUISA: COMPARAÇÃO ENTRE CORRIDA EM ESTEIRA E A HIPERVENTILAÇÃO ISOCÁPNICA NO DIAGNÓSTICO DO BRONCOESPASMO INDUZIDO POR EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS).....	85
	ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (PESQUISA: ADOLESCENTES ASMÁTICOS E A RESTRIÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA).....	87

1 INTRODUÇÃO

O broncoespasmo induzido por exercício (BIE) é caracterizado pelo estreitamento agudo das vias aéreas durante ou após o esforço físico vigoroso, afetando entre 50% e 90% dos indivíduos asmáticos (ANDERSON; KIPPELEN, 2012). Pode resultar em sintomas como dispneia, tosse e chiado no peito (O'NEILL; DOGRA, 2017), sendo capaz de levar à restrição na participação de crianças e adolescentes em exercícios físicos, representando um risco para o sedentarismo e consequentemente aumento do peso (VAN LEEUWEN et al., 2013).

Pacientes asmáticos obesos apresentam com maior frequência sintomas de dispneia e menor capacidade ao exercício físico em comparação aos eutróficos (LOPES et al., 2009; MARTÍN-MUÑOZ et al., 2008; BAEK et al., 2011). A adaptação ao aumento do trabalho respiratório (respiração rápida e mais superficial) durante o exercício, e menor diâmetro das vias aéreas devido ao excesso de gordura (BEUTHER et al., 2006), reflete-se numa menor capacidade de absorção do oxigênio e consequentemente limitação do desempenho atlético entre os obesos (VAN VEEN et al., 2017).

Sabe-se que a obesidade contribui para o aumento da gravidade e retardo na recuperação do BIE entre asmáticos (LOPES et al., 2009; BAEK et al., 2011; VAN VEEN et al., 2017). Contudo, quando nos referimos à prevalência de BIE em crianças e adolescentes asmáticos, verifica-se que existem distinções entre os estudos em relação à obesidade (RODRIGUES et al., 2007; LOPES et al., 2009; BAEK et al., 2011; VAN VEEN et al., 2017). Outro ponto que também não está claro na literatura diz respeito ao tempo em que os obesos com asma permanecem em BIE e a influência do valor basal do VEF₁ na sua prevalência e intensidade (CABRAL et al., 1999; CONSILVIO et al., 2010; CALVERT; BURNEY, 2005; VAN VEEN et al., 2017; LOPES et al., 2009). Esta dissertação tem como objetivo avaliar a associação em crianças e adolescentes asmáticos entre o índice de massa corporal (IMC) e o risco de BIE, sua intensidade e duração, sexo, valores basais de VEF₁ e gravidade da asma. Nossa hipótese é a de que a obesidade aumente o risco, a intensidade e a gravidade do BIE.

A sessão do referencial teórico foi construída para subsidiar as etapas de análise e de discussão, contendo uma breve explanação dos aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos da asma, a relação entre obesidade e asma, a

fisiopatologia e o diagnóstico do BIE e a relação entre obesidade e BIE em crianças e adolescentes asmáticos. Os dados foram coletados utilizando as bases de dados da Bireme, Lilacs e PubMed, além de livros e consensos publicados acerca deste tema.

A sessão dos “métodos”, tem como objetivo detalhar a operacionalização do estudo. Nos resultados, descrevemos os dados por meio de tabelas e figuras. Na discussão apresentamos os resultados à luz da literatura científica atual sobre o tema. Nas considerações finais, foram apresentadas as conclusões e propostas para estudos futuros. O presente estudo deu origem ao artigo original intitulado: “Asmáticos obesos têm maior prevalência e gravidade de broncoespasmo induzido por exercício”, que será submetido ao periódico *Pediatric Pulmonology* (Apêndice A).

1.1 Referências

ANDERSON, S. D.; KIPPELEN, P. Assessment and Prevention of Exercise-Induced Bronchoconstriction. **Br J Sports Med**, v. 46, p. 391-396, 2012.

BAEK, H. S.; KIM, Y. D.; SHIN, J. H.; KIM, J. H.; OH, J. W.; LEE, H. B. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 107, n. 1, p. 14-21, 2011.

BEUTHER, D. A.; WEISS, S. T.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 174, p.112-119, 2006.

CABRAL, A. L.; CONCEIÇÃO, G. M.; FONSECA-GUEDES, C. H.; MARTINS, M. A. Exercise-induced Bronchospasm in Children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, n. 6, p. 1819-1823, 1999.

CALVERT, J.; BURNEY, P. Effect of body mass on exercise-induced bronchospasm and atopy in African children. **J Allergy Clin Immunol**, v. 116, n. 4, p. 773-779, 2005.

CONSILVIO, N. P.; DI PILLO, S.; VERINI, M.; et al. The reciprocal influences of asthma and obesity on lung function testing, AHR, and airway inflammation in prepubertal children. **Pediatr Pulmonol**, v. 45, p. 1103-1110, 2010.

LOPES, W. A.; RADOMINSKI, R. B.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; LEITE, N. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. **Allergol Immunopathol (Madr)**, v. 37, n. 4, p. 175-179, 2009.

MARTIN-MUNOZ, M. F.; PAGLIARA, L.; ANTELO, M. C.; MADERO JARABO, R.; BARRIO, M. I.; MARTINEZ, M. C.; MARTIN ESTEBAN, M. Exerciseinduced asthma in asthmatic children. Predisposing factors. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 36, n. 3, p. 123-127, 2008.

O'NEILL, C.; DOGRA, S. Subjective Responses to Interval and Continuous Exercise in Adults With Exercise-Induced Bronchoconstriction. **Journal of Physical Activity & Health**, v. 14, n. 6, p. 486-491, 2017.

RODRIGUES, J. C.; TAKAHASHI, A.; OLMOS, F. M.; SOUZA, J. B.; BUSSAMRA, M. H.; CARDIERI, J. M. Effect of body mass index on asthma severity and exercise-induced bronchial reactivity in overweight and obese asthmatic children. **Rev Paul Pediatr**, v. 25, p. 207-213, 2007.

VAN LEEUWEN, J. C.; DRIESSEN, J. M.; KERSTEN, E. T.; THIO, B. J. Assessment of exercise-induced bronchoconstriction in adolescents and young children. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 33, p. 381-394, 2013.

VAN VEEN, W. J.; DRIESSEN, J. M. M.; KERSTEN, E. T. G.; VAN LEEUWEN, J. C.; BRUSSE-KEIZER, M. G. J.; VAN AALDEREN, W. M. C.; THIO, B. J. BMI predicts exercise induced bronchoconstriction in asthmatic boys. **Pediatr Pulmonol**, v. 52, n. 9, p. 1130-1134, 2017.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Asma: Aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, comum na infância e na adolescência, caracterizada pela hiperresponsividade das vias aéreas inferiores e por obstrução ao fluxo aéreo expiratório (GINA, 2018). Manifesta-se clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, falta de ar, aperto no peito e tosse (GOMEZ-LLORENTE et al., 2017), que variam de forma característica ao longo do tempo e na intensidade. Essas variações podem ocorrer espontaneamente, mas são muitas vezes desencadeadas por fatores como exposição a alérgenos ou irritantes, alteração do clima ou infecções respiratórias virais e exercício físico (GINA, 2018).

Cerca de 334 milhões de indivíduos no mundo apresentam sintomas sugestivos de asma (GOMEZ-LLORENTE et al., 2017), variando de 1 a 18% sua prevalência em diversos países (GINA, 2018). Na população infantil, as maiores prevalências (> 20%) foram observadas em países de língua inglesa e na América Latina (ISAAC, 1998). Estima-se que no Brasil, a prevalência de sintomas de asma alguma vez na vida seja de 24,4% nas crianças com idades entre 6 e 7 anos e de 19,9% entre os adolescentes na faixa etária de 13 e 14 anos (ASHER et al., 2006).

Apesar dos avanços em relação ao conhecimento da fisiopatologia e terapêutica, a crescente prevalência de asma é um grave problema de saúde pública no mundo (ADENIYI; YOUNG, 2012). Nos países em desenvolvimento sua repercussão é geralmente preocupante por conta da dificuldade de acesso aos serviços de saúde e aos medicamentos necessários (FATTORE; SANTOS; BARRETO, 2014; CHONG NETO et al., 2012; MALLOL et al., 2010). Mesmo sendo um grande fardo para a população infantil, a asma não tem a devida atenção das políticas de saúde no Brasil (STELMACH; CRUZ, 2017).

A asma classicamente tem sido classificada como alérgica (extrínseca) ou não-alérgica (intrínseca) (OBERLE; MATHUR, 2017) entretanto, análise por conglomerados mais recente identificou cinco fenótipos de asma: alérgica de início precoce, tardia eosinofílica, neutrofílica, induzida por exercício físico e relacionada à obesidade (WENZEL, 2012). A classificação fenotípica dos asmáticos tem se

mostrado útil na tentativa de compreender melhor os mecanismos da doença (OBERLE; MATHUR, 2017).

Usualmente a asma se inicia na infância, e muitas vezes está associada a outros distúrbios alérgicos, como dermatite atópica e rinite alérgica (GOMEZ-LLORENTE et al., 2017). O início precoce na infância é caracterizado por sensibilização alérgica (HALDAR et al., 2008; MOFFATT et al., 2010), já na asma de início tardio, mais característica no sexo feminino, muitas vezes está associada à função pulmonar reduzida e maior gravidade, apesar de menor duração da doença (CHUNG et al., 2014).

Na asma, o processo inflamatório predominantemente do tipo T2 inclui linfócitos Th2 e citocinas agregadas, muitas vezes associado à infiltração eosinofílica (GOMEZ-LLORENTE et al., 2017). As células Th2 liberam IL-4 e IL-13 que estimulam a diferenciação dos plasmócitos em células produtoras de imunoglobulinas E (IgE) específicas que, por sua vez, se ligarão aos mastócitos com a subsequente liberação de mediadores por parte destas células quando do contato com os antígenos específicos. Também produzem as citocinas IL-5 que, junto com a IL-13, estimulam a produção, recrutamento e sobrevivência de eosinófilos (LEVINE; WENZEL, 2010; OBERLE; MATHUR, 2017). Os eosinófilos são as células efetoras da inflamação alérgica e liberam mediadores capazes de promover a inflamação brônquica. Também produzem IL-4 e IL-13, embora em menor quantidade que os linfócitos Th2 (LOCKSLEY, 2010; LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

Os mediadores liberados pelos mastócitos e pelos eosinófilos levam à inflamação brônquica, hiperresponsividade brônquica e contração da musculatura lisa (LOCKSLEY, 2010). Uma outra via de recrutamento de eosinófilos, que não envolve a imunidade adaptativa, se dá através da estimulação das células linfoides inatas tipo 2 por poluentes ambientais, vírus, endotoxinas bacterianas e glicolipídios. Esta via recruta também os eosinófilos via IL-5 e IL-13, mas como não há produção de IL-4, não há também estímulo à produção específica de IgE (LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

Na asma não alérgica e não eosinofílica ocorre a ativação de neutrófilos e está associada à maior gravidade da doença (WOOD et al., 2012). O processo inflamatório é marcado pela presença de linfócitos Th17 e da IL-17 que estão associados à maior afluxo de neutrófilos nos brônquios levando à hiperplasia das glândulas mucosas, aumento da secreção de muco, hiperresponsividade das vias aéreas, remodelação

brônquica e redução da sensibilidade aos corticosteroides (NEWCOMB; PEEBLES JR, 2013; SHEN et al., 2011; CHESNÉ et al., 2014).

O diagnóstico da asma é predominantemente clínico, com história de episódios recorrentes de dispneia acompanhada de sibilos, tosse e secreção mucóide (GUILLEMINAULT et al., 2017). Entretanto, a avaliação das principais características fisiopatológicas, incluindo obstrução reversível ao fluxo aéreo, é também essencial para confirmação diagnóstica (ALONSO; SAGLANI, 2017). Os testes de função pulmonar, em especial a espirometria, auxiliam na obtenção de dados referentes à presença e intensidade da obstrução brônquica, bem como sua reversibilidade (FUHLBRIGGE, 2003). Através desses testes torna-se possível a análise dos volumes e fluxos aéreos pulmonares e a classificação dos distúrbios ventilatórios segundo a sua gravidade e resposta aos broncodilatadores (CIBELLA et al., 2002).

Do ponto de vista clínico, a intensidade da asma pode ser classificada como intermitente ou persistente que por sua vez pode ser leve, moderada ou grave. No que concerne ao controle da doença com o tratamento, em asma pode ser classificada como controlada, parcialmente controlada ou não controlada (CRUZ et al., 2012). Os principais desafios no manejo da asma são a obtenção do controle dos sintomas, eliminação das limitações clínicas e a redução do risco futuro de resultados adversos da própria doença, assim como o tratamento e prevenção das exacerbações (GINA, 2018). Segundo as diretrizes da *Global Initiative for Asthma*, a asma é considerada bem controlada quando são verificados sintomas diurnos ou despertares noturnos mínimos ou ausentes, sem limitação nas atividades diárias e esportivas, uso de medicação de resgate para alívio dos sintomas não mais que duas vezes por semana, função pulmonar normal ou o mais próximo possível do normal e ausência de exacerbações (GINA, 2018).

2.2 Obesidade em indivíduos asmáticos

A obesidade é um dos principais problemas de saúde pública no mundo, responsável pelos aumentos substanciais na morbidade e mortalidade por várias doenças crônicas (FINUCANE et al., 2011). Predisposição genética, ingestão de alimentos ricos em gordura e a diminuição do nível de atividade física são fatores importantes que aumentam o risco de obesidade e de outras comorbidades, como

doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, disfunções musculoesqueléticas e doenças respiratórias (MOZAFFARINA et al., 2011; FARAH et al., 2015; VAN DEUTEKOM et al., 2013).

De acordo com Gomez-Llorente et al. (2017), a obesidade é uma doença complexa, associada a um estado inflamatório sistêmico, causado, em parte, pelas diferentes adipocinas segregadas pelo tecido adiposo. Incluem-se nesse grupo a leptina, adiponectina, IL-6, TNF- α , bem como a proteína c-reativa (PCR) (DERAZ et al., 2012; SIN; SUTHERLAND, 2008; JARTTI et al., 2009) e aumento na concentração de leucócitos, refletindo a desregulação do processo inflamatório (VON MUTIUS et al., 2001). O aumento da gordura corporal também está associado à elevação no número dos eosinófilos e à indução de inflamação alérgica eosinofílica no epitélio do trato respiratório (FATUCH; ROSÁRIO FILHO, 2005).

A leptina é um mediador pró-inflamatório que paradoxalmente diminui a inflamação pulmonar (GULER et al., 2004) por aumentar o diâmetro das vias aéreas (ARTEAGA-SOLIS et al., 2013). Contudo, nos indivíduos obesos asmáticos, altos níveis de leptina podem promover a inflamação (JARTTI et al., 2009), agravando a asma devido à elevação das respostas proliferativas dos linfócitos T CD4+ com a ativação de mastócitos (SHORE et al., 2005). Além disso, a leptina pode estimular a produção de TNF- α e IL-6 a partir do tecido adiposo (BASTARD et al., 2006), assim como manter a concentração de eosinófilos em condições de atividade inflamatória (KATO et al., 2011; JEONG; LEE; LI, 2015).

A adiponectina, um dos produtos mais abundantes do tecido adiposo, é responsável pela indução de citocinas anti-inflamatórias, tais como IL-10 e IL-1 (KUMADA et al., 2004). Também tem o papel de inibição das citocinas TNF- α e IL-6 (AJUWON; SPURLOCK, 2005) que podem exacerbar as crises de asma, aumentando a severidade à resposta alérgica (AZAMBUJA et al., 2015). Os níveis de adiponectina não aumentam com a obesidade, diferente das concentrações séricas de leptina (SOOD, 2010). Ao invés disso, em sujeitos obesos, existe uma tendência à diminuição da concentração deste mediador anti-inflamatório (ARITA et al., 1999).

A PCR é um dos marcadores mais característicos do processo inflamatório (RIDKER, 2001; TALL, 2004). Suas concentrações sanguíneas aumentam na fase aguda de uma inflamação em decorrência de uma resposta sistêmica na tentativa de minimizar a lesão (PICKUP, 2004), verificando-se que quanto maior a gravidade da asma, maior a liberação da PCR (MONADI et al., 2016). O elevado acúmulo dessa

proteína pode aumentar a hiperresponsividade das vias aéreas, sugerindo que a inflamação sistêmica também possa estar associada à inflamação pulmonar (KONY et al., 2004). Segundo Canoz et al. (2008) e Rasmussen et al. (2009), elevadas concentrações de PCR estão associadas ao declínio da função pulmonar em asmáticos.

No que concerne à mecânica respiratória, os níveis elevados de gordura na região do tórax e abdômen nos indivíduos obesos reduzem o calibre das vias aéreas periféricas devido à redução no volume expiratório de reserva, e resulta também em necessidade de maior esforço durante a inspiração para expansão da caixa torácica (POULAIN et al., 2006; SHORE, 2008). Além disso, o excesso de volume abdominal dificulta a movimentação do diafragma durante a inspiração, o que determina a diminuição do volume de ar corrente nos pulmões, resultando em menor calibre brônquico devido à redução da retração elástica pulmonar e consequente aumento da reatividade das vias aéreas (FATUCH; ROSÁRIO FILHO, 2005).

Um efeito direto do acúmulo de tecido adiposo no tórax e abdômen em pacientes obesos é a redução da complacência pulmonar e da parede do tórax, o que determina consequente aumento da resistência elástica e redução da distensibilidade das estruturas extrapulmonares (ERIKSEN et al., 1978). A complacência do pulmão também é diminuída, não somente pelo excesso de gordura, mas também pelo débito sanguíneo aumentado nos pulmões de pacientes obesos e pelo aumento da tensão superficial dos alvéolos (SALOME; KING; BEREND, 2010; LEME SILVA; PELOSI; ROCCO, 2012). Deste modo, a parede do tórax e o diafragma sofrem menor distensão no final da expiração, comprometendo a capacidade residual funcional (CRF) e o volume de reserva expiratório dos pulmões (VRE) (JONES; NZEKWU, 2006).

Em indivíduos obesos asmáticos, vários mecanismos podem estar envolvidos na relação entre as duas doenças (obesidade e asma), entre eles a ativação de genes comuns à obesidade e à asma (CASTRO-RODRÍGUEZ et al., 2001; GUILLEMINAULT et al., 2017) indicando um novo fenótipo (DIXON et al., 2010; GOMEZ-LLORENTE et al., 2017). Segundo Holguin et al. (2011), existem dois subgrupos distintos de asmáticos obesos: um que apresenta asma atópica com início precoce, em quem a maior gravidade da asma seria uma consequência do surgimento da obesidade, e o outro, com asma não atópica de início tardio, nos quais a obesidade e a maior gravidade da asma estariam associadas de forma causal. Esse fenótipo é caracterizado por sintomas severos (HUANG et al. 2008), redução no controle da

asma e diferentes respostas à medicação (SUTHERLAND et al., 2012), incluindo redução na eficácia dos corticosteroides inalados (SUTHERLAND et al., 2008; FORNO et al., 2011; CAMARGO et al., 2010; BOULET; FRANSSEN, 2007).

No que tange a prevalência da asma em indivíduos obesos, as investigações demonstraram resultados distintos (CHEN et al., 2013; VISNESS et al., 2010; KAJBAF; ASAR; ALIPOOR, 2011; COTTRELL et al., 2011; JENSEN, WOOD, GIBSON, 2012; LANG et al., 2013). Segundo Silva et al. (2013), Guibas et al. (2013) e Suh et al. (2011), as duas doenças teriam uma associação predominantemente positiva, verificando-se que quanto maior os níveis de gordura corporal, maior a prevalência de asma. Por outro lado, nos estudos recentes de Den Dekker et al. (2017) e de Lim et al. (2017), não foi verificada associação entre prevalência da asma e obesidade.

Muitos estudos verificaram que os indivíduos obesos possuem maior gravidade de asma e maior hiper-responsividade de vias aéreas (VAN VEEN et al., 2008; MOREIRA et al., 2013; BOULET et al., 2013), outros também afirmaram que o excesso de adiposidade pode estar relacionado aos baixos níveis de atividade física dos indivíduos asmáticos (VAHLKVIST; INMAN; PEDERSEN, 2010). Acredita-se que a combinação entre essas doenças (asma e obesidade) possa ocasionar uma maior redução da função pulmonar (DIXON; POYNTER, 2016), aumento do trabalho de respiração e intolerância ao exercício físico, particularmente no exercício de alta intensidade, gerando um ciclo vicioso e contribuindo para o broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) (CIESLAK et al., 2010; CIESLAK et al., 2012; CRAIG; DISPENZA, 2013).

Nesse contexto, verifica-se a importância da adesão de sujeitos obesos asmáticos à prática regular de atividade física, visto que além dos benefícios para a saúde geral, o exercício pode melhorar a asma (WICHER et al., 2010; DOGRA et al., 2011). Estudos verificaram que na asma com fenótipo de obesidade, a perda de peso obtida através de medidas dietéticas adequadas e exercícios regulares mostraram-se eficientes na melhoria da inflamação das vias aéreas e no controle da asma em crianças (DIAS-JÚNIOR et al., 2014; SCOTT et al., 2013). Contudo, se a duração e a carga do exercício forem elevadas, pode funcionar como um potente gatilho para os sintomas de BIE (RUNDELL; SUE-CHU, 2013), que necessita ser prevenido.

2.3 Broncoespasmo induzido por exercício: fisiopatologia e diagnóstico

O broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) é caracterizado pelo estreitamento transitório das vias aéreas após esforço físico vigoroso (ANDERSON; KIPPELEN, 2012; PARSONS et al., 2013), associado ou não a sintomas respiratórios, cuja prevalência em crianças e adolescentes asmáticos situa-se entre 50% e 90% (AGGARWAL; MULGIRIGAMA; BEREND, 2018; ANDERSON; DAVISKAS, 2000). Em indivíduos sem diagnóstico de asma brônquica, ocorre em aproximadamente 5 a 20%, com maior frequência em crianças e adolescentes, especialmente naqueles com excesso de peso (GOTSHALL, 2002; SHORE, 2008).

Os sintomas se desenvolvem após um breve período de exercício e podem durar 30-90 minutos se não forem tratados (HALLSTRAND, 2012). O BIE ocorre, em grande parte, pela evaporação de água da mucosa das vias aéreas inferiores em resposta ao aumento da taxa de ventilação provocada pelo exercício (O'NEILL; DOGRA, 2017). Esse fator induz uma alteração transitória da osmolaridade na camada de líquido epitelial periciliar (ANDERSON; KIPPELEN, 2012) o que gera o estímulo para resposta, seja das células epiteliais, seja das células inflamatórias e fibras nervosas, liberando mediadores capazes de resultar em broncoespasmo (ANDERSON; KIPPELEN, 2013; PARSONS et al., 2013; KARJALAINEN et al., 2000).

Apesar da possível ocorrência de BIE em indivíduos sem história previa de asma (WEILER et al., 2007), os asmáticos tendem a desencadear com mais frequência, por já apresentarem inflamação e hiper-responsividade brônquicas. Além do exercício físico, fatores ambientais como temperatura e umidade do ar, e a exposição a alérgenos e irritantes no ar respirado são fatores também capazes de influenciar o surgimento do BIE (ANDERSON; KIPPELEN, 2008; PARK et al., 2014).

Os sintomas de BIE mais comuns são tosse, falta de ar, chiado e aperto no peito que ocorrem durante ou após a realização de esforço físico mais intenso (O'NEIL; DOGRA, 2017). Por vezes, os indivíduos percebem a broncoconstrição como dor torácica ou abdominal (FIKS, 2008; CRAIG; DISPENZA, 2013). Apesar de no mais das vezes serem leves a moderados, estes sintomas podem causar comprometimento da aptidão física (PARSONS et al., 2013) e ajudam a explicar por que muitos indivíduos que apresentam BIE não são suficientemente ativos, já que o broncoespasmo pode levar ao aumento da percepção de desconforto, que incluem falta de ar e falta de prazer na prática de exercícios físicos (O'NEILL; DOGRA, 2017).

Estes sintomas podem ocorrer mesmo em indivíduos sem BIE e, devido à baixa acurácia das queixas clínicas, o diagnóstico de BIE necessariamente deve ser feito por meio de avaliação objetiva (HALLSTRAND et al., 2002; PARSONS et al., 2013). A espirometria pode nos fornecer dados importantes em relação à função pulmonar do indivíduo, como capacidade vital lenta (CVL), capacidade vital forçada (CVF) e ventilação voluntária máxima (VVM) (BASSO, 2010). Contudo, o indicador mais empregado é o que avalia o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) antes e a intervalos regulares após o teste de desencadeamento de BIE, como corrida livre, em esteira ou bicicleta estacionária, entre outros (ANDERSON; KIPPELEN, 2013).

Segundo Backer et al. (1991), em indivíduos normais, logo após um esforço intenso os valores do VEF_1 tendem a voltar aos níveis basais após um leve incremento, já os que desenvolvem BIE, apresentam uma queda gradual no VEF_1 após a interrupção do esforço. Considera-se como um teste positivo aquele em que o indivíduo apresenta redução igual ou superior a 10% no VEF_1 em relação ao valor basal (PARSONS et al., 2013). Segundo Anderson e Brannan (2003), uma redução $\geq 10\%$ e $< 25\%$ no VEF_1 pode ser considerada como leve, $\geq 25\%$ e $< 50\%$ moderada e, $\geq 50\%$ representa broncoespasmo grave.

O teste de broncoprovocação mais comum para o diagnóstico de BIE é a corrida em esteira (ATS, 1999). Nesse teste, o indivíduo deve manter o esforço numa intensidade determinada pela frequência cardíaca igual ou maior que 80% da máxima prevista (usando a fórmula Frequência Cardíaca máxima = $220 - \text{idade}$) e duração de 8 minutos, sendo os 2 primeiros minutos utilizados para rápido aumento da intensidade do esforço de modo a atingir uma elevada taxa de ventilação (PARSONS et al., 2013; MOLIS; MOLIS, 2010). Após a execução do teste, avalia-se a função pulmonar do sujeito por meio da espirometria em tempos pré-determinados, em geral 05, 10, 15 e 30 minutos após o exercício (PARSONS et al., 2013).

Para o diagnóstico do BIE alguns métodos têm sido utilizados como alternativa aos exercícios de corrida ou pedalar, tais como a inalação de aerossóis hiperosmolares ou de manitol em pó e a hiperventilação eucápnica voluntária (HEV) (PARSONS et al., 2013). Neles a realização de esforço físico é desnecessária pois provocam o mesmo tipo de estímulo nas vias aéreas que a corrida, ou seja, a alteração na osmolaridade do fluido periciliar da mucosa brônquica. A HEV consiste na respiração de ar seco acrescido de CO_2 para evitar a alcalose respiratória durante

seis a oito minutos e ventilação minuto alvo de 21 vezes o VEF₁ basal (ANDERSON; KIPPELEN, 2013), simulando a ventilação equivalente àquela atingida durante o exercício intenso, num ambiente controlado.

2.4 Broncoespasmo induzido por exercício e obesidade

A obesidade é responsável pelas alterações das propriedades mecânicas do sistema respiratório, principalmente pelo elevado depósito de tecido adiposo na região do tórax e do abdômen, que resulta no comprometimento do crescimento e desenvolvimento dos pulmões durante a infância (SHORE; FREDBERG, 2005). Além disso, o aumento da concentração de tecido adiposo restringe a expansão pulmonar e prejudica as forças de retração elástica pulmonar, responsável em grande parte pela patência das vias aéreas, em especial as menores (COSTA et al., 2016).

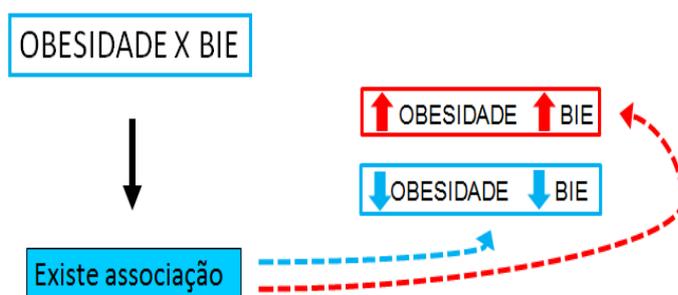
Indivíduos obesos são menos tolerantes ao exercício físico em comparação aos eutróficos (SHORE, 2010; VAN VEEN et al., 2017). A adaptação ao aumento do trabalho respiratório (respiração rápida e superficial) durante o exercício e menor diâmetro das vias aéreas devido ao excesso de gordura (BEUTHER et al., 2006), refletem-se numa menor capacidade de absorção do oxigênio e conseqüentemente limitação do desempenho atlético (VAN VEEN et al., 2017). Em muitos indivíduos, mesmo em repouso e de acordo com o grau de adiposidade, pode ocorrer desequilíbrio na função pulmonar (RASSLAN et al., 2009). Nesse contexto, verifica-se que a obesidade interfere diretamente na mecânica respiratória (ALBUQUERQUE et al., 2015) por alterar a força dos músculos respiratórios, o calibre das vias aéreas, e, por conseguinte os volumes pulmonares (ULGER et al., 2006).

Associado a estas alterações mecânicas, o desequilíbrio metabólico na obesidade promove um estado de inflamação sistêmica decorrente da liberação de citocinas pró-inflamatórias que incluem leptina, interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), entre outros (GOMEZ-LLORENTE et al., 2017). Todos estes fatores são capazes de influenciar a hiperresponsividade e a inflamação brônquicas (ROBINSON, 2014; SHORE et al., 2003; DIXON et al., 2011), bem como na apresentação clínica da asma (HOLGUIN et al., 2011).

O excesso de gordura corporal está associado à maior intensidade da asma, uma vez que os indivíduos obesos asmáticos apresentam, com frequência, maior

número de exacerbação, asma mais grave e menor capacidade ao exercício físico que os não obesos (CASSOL et al., 2005), sugerindo que a obesidade contribua para o desenvolvimento do BIE (figura 1) (LOPES et al., 2009; MARTÍN-MUÑOZ et al., 2008; BAEK et al., 2011; VAN VEEN et al., 2017). Sujeitos asmáticos com obesidade apresentam uma maior redução no VEF₁ após esforço físico intenso e uma recuperação mais lenta do BIE em relação aos asmáticos não obesos (DEL RIO-NAVARRO et al., 2000; LOPES et al., 2009), o que pode restringir sua participação em atividades físicas, jogos e esportes (VAN LEEUWEN et al., 2013; VAN LEEUWEN et al., 2014).

Figura 1 – Modelo explicativo da associação entre obesidade e BIE.



Fonte: o autor, 2019.

A relação entre o BIE e a obesidade tem sido analisada por diversos pesquisadores. Segundo Costa et al. (2016), Ulger et al. (2006) e Del Rio-Navarro et al. (2000) a frequência de BIE é maior em indivíduos obesos sem histórico de asma, quando comparados aos não obesos. No estudo de Baek et al. (2011), a gravidade do BIE foi significativamente maior em indivíduos obesos com asma do que nos asmáticos sem obesidade e Van Veen et al. (2017) relataram que o nível de adiposidade era mais elevado entre os meninos que apresentaram redução >10% no VEF₁. Entretanto, Calvert; Burney (2005) afirmaram que a relação entre o nível de adiposidade e o BIE ainda não foi determinado nas crianças asmáticas eutróficas.

Pesquisas com crianças e adolescentes com histórico positivo (RODRIGUES et al., 2007) ou negativo de asma (GÖKBEL; ATAS, 1999), não identificaram diferenças na frequência de BIE entre obesos e não obesos. Nesse contexto, verifica-se que a frequência e a intensidade de BIE variam de acordo com as características

dos indivíduos em relação à presença ou não de asma e obesidade (CIESLAK et al., 2010).

A diminuição nos níveis de adiposidade pode reduzir a gravidade do BIE (VAN LEEUWEN et al., 2014; VAN VEEN et al., 2017). O exercício físico tem sido consistentemente adotado como método preventivo/terapêutico para redução da massa corporal e também para a melhoria da aptidão cardiorrespiratória (COSTA et al., 2016). Contudo, apesar de ser uma forma de tratamento não medicamentoso, a atividade física também pode ser um estímulo importante para desencadear crises de broncoespasmo (CASSOL et al., 2005) que precisa ser diagnosticado e tratado adequadamente para que o exercício físico possa ser executado sem prejuízos aos pacientes (GINA, 2018).

Segundo Van Veen et al. (2017), crianças com asma são menos ativas que seus pares saudáveis, o que provoca uma redução na massa muscular e acúmulo de tecido adiposo. Em asmáticos, um menor nível de aptidão física e o excesso de peso também podem estar associados ao BIE (SHERRIFF et al. 2009). Considerando os sintomas respiratórios como um dos fatores determinantes para a resistência à atividade física em indivíduos obesos, torna-se necessário compreender melhor essa limitação para prevenir e tratar o sedentarismo e a obesidade na população infantil, em especial nos asmáticos (SHORE, 2008; JANG et al., 2006).

2.5 Justificativa

A obesidade tem sido associada à maior intensidade de BIE em crianças e adolescentes asmáticos (LOPES et al., 2009; BAEK et al., 2011; VAN VEEN et al., 2017), entretanto, há controvérsias em relação à sua prevalência nestes indivíduos (LOPES et al., 2009; BAEK et al., 2011; VAN VEEN et al., 2017; CALVERT; BURNEY, 2005; CONSILVIO et al., 2010). Outras questões que também não estão claras na literatura são a duração do BIE nestes indivíduos comparados com os não obesos e a influência do valor basal do VEF₁ na prevalência e intensidade do BIE (LOPES et al., 2009; VAN VEEN et al., 2017; CALVERT; BURNEY, 2005; CONSILVIO et al., 2010; CABRAL et al., 1999).

2.6 Objetivos

2.6.1 Objetivo Geral:

Verificar a associação entre o índice de massa corporal (IMC) e o broncoespasmo induzido por exercício (BIE) em crianças e adolescentes asmáticos.

2.6.2 Objetivos Específicos:

- Verificar a prevalência de BIE em relação ao IMC;
- Comparar a intensidade do BIE em relação ao IMC aos 5^o, 15^o e 30^o minutos após o teste de corrida em esteira;
- Verificar a associação entre o sexo, BIE e IMC;
- Analisar a associação entre a gravidade da asma e BIE, em relação ao IMC;
- Verificar a associação entre o VEF₁ basal, IMC e BIE;

2.7 Hipóteses

H₀ - Não existe associação entre o IMC e o BIE em crianças e adolescentes asmáticos.

H_a - O aumento do IMC está associado à maior ocorrência de BIE em crianças e adolescentes asmáticos.

2.8 Referências

ADENIYI, F. B.; YOUNG, T. Weight loss interventions for chronic asthma. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 11, n. 7, CD009339, 2012.

AGGARWAL B, MULGIRIGAMA A, BEREND N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. **NPJ Prim Care Respir Med**, v. 28, n. 31, p. 1-8, 2018.

AJUWON, K. M.; SPURLOCK, M. E. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 288, n. 5, p. 1220-1225, 2005.

ALBUQUERQUE C.G.; ANDRADE F.M.C; ROCHA M.A.A.; OLIVEIRA A.F.F.; LADOSKY W, VICTOR E.G.; RIZZO J.A. Resistência e reatância do Sistema respiratório por oscilometria de impulso em indivíduos obesos. **J Bras Pneumol**, v. 6, n. 41, p. 422-426, 2015.

ALONSO, A. M.; SAGLANI, S. Mechanisms Mediating Pediatric Severe Asthma and Potential Novel Therapies. **Frontiers in Pediatrics**, v. 5, n. 154, p. 1-13, 2017.

AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS). Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: A consensus statement. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, p. 321-340, 1999.

ANDERSON, S. D.; BRANNAN, J. D. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. **Clin Rev Allergy Immunol**, v. 24, p. 27-54, 2003.

ANDERSON, S. D.; DAVISKAS, E. The mechanism of exercise-induced asthma is. **J Allergy Clin Immunol**, v. 106, p. 453-459, 2000.

ANDERSON, S. D.; KIPPELEN, P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. **J Allergy Clin Immunol**, v. 122, n. 2, p. 225-235, 2008.

ANDERSON, S. D.; KIPPELEN, P. Assessment and Prevention of Exercise-Induced Bronchoconstriction. **Br J Sports Med**, v. 46, p. 391-396, 2012.

ANDERSON, S. D.; KIPPELEN, P. Assessment of EIB: What You Need to Know to Optimize Test Results. **Immunol Allergy Clin N Am**, v. 33, n. 3, p. 363-380, 2013.

ARITA, Y.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; TAKAHASHI, M.; MAEDA, K.; MIYAGAWA, J.; et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 257, p. 79-83, 1999.

ARTEAGA-SOLIS, E.; ZEE, T.; EMALA, C.W.; VINSON, C.; WESS, J.; KARSENTY, G. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. **Cell Metab**, v. 17, p. 35-48, 2013.

ASHER, M. I.; MONTEFORT, S.; BJÖRKSTÉN, B.; LAI, C. K.; STRACHAN, D. P.; WEILAND, S. K.; et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: Isaac Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys **Lancet**, v. 26, n. 368, p. 733-743, 2006.

AZAMBUJA, R. L.; AZAMBUJA, L. S. E. C. S.; COSTA, C.; RUFINO, R. Adiponectin in Asthma and Obesity: Protective Agent or Risk Factor for More Severe Disease? **Lung**, v. 193, 749-755, 2015.

BACKER, V.; DIRKSEN, A.; BACH-MORTENSEN, N.; HANSEN, K. K.; LAURSEN, E. M.; WENDELBOE, D. The distribution of bronchial responsiveness to histamine and exercise in 527 children and adolescents. **J Allergy Clin Immunol**, v. 88, n. 1, p. 68-76, 1991.

BAEK, H. S.; KIM, Y. D.; SHIN, J. H.; KIM, J. H.; OH, J. W.; LEE, H. B. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 107, n. 1, p. 14-21, 2011.

BASSO R. P.; DI LORENZO, V. A. P.; REGUEIRO, E. M. G.; LABADESSA, I. G.; PESSOA, B. V.; JAMAMI, M. Avaliação da capacidade de exercício em adolescentes asmáticos e saudáveis. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 14, n. 3, p. 252-258, 2010.

BASTARD, J. P.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M. J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J.; FEVE, B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **Eur Cytokine Netw**, v. 17, p. 4-12, 2006.

BEUTHER, D. A.; WEISS, S. T.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 174, p.112-119, 2006.

BOULET, L. P. Asthma obesity. **Clin Exp Allergy**, v. 43, n. 1, p. 8-21, 2013.

BOULET, L. P.; FRANSSEN, E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. **Respir Med**, v. 101, n. 11, p. 2240-2247, 2007.

CABRAL, A. L.; CONCEIÇÃO, G. M.; FONSECA-GUEDES, C. H.; MARTINS, M. A. Exercise-induced Bronchospasm in Children-effects of asthma severity. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, n. 6, p. 1819-1823, 1999.

CALVERT, J.; BURNEY, P. Effect of body mass on exercise-induced bronchospasm and atopy in African children. **J Allergy Clin Immunol**, v. 116, n. 4, p. 773-779, 2005.

CAMARGO JR, C. A.; BOULET, L. P.; SUTHERLAND, E. R.; BUSSE, W. W.; YANCEY, S. W.; EMMETT, A. H.; et al. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast. **J Asthma**, v. 47, n. 1, p. 76-82, 2010.

CANOZ, M.; ERDENEN, F.; UZUN, H.; MÜDERRISOGLU, C.; AYDIN, S. The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity. **Clin Invest Med**, v. 31, n. 6, p. 373-379, 2008.

CASSOL, V. E.; RIZZATO, T. M.; TECHE, S. P.; BASSO, D. F.; HIRAKATA, V. M.; MALDONADO, M.; et al. Prevalência e gravidade da asma em adolescentes e sua relação com índice de massa corporal. **The Journal of Pediatric**, v. 81, n. 4, p. 305-309, 2005.

CASTRO-RODRÍGUEZ, J. A.; HOLBERG, C. J.; MORGAN, W. J.; WRIGHT, A. L.; MARTINEZ, F. D. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become

overweight or obese during the school years. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 163, p. 1344-1349, 2001.

CHEN, Y. C.; DONG, G. H.; LIN, K. C.; LEE, Y. L. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. **Obes Ver**, v. 14, p. 222-231, 2013.

CHESNÉ, J.; BRAZA, F.; MAHAY, G.; BROUARD, S.; ARONICA, M.; MAGNAN, A. IL-17 in severe asthma. Where do we stand? **Am J Respir Crit Care Med**, v. 190, p. 1094-1101, 2014.

CHONG NETO, H. J.; ROSÁRIO, N. A.; SOLÉ, D.; LATIN AMERICAN ISAAC GROUP. Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World. **Allergy Asthma Immunol Res**, v. 4, n. 2, p. 62-67, 2012.

CHUNG, K. F.; WENZEL, S. E.; BROZEK, J. L.; BUSH, A.; CASTRO, M.; STERK, P. J.; et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. **Eur Respir J**, v. 43, p. 343-373, 2014.

CIBELLA, F.; GIUSEPPINA, C.; VINCENZO, B.; BUCCHIERI, S.; D'ANNA, S.; GUERRERA, D.; et al. Lung function decline in bronchial asthma. **Chest**, v. 122, p. 1944-1948, 2002.

CIESLAK, F.; LOPES, W. A.; LAZAROTTO, L.; TIMOSSO, L.S.; LEITE, N. Parâmetros fisiológicos em adolescentes obesos asmáticos e não-asmáticos submetidos ao broncoespasmo induzido pelo exercício. **Motricidade**, v. 8, Supl. 2, p. 555-566, 2012.

CIESLAK, F.; MILANO, G. E.; LOPES, W. A.; RADOMINSKI, R. B.; ROSARIO FLHO, N.A.; LEITE, N. O efeito da obesidade sobre parâmetros espirométricos em adolescentes submetidos a broncoprovocação por exercício. **Acta Scientiarum – Health Sciences**. v. 32, n. 1, p. 43-50, 2010.

CONSILVIO, N. P.; DI PILLO, S.; VERINI, M.; et al. The reciprocal influences of asthma and obesity on lung function testing, AHR, and airway inflammation in prepubertal children. **Pediatr Pulmonol**, v. 45, p. 1103-1110, 2010.

COSTA, R. O.; SILVA, J. P.; LACERDA, E. M.; DIAS, R.; PEZOLATO, V. A.; SILVA, C. A.; et al. Efeito do excesso de peso sobre parâmetros espirométricos de adolescentes submetidos ao exercício. **Einstein**, v. 14, n. 2, p. 190-195, 2016.

COTTRELL, L.; NEAL, W. A.; ICE, C.; PEREZ, M. K.; PIEDIMONTE, G. Metabolic abnormalities in children with asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 183, n. 4, p. 441-448, 2011.

CRAIG, T. J.; DISPENZA, M. C. Benefits of exercise in asthma. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 10, p. 133-140, 2013.

CRUZ, A. A.; FERNANDES, A. L.; PIZZICHINI, E.; FITERMAN, J.; PEREIRA, L. F.; PIZZICHINI, M.; et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia Para o Manejo da Asma - 2012. **J Bras Pneumol**, v. 38, Supl. 1, S1-S46, 2012.

DEL RIO-NAVARRO, B.; CISNEROS-RIVERO, M.; BERBER-ESLAVA, A.; ESPINOLA-REYNA, G.; SIENRA-MONGE, J. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non-asthmatic obese children. **Allergol Immunopathol**, v. 28, n. 1, p. 5-11, 2000.

DEN DEKKER, H. T.; ROS, K. P. I.; DE JONGSTE, J. C.; REISS, I. K.; JADDOE, V. W.; DUIJTS, L. Body fat mass distribution and interrupter resistance, fractional exhaled nitric oxide, and asthma at school-age. **J Allergy Clin Immunol**, v. 139, n. 3, p. 810-818, 2017.

DERAZ, T. E.; KAMEL, T.B.; EL-KERDANY, T. A.; EL-GHAZOLY, H. M. High-sensitivity C reactive protein as a biomarker for grading of childhood asthma in relation to clinical classification, induced sputum cellularity, and spirometry. **Pediatric Pulmonology**, v. 47, n. 3, p. 220-225, 2012.

DIAS-JÚNIOR, S. A.; REIS, M.; CARVALHO-PINTO, RM, STELMACH R, HALPERN A, CUKIER A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. **Eur Respir J**, v. 43, p. 1368-1377, 2014.

DIXON, A. E.; POYNTER, M. E. Mechanisms of asthma in obesity: pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. **Am J Respir Cell Mol Biol**, v. 54, p. 601-608, 2016.

DIXON, A. E.; PRATLEY, R. E.; FORGIONE, P. M.; KAMINSKY, D. A.; WHITTAKER-LECLAIR, L. A.; GRIFFES, L. A.; GARUDATHRI, J.; RAYMOND, D.; POYNTER, M. E.; BUNN, J. Y.; IRVIN, C. G. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, v. 128, n. 3, p. 508-515, 2011.

DOGRA, S.; KUK, J. L.; BAKER, J.; JANMIK, V. Exercise is associated with improved asthma control in adults. **Eur Respir J**, v. 37, p. 318-323, 2011.

ERIKSEN J, ANDERSEN J, RASMUSSEN JP, SORENSEN B. Effects of ventilation with large tidal volumes or positive end-expiratory pressure on cardiorespiratory function in anesthetized obese patients. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 22, p. 241-248, 1978.

FARAH, B. Q.; CHRISTOFARO, D. G.; BALAGOPAL, P. B.; CAVALCANTE, B. R.; BARROS, M. V.; RITTI-DIAS, R. M. Association between resting heart rate and cardiovascular risk factors in adolescents. **Eur J Pediatr**, v. 174, n. 12, p. 1621-1628, 2015.

FATTORE, G. L.; SANTOS, C. A.; BARRETO, M. L. Social determinants of childhood asthma symptoms: An ecological study in urban Latin America. **Journal of community health**, v. 39, n. 2, p. 355-362, 2014.

FATUCH, M. O. C.; ROSÁRIO FILHO, N. A. Relação entre obesidade e asma. **Rev bras alerg imunopatol**, v. 28, n. 2, p. 84-88. 2005.

FIKS, I. N. Asma e Exercício. **Rev Bras Crescimento Desenvol Hum**, v. 18, n. 2, p. 209-213, 2008.

FINUCANE, M.; STEVENS, G.; COWAN, M.; DANAEI, G.; LIN, J.; PACIOREK, C.; et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. **Lancet**, v. 377, p. 557-567, 2011.

FORNO, E.; LESCHER, R.; STRUNK, R.; WEISS, S.; FUHLBRIGGE, A.; CELEDON, J. C. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. **J Allergy Clin Immunol**, v. 127, n. 3, p. 741-49, 2011.

FUHLBRIGGE, A. L. Asthma severity and asthma control: symptoms, pulmonary function and inflammatory markers. **Curr Opin Pulm Med**, v. 10, p. 1-6, 2003.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018**. Available from: www.ginasthma.org) Acesso em 15/07/2018

GÖKBEL, H.; ATAS, S. Exercise-induced bronchospasm in nonasthmatic obese and nonobese boys. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 39, p. 361-364, 1999.

GOMEZ-LLORENTE, M. A.; ROMERO, R.; CHUECA, N.; MARTINEZ-CAÑAVATE, A.; GOMEZ-LLORENTE, C. Obesity and Asthma: A Missing Link. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 7, pág. 1-12, 2017.

GOTSHALL, R. W. Exercise-induced bronchoconstriction. **Drugs**, v. 62, n. 12, p. 1725-1239, 2002.

GUIBAS, G. V.; MANIOS, Y.; XEPAPADAKI, P.; MOSCHONIS, G.; DOULADIRIS, N.; MAVROGIANNI, C.; et al. The obesity-asthma link in different ages and the role of body mass index in its investigation: findings from the Genesis and Healthy Growth Studies. **Allergy**, v. 68, p. 1298-1305, 2013.

GUILLEMINAULT, L.; OUKSEL, H.; BELLEGUIC, C.; GUEN, Y. L.; GERMAUD, P.; DESFLEURS, E.; et al. Personalised medicine in asthma: from curative to preventive medicine. **Eur Respir Rev**, v. 26, 160010, 2017.

GULER, N.; KIRERLERI, E.; ONES, U.; TAMAY, Z.; SALMAYENLI, N.; DARENDELILER, F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? **J Allergy Clin Immunol**, v. 114, p. 254-259, 2004.

HALDAR, P.; PAVORD, I. D.; SHAW, D. E.; BERRY, M. A.; THOMAS, M.; BRIGHTLING, C. E.; et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 178, n. 3, p. 218-224, 2008.

HALLSTRAND, T. S. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 12, p. 42-48, 2012.

HALLSTRAND, T. S.; CURTIS, J. R.; KOEPEL, T. D.; MARTIN, D. P.; SCHOENE, R. B.; SULLIVAN, S. D.; et al. Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. **J Pediatr**, v. 141, p. 343-349, 2002.

HOLGUIN, F.; BLEECKER, E. R.; BUSSE, W. W.; CALHOUN, W. J.; CASTRO, M.; ERZURUM, S. C. Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. **J Allergy Clin Immunol**, v. 127, 1486-1493, 2011.

HUANG, F.; DEL RIO-NAVARRO, B. E.; MONGE, J. J.; TORRES, A. S.; ONTIVEROS, J. A.; OLIVOS, E. N.; et al. Endothelial activation and systemic inflammation in obese asthmatic children. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 29, p. 453-460, 2008.

ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. **Lancet**, v. 351, p. 1225-1232, 1998.

JANG, A. S.; LEE, J. H.; PARK, S. W.; SHIN, M. Y.; KIM, D. J.; PARK, C. S. Severe airway hyperresponsiveness in school-aged boys with a high body mass index. **Korean J Intern Med**, v. 21. n. 1, p. 10-14, 2006.

JARTTI, T.; SAARIKOSKI, L.; JARTTI, L.; LISINEN, I.; JULA, A.; HUUPPONEN, R.; et al. Obesity, adipokines and asthma. **Allergy**, v. 64, p. 770-777, 2009.

JENSEN, M. E.; WOOD, L. G.; GIBSON, P. G. Obesity and childhood asthma-mechanisms and manifestations. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 12, n. 2, p. 186-192, 2012.

JEONG, K. Y.; LEE, J.; LI, C. Juvenile obesity aggravates disease severity in a rat model of atopic dermatitis. **Allergy Asthma Immunol Res**, v. 7, p. 69-75, 2015.

JONES, R.; NZEKWU, M. The effects of body mass index on lung volumes. **Chest**, v. 130, p. 827-833, 2006.

KAJBAF, T. Z.; ASAR, S.; ALIPOOR, M. R. Relationship between obesity and asthma symptoms among children in Ahva, Iran: a cross sectional study. **Ital J Pediatr**, v. 37, n. 1, p. 1-6, 2011.

KARJALAINEN, E. M.; LAITINEN, A.; SUE-CHU, M.; ALTRAJA, A.; BJERMER, L.; LAITINEN, L. A. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 161, p. 2086-2091, 2000.

KATO, H.; UEKI, S.; KAMADA, R.; KIHARA, J.; YAMAUCHI, Y.; SUZUKI, T.; et al. Leptin has a priming effect on eotaxin-induced human eosinophil chemotaxis. **Int Arch Allergy Immunol**, v. 155, p. 335-344, 2011.

KONY, S.; ZUREIK, M.; DRISS, F.; NEUKIRCH, C.; LEYNAERT, B.; NEUKIRCH, F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. **Thorax**, v. 59, p. 892-896, 2004.

KUMADA, M.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; KOBAYASHI, H.; OKAMOTO, Y.; OHASHI, K.; et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. **Circulation**, v. 109, p. 2046-2049, 2004.

LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The immunology of asthma. **Nature immunology**, v. 16, p. 45-56, 2015.

LANG, J. E.; HOLBROOK, J. T.; WISE, R. A.; DIXON, A. E.; TEAGUE, W. G.; WEI, C. Y.; et al. Obesity in children with poorly controlled asthma: sex differences. **Pediatr Pulmonol**, v. 48, n. 9, p. 847-856, 2013.

LEME SILVA, P.; PELOSI, P.; ROCCO, P. R. Mechanical ventilation in obese patients. **Minerva Anestesiol**, v. 78, n. 10, p. 1136-1145, 2012.

LEVINE, S. J.; WENZEL, S. E. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. **Ann Intern Med**, v. 152, p. 232–237, 2010.

LIM, M. S.; LEE, C. H.; SIM, S.; HONG, S. K.; CHOI, H. G. Physical Activity, Sedentary Habits, Sleep, and Obesity are Associated with Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Dermatitis in Korean Adolescents. **Yonsei Med J**, v. 58, n. 5, p. 1040-1046, 2017.

LOCKSLEY, R.M. Asthma and allergic inflammation. **Cell**, v. 19, p. 777–783, 2010.

LOPES, W. A.; RADOMINSKI, R. B.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; LEITE, N. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. **Allergol Immunopathol (Madr)**, v. 37, n. 4, p. 175-179, 2009.

MALLOL, J.; SOLÉ, D.; BAEZA-BACAB, M.; AGUIRRE-CAMPOSANO, V.; SOTO-QUIROS, M.; BAENA-CAGNANI, C.; et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. **J Asthma**, v. 47, n. 6, p. 644-650, 2010.

MARTIN-MUNOZ, M. F.; PAGLIARA, L.; ANTELO, M. C.; MADERO JARABO, R.; BARRIO, M. I.; MARTINEZ, M. C.; MARTIN ESTEBAN, M. Exercise-induced asthma in asthmatic children. Predisposing factors. **Allergologia et Immunopathologia**. v. 36, n. 3, p. 123-127, 2008.

MOFFATT, M. F.; GUT, I. G.; DEMENAI, F.; STRACHAN, D. P.; BOUZIGON, E.; HEATH, S.; et al. A large scale, consortium based genomewide association study of asthma. **N Engl J Med**, v. 363, n. 13, p. 1211-1221, 2010.

MOLIS, M. A.; MOLIS, W. E. Exercise-Induced Bronchospasm. **Sports Health**, v. 2, n. 4, p. 311-317, 2010.

MONADI, M.; FIROUZJAH, A.; HOSSEINI, A.; JAVADIAN, Y.; SHARBATDARAN, M.; HEIDARI, B. Serum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, a case-control study. **Caspian J Intern Med**, v. 7, n. 1, p. 37-42, 2016.

MOREIRA, A.; BONINI, M.; GARCIA-LARSEN, V.; BONINI, S.; DEL GIACCO, S. R.; AGACHE, I.; et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I). **Allergy**, v. 68, n. 4, p. 425-439, 2013.

MOZAFFARINA, D.; HAO, T.; RIMM, E.B.; WILLETT, W.C.; HU, F.B. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. **N Engl J Med**, v. 364, p. 2392-2404, 2011.

NEWCOMB, D.; PEEBLES JR, R. Th17- mediated inflammation in asthma. **Curr Opin Immunol**, v. 25, p. 755-760, 2013.

O'NEILL, C.; DOGRA, S. Subjective Responses to Interval and Continuous Exercise in Adults With Exercise-Induced Bronchoconstriction. **Journal of Physical Activity & Health**, v. 14, n. 6, p. 486-491, 2017.

OBERLE, A. J.; MATHUR, P. Precision medicine in asthma. **Curr Opin Pulm Med**, v. 23, p. 254–260, 2017.

PARK, H. K.; JUNG, J. W.; CHO, S. H.; MIN, K. U.; KANG, H. R. What Makes a Difference in Exercise-Induced Bronchoconstriction: An 8 Year Retrospective Analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, p. e87155, 2014.

PARSONS, J. P. KAEDING, C.; PHILLIPS, G.; JARJOURA, D.; WADLEY, G.; MASTRONARDE, J. G. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 39, p. 1487-1492, 2007.

PARSONS, J. P.; HALLSTRAND, T. S.; MASTRONARDE, J. G.; KAMINSKY, D. A.; RUNDELL, K. W.; HULL, J. H.; et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 187, n. 9, p.1016-1027, 2013.

PICKUP, J. C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, p. 813-823, 2004.

POULAIN, M.; DOUCET, M.; MAJOR, G. C.; DRAPEAU, V.; SERIES, F.; BOULET, L. P.; TREMBLAY, A.; MALTAS, F. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathology sociology and therapeutic strategies. **Clinical Medicine Activity Journal**, v. 174, n. 9, p. 1293-1299, 2006.

RASMUSSEN, F.; MIKKELSEN, D.; HANCOX, R. J.; LAMBRECHTSEN, J.; NYBO, M.; HANSEN, H. S.; et al. High-sensitive C-reactive protein is associated with reduced lung function in young adults. **European Respiratory Journal**, v. 33, n. 2, p. 382-388, 2009.

RASSLAN, Z.; STIRBULOV, R.; LIMA, C. A. C.; SAAD JÚNIOR, R. Função pulmonar e obesidade. **Rev Bras Clin Med**, v. 7, p. 36-39, 2009.

RIDKER, P. M. High-sensitivity C-reactive protein potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. **Circulation**, v. 103, p. 1813-1818, 2001.

ROBINSON, P. D. Obesity and its impact on the respiratory system. **Paediatr Respir Rev**, v. 15, n. 3, p. 219-226, 2014.

RODRIGUES, J. C.; TAKAHASHI, A.; OLMOS, F. M.; SOUZA, J. B.; BUSSAMRA, M. H.; CARDIERI, J. M. Effect of body mass index on asthma severity and exercise-induced bronchial reactivity in overweight and obese asthmatic children. **Rev Paul Pediatr**, v. 25, p. 207-213, 2007.

RUNDELL, K. W.; SUE-CHU, M. Air quality and exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. **Immunology and allergy clinics of North America**, v. 33, n. 3, p. 409-421, 2013.

SALOME, C. M.; KING, G. G.; BEREND, N. Physiology of obesity and effects on lung function. **J Appl Physiol**, v. 108, n. 1, p. 206-211, 2010.

SCOTT, H. A.; GIBSON, P. G.; GARG, M. L.; PRETTO, J. J.; MORGAN, P. J.; CALLISTER, R.; et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. **Clin Exp Allergy**, v. 43, p. 36-49, 2013.

SHEN, N.; WANG, J.; ZHAO, M.; PEI, F.; HE, B. Anti-interleukin-17 antibodies attenuate airway inflammation in tobacco-smoke-exposed mice. **Inhal Toxicol**, v. 23, p. 212-218, 2011.

SHERRIFF, A.; MAITRA, A.; NESS, A. R.; MATTOCKS, C.; RIDDOCH, C.; REILLY, J. J.; et al. Association of duration of television viewing in early childhood with the subsequent development of asthma. **Thorax**, v. 64, p. 321-325, 2009.

SHORE, S. A. Obesity and asthma: possible mechanisms. **J Allergy Clin Immunol**, v. 121, n. 5, p.1087-1093, 2008.

SHORE, S. A. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. **J Appl Physiol**, v. 108, n. 3, p. 735-743, 2010.

SHORE, S. A.; FREDBERG, J. J. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. **J Allergy Clin Immunol**, v. 115, p. 925-927, 2005.

SHORE, S. A.; RIVERA-SANCHEZ, Y. M.; SCHWARTZMAN, I. N.; JOHNSTON, R. A. Responses to ozone are increased in obese mice. **J Appl Physiol**, v. 95, p. 938-945, 2003.

SILVA, R. C.; ASSIS, A. M.; GONÇALVES, M. S.; FIACCONE, R. L.; MATOS, S. M.; BARRETO, M. L.; et al. The prevalence of wheezing and its association with body mass index and abdominal obesity in children. **Asthma**, v. 50, n. 3, p. 267-273, 2013.

SIN, D. D.; SUTHERLAND, E. R. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. **Thorax**, v. 63, p. 1018-1023, 2008.

SOOD, A. Obesity, adipokines, and lung disease. **J Appl Physiol**, v. 108, p. 744-753, 2010.

STELMACH, R.; CRUZ, A. A. O paradoxo da asma: negligência, fardo e big data. **J Bras Pneumol**, v. 43, n. 3, p. 159-160, 2017.

SUH, M.; KIM, H. H.; CHOI, D. P.; KIM, K. W.; SOHN, M. H.; HA, K. H.; et al. Association between body mass index and asthma symptoms among Korean children: a Nation-Wide study. **J Korean Med Sci**, v. 26, n. 12, p. 1541-1547, 2011.

SUTHERLAND, E. R.; GOLEVA, E.; STRAND, M.; BEUTHER, D. A.; LEUNG, D. Y. Body mass and glucocorticoid response in asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 178, n. 7, p. 682-687, 2008.

SUTHERLAND, E.R.; GOLEVA, E.; KING, T.S.; LEHMAN, E.; STEVENS, A.D.; JACKSON, L.P.; et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. 1-7, 2012.

TALL, A. R. C-reactive protein reassessed. **N Engl J Med**, v. 350, p. 1450-1452, 2004.

ULGER, Z.; DEMIR, E.; TANAÇ, R.; GÖKSEN, D.; GÜLEN, F.; DARCAN, S.; et al. The effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness. **Turkish J Pediatr**, v. 48, n. 1, p. 43-50, 2006.

VAHLKVIST, S.; INMAN, M. D.; PEDERSEN, S. Effect of asthma treatment on fitness, daily activity and body composition in children with asthma. **Allergy**, v. 65, n. 11, p. 1464-1471, 2010.

VAN DEUTEKOM, A. W.; CHINAPAW, M. J. M.; VRIJKOTTE, T. G. M.; GEMKE, R. J. B. J. Study protocol: the relation of birth weight and infant growth trajectories with physical fitness, physical activity and sedentary behavior at 8-9 years of age – the ABCD study. **BMC Pediatr**, v. 13, n. 102, p. 1-12, 2013.

VAN LEEUWEN, J. C.; DRIESSEN, J. M.; KERSTEN, E. T.; THIO, B. J. Assessment of exercise-induced bronchoconstriction in adolescents and young children. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 33, p. 381-394, 2013.

VAN LEEUWEN, J. C.; HOOGSTRATE, M.; DUIVERMAN, E. J.; THIO, B. J. Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children. **Pediatr Pulmonol**, v. 49, p. 1155-1161, 2014.

VAN VEEN, I, H.; TEN BRINKE, A.; STERK, P. J.; RABE, K. F.; BEL, E. H. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. **Allergy**, v. 63, n. 5, p. 570-574, 2008.

VAN VEEN, W. J.; DRIESSEN, J. M. M.; KERSTEN, E. T. G.; VAN LEEUWEN, J. C.; BRUSSE-KEIZER, M. G. J.; VAN AALDEREN, W. M. C.; THIO, B. J. BMI predicts exercise induced bronchoconstriction in asthmatic boys. **Pediatr Pulmonol**, v. 52, n. 9, p. 1130-1134, 2017.

VISNESS, C. M.; LONDON, S. J.; DANIELS, J. L.; KAUFMAN, J. S.; YEATTS, K. B.; SIEGA-RIZ, A. M.; et al. Association of childhood obesity with atopic and non-atopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. **J Asthma**, v. 47, n. 7, p. 822-829, 2010.

VON MUTIUS E, SCHWARTZ J, NEAS LM, DOCKERY D, WEISS ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. **Thorax**, v. 56, p. 835-838, 2001.

WEILER, J. M.; BONINI, S.; COIFMAN, R.; CRAIG, T.; DELGADO, L.; CAPAO-FILIFE, M.; et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology work group report: exercise-induced asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 119, n. 6, p. 1349-1358, 2007.

WENZEL, S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. **Nat Med**, v. 18, p. 716-725, 2012.

WICHER, I. B.; RIBEIRO, M. A. G. O.; MARMO, D. B.; SANTOS, C. I. S.; TORO, A. A. D. C.; MENDES. R. T.; et al. Effects of swimming on spirometric parameters and bronchial hyperresponsiveness and adolescents with moderate persistent atopic asthma. **J Pediatr**, v. 86, n. 5, p. 384-390, 2010.

WOOD, L.; BAINES, K.; FU, J.; SCOTT, H.; GIBSON, P. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. **Chest**, v. 142, p. 86-93, 2012.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

3.1.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo analítico observacional do tipo caso-controle. Os dados utilizados nesse trabalho foram coletados de duas pesquisas anteriores do nosso centro de estudos (CORREIA JÚNIOR et al., 2012; SILVA FILHO et al., 2015), com testes de exercício (corrida em esteira), realizado no laboratório de função pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em Recife, Pernambuco, Brasil.

3.2 Coleta de dados

As informações utilizadas neste estudo foram retiradas da ficha do paciente (Apêndice B), que estavam arquivadas no laboratório de função pulmonar, e incluem os dados gerais do paciente (data do atendimento, data de nascimento, idade e registro no hospital), dados sobre a doença (frequência das crises de asma, data da última crise e medicações em uso) e dados referentes às espirometrias e ao teste de broncoprovocação por corrida em esteira (altura, peso, frequência cardíaca, temperatura, umidade relativa do ar e VEF₁).

3.3 População em estudo

Foram analisados os dados de crianças e adolescentes asmáticos, de ambos os sexos, com faixa etária entre 7 e 19 anos, encaminhados do Ambulatório de Alergia e de Pediatria do Hospital das Clínicas da UFPE. Todos os indivíduos receberam diagnóstico clínico de asma por médicos especialistas dos referidos ambulatórios. A gravidade da asma seguiu os critérios do GINA 2009. Esta classifica a gravidade da asma em intermitente e persistente que por sua vez está dividida em leve, moderada

e grave, a depender da sintomatologia, número de despertares noturnos, necessidade de beta-2 para alívio, limitações de atividades, exacerbações e volume expiratório forçado no primeiro segundo ou pico de fluxo expiratório.

3.3.1 Critérios de elegibilidade

Os participantes da pesquisa deveriam apresentar diagnóstico clínico de asma. Apresentação do termo de consentimento assinado pelos pais ou responsáveis e termo de assentimento assinado pelos pacientes. Ter capacidade de realizar manobra de expiração forçada e capacidade psicomotora que viabilizasse a realização das manobras ventilatórias e/ou motoras (esteira rolante). Além de não apresentar infecção respiratória nas seis semanas antecedentes às avaliações.

3.3.2 Critérios de exclusão

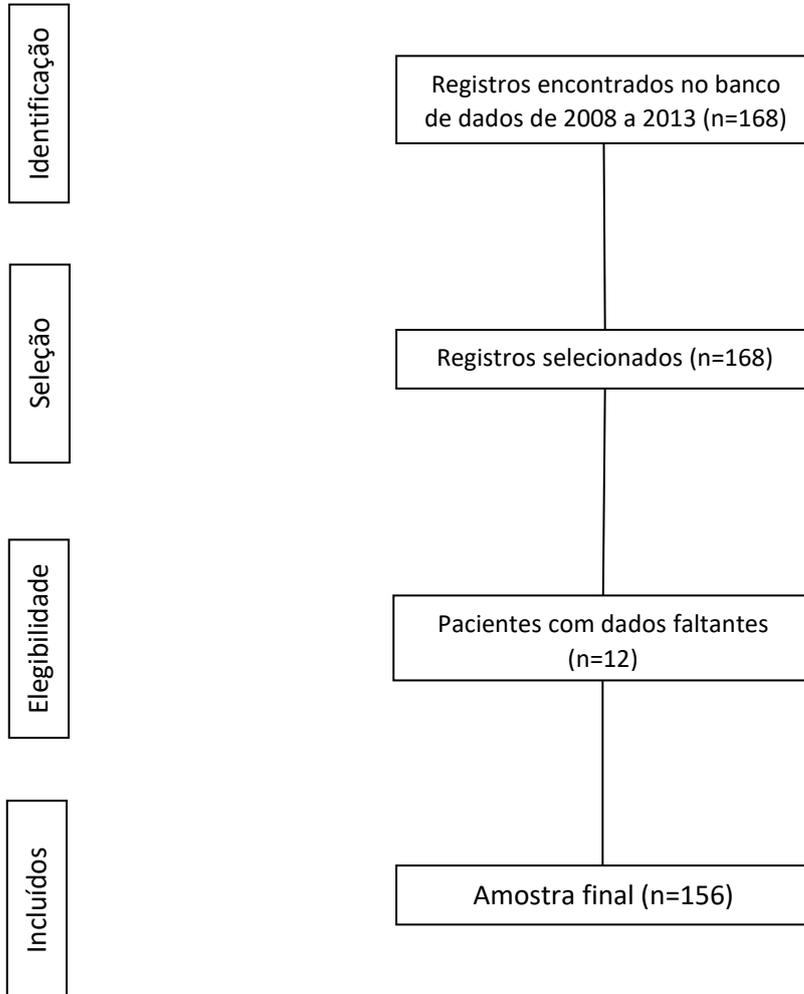
Foram excluídos os pacientes com VEF₁ basal menor que 60% do previsto, incapazes de realizar as manobras de expiração forçada para medida do VEF₁ ou que apresentassem outras doenças que interferissem nos testes (corrida em esteira e espirometria). Pacientes que não pudessem permanecer sem os medicamentos que deveriam ser suspensos para realização do teste também foram excluídos. Foi solicitada a suspensão de broncodilatadores beta-adrenérgicos de curta ação por 8 horas, os de longa ação por 48 horas e também a suspensão de bebidas com cafeína por 12 horas antes dos testes. Os corticoides inalatórios foram mantidos. Não fizeram parte do estudo pacientes em uso de corticóide sistêmico. Aqueles com dados faltantes também foram excluídos.

3.3.3 Cálculo da amostra

A amostragem realizou-se de forma intencional e por conveniência.

3.4 Fluxograma do estudo

Figura 2 - Sequência de operacionalização da pesquisa



Fonte: o autor, 2019.

3.5 Definição e categorização das variáveis

Quadro 1 – Definição e categorização das variáveis

Variáveis	Definição Teórica	Definição Operacional	Categorização
Broncoespasmo Induzido pelo Exercício (BIE)	Redução no VEF ₁ maior ou igual a dez por cento do valor basal (ATS, 2000).	Teste espirometria basal (ATS, 2000).	Presente Ausente
Espirometria	Prova de função pulmonar.	Mensuração dos volumes pulmonares.	X
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.	Quantidade de ar exalado durante o 1º segundo de uma expiração forçada.	X
Gravidade da asma	Critérios do GINA2009	Médico (hospital Clinicas UFPE) no Formulário da Pesquisa.	Intermitente/ persistente leve Moderada/grave
IMC	Peso dividido pela altura ao quadrado	Medidas aferidas por profissional capacitado ambulatório do Hospital Clinicas UFPE.	Eutrófico Sobrepeso Obeso
Sexo	Auto-explicativo	Auto-explicativo	Feminino Masculino
Idade	Tempo de vida	Idade entre 07 e 19 anos.	Números contínuos em anos.

Fonte: o autor, 2019.

Variáveis de exposição: Sobrepeso e obesidade

Variável de desfecho: BIE

3.6 Procedimentos Operacionais

3.6.1 Mensurações antropométricas

Utilizou-se como medidas antropométricas a estatura e a massa corporal. Para medida da estatura corporal utilizou-se um estadiômetro (marca Sanny, Brasil) próximo de 0,1cm, de modo que, o indivíduo deveria manter-se em posição ortostática, com os pés unidos e descalços, permanecendo em apneia respiratória e com a cabeça no plano horizontal de Frankfurt durante a medida. Além disso, o avaliado manteve as superfícies posteriores do calcânhar, cintura pélvica, cintura escapular e região occipital em contato com o estadiômetro.

O peso foi aferido por uma balança digital (Fillizola, precisão de 0,1 kg), com o avaliado permanecendo em posição ortostática, no centro da plataforma, descalço e com vestimentas leves. Em seguida o IMC foi calculado utilizando-se o programa WHO *AnthroPlus* da Organização Mundial da Saúde e categorizado por meio do IMC-escore Z. Foram classificados como eutróficos os indivíduos que apresentassem o escore $z \leq 1$, como sobrepeso escore $z > 1$ e < 2 e obeso escore $z \geq 2$ (WHO, 2006).

3.6.2 Gravidade da Asma

A avaliação da gravidade da asma foi realizada por médico especialista, sendo classificada de acordo com os critérios do GINA (2009). Esta classifica a gravidade da asma em intermitente e persistente que por sua vez está dividida em leve, moderada e grave a depender da sintomatologia, número de despertares noturnos, necessidade de beta-2 para alívio, limitações de atividades, exacerbações e volume expiratório forçado no primeiro segundo ou pico de fluxo expiratório. Os indivíduos foram agregados em dois grupos: Intermitente/Persistente Leve e Persistente Moderada/Grave.

3.6.3 Avaliação do broncoespasmo induzido por exercício (BIE)

A avaliação do BIE foi realizada de acordo com o protocolo sugerido pela *American Thoracic Society* (ATS, 2000), utilizando esteira ergométrica elétrica (*Athletic Wey Advanced 2*). Durante os testes, foram utilizados o cardiofrequencímetro (marca Polar®, modelo FT1, Finlândia) e o oxímetro de pulso (Solar 8000 GE® Marquet) para monitorização da frequência cardíaca e da saturação de oxigênio. Todos os equipamentos utilizados nas avaliações foram previamente calibrados. A sala de exame era climatizada e a temperatura mantida em torno de 25 °C e umidade relativa do ar por volta de 70%. Os pacientes foram submetidos a novas espirometrias cinco, quinze e trinta minutos após o término da corrida para medida do VEF₁.

O BIE foi definido como uma redução no VEF₁ após o exercício igual ou superior a 10% em relação ao valor basal (ATS, 2000; HANKINSON et al., 1999). Caso esta redução persistisse até a última medida após 30 minutos do exercício ou o paciente tivesse uma queda maior que 60% do basal, foi administrado broncodilatador por inalação (salbutamol 400mcg), seguido de nova avaliação espirométrica. O valor predito da espirometria foi calculado segundo o NHANES III (1996).

3.7 Análise estatística

Os dados contínuos foram expressos através de média \pm desvio padrão e mediana (intervalo interquartilico) e os categóricos por meio de porcentagens. As diferenças entre os grupos foram analisadas através da análise de variância (ANOVA) para as variáveis paramétricas e do teste de Kruskal-Wallis para as não paramétricas. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas utilizamos o teste de qui quadrado. As razões de chances (OR) para o BIE foram calculadas para cada variável de exposição por regressão logística. As variáveis com valor de $p < 0,20$ nas análises bivariadas foram selecionadas para compor o modelo de regressão multivariado, com a finalidade de avaliar o impacto das variáveis explanatórias. Os resultados foram expressos por razões de chances (OR) e ajustadas com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%).

Para a análise da gravidade do BIE (intensidade e tempo de recuperação) foi avaliada a área sobre a curva VEF₁/tempo nos 30 minutos de observação (AAC₀₋₃₀)

para os indivíduos com redução > 10% no VEF₁ empregando o método trapezoidal (Figura 1). A análise de variância multivariada (MANOVA) foi utilizada para comparar a redução do VEF₁ a partir do basal em indivíduos com BIE (eutróficos, sobrepesos e obesos) nos diferentes tempos avaliados após o teste de esteira. Os indivíduos com dados faltantes foram excluídos das análises. O nível de significância estabelecido foi de 5%. Os dados foram processados e analisados através do GraphPad Prism® (San Diego, USA,) e do Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows version 22.0.

3.8 Aspectos éticos

Os dados foram coletados de duas pesquisas do nosso centro de estudos (CORREIA JÚNIOR et al., 2012; SILVA FILHO et al., 2015). Todas as pesquisas receberam aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, protocolados sob nº 399.888 (anexo A) e 324/08 (anexo B).

3.9 Referências

AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS). Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 161, p. 309-329, 2000.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Center for Health Statistics. **The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III, 1988-1994): reference manuals and reports**. Maryland, 1996.

CORREIA JÚNIOR, M. A. V.; RIZZO, J. A.; SARINHO, S. W.; SARINHO, E. S. C.; MEDEIROS, D.; ASSIS, F. M. N. Effect of exercise-induced bronchospasm and parental beliefs on physical activity of asthmatic adolescents from a tropical region. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 108, n. 4, p. 249-253, 2012.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**, 2009. (Available from: www.ginasthma.org). Acesso em 18/09/2018

HANKINSON, J. L.; ODENCRANTZ, J. R.; FEDAN, K. B. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, n. 1, 179-187, 1999.

PRICE, J. F. Choices of therapy for exercise-induced asthma in children. **Allergy**, v. 56, p. 12-17, 2001.

SILVA FILHO, M. J. C. N.; GONÇALVES, A. V.; VIANA, M. T.; PEIXOTO, D. M.; SARINHO, E. S. C.; RIZZO, J. A. Exercise-induced bronchoconstriction diagnosis in asthmatic children: comparison of treadmill running and eucapnic voluntary hyperventilation challenges. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 115, n. 4, p. 277-281, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development.** WHO (nonserial publication). Geneva, Switzerland: WHO, 2006.

4 RESULTADOS

Características da população estudada

Foram analisados os dados de 156 pacientes asmáticos cujos dados gerais estão na tabela 1. A média de idade de $12,7 \pm 2,5$ anos, porém os indivíduos obesos eram mais jovens e houve predominância do sexo masculino. A asma classificada como intermitente e persistente leve foi mais prevalente nos indivíduos com sobrepeso, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Não verificamos diferenças na média do VEF₁ basal expresso como percentual do valor predito (Tabela 1).

TABELA 1 - Caracterização da amostra (N total = 156 indivíduos)

	Eutróficos n = 91 (58,3%)	Sobrepeso n = 35 (22,4%)	Obesos n = 30 (19,2%)	p
Idade (IIQ)	13,0 (12-15) ^a	12,0 (11-14)	10,0 (9-13)	0,033*
Sexo				
Masculino (%)	48 (52,7)	17 (48,6)	25 (83,3)	0,006*
Feminino (%)	43 (47,3)	18 (51,4)	05 (16,7)	
Gravidade da asma				
Intermitente/Leve (%)	58 (63,7)	30 (85,7)	20 (66,6)	0,054
Moderada/Grave (%)	33 (36,3)	05 (14,3)	10 (33,3)	
VEF₁ Basal % do predito (%)				
1º Quartil (>94,8)	15 (39,5)	12 (31,6)	11 (28,9)	0,122
2º Quartil (<94,8 e >84,8)	25 (61,0)	11 (26,8)	05 (12,2)	
3º Quartil (<84,8 e >77,2)	26 (66,7)	07 (17,9)	06 (15,4)	
4º Quartil (<77,2)	25 (65,8)	05 (13,2)	08 (21,1)	

IIQ – Intervalo Interquartilico 25-75; Classificação do Índice de Massa Corporal: Escore $z \leq 1$: Eutróficos, $>1 < 2$: Sobrepeso ≥ 2 : Obesos (WHO, 2006). Gravidade da asma classificada de acordo com o GINA (2009) – os pacientes com asma intermitente e persistente leve e aqueles com asma persistente moderada e grave foram agregados em dois grupos. Idade - Teste de Kruskal-Wallis (^adiferença entre eutrófico e obeso). Sexo, gravidade da asma e VEF₁ basal % do predito - Teste de qui-quadrado. * $p < 0,05$.

Fatores associados ao BIE

Todas as variáveis analisadas mostraram um nível de significância com p-valor inferior a 0,2 e foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada. O BIE ocorreu em 73 indivíduos (47%) e foi mais prevalente nos indivíduos com sobrepeso ou obesidade e naqueles com asma classificada como moderada ou grave (Tabela 2).

TABELA 2 – Análise da frequência das variáveis demográficas, clínicas e antropométricas em relação ao BIE.

Variáveis	Todos (N=156)		p*
	BIE ⁺ n=73 (47%)	BIE ⁻ n=83 (53%)	
IMC			
Eutrófico	34 (37,4)	57 (62,6)	0,002
Sobrepeso	18 (51,4)	17 (48,6)	
Obeso	21 (70,0)	09 (30,0)	
Sexo			
Masculino	48 (53,3)	42 (46,7)	0,056
Feminino	25 (37,9)	41 (62,1)	
Gravidade da asma			
Intermitente/Leve	43 (39,8)	65 (60,2)	0,009
Moderada/Grave	30 (62,5)	18 (37,5)	
VEF₁ basal (% do predito)			
1º Quartil ($\geq 94,8$)	16 (42,1)	22 (57,9)	0,084
2º Quartil ($< 94,8$ e $\geq 84,8$)	16 (39,0)	25 (61,0)	
3º Quartil ($< 84,8$ e $\geq 77,2$)	18 (46,2)	21 (53,8)	
4º Quartil ($< 77,2$)	23 (60,5)	15 (39,5)	

BIE⁺ – Presença de broncoespasmo induzido pelo exercício; BIE⁻ – Ausência de broncoespasmo induzido pelo exercício; VEF₁ – Volume Expiratório forçado no primeiro segundo; IMC – Índice de massa corporal. *Teste de Fisher

Índice de massa corporal (IMC)

De acordo com o modelo adotado, o IMC foi preditor independente da ocorrência do BIE (Tabela 3). Pacientes com sobrepeso e com obesidade tiveram, respectivamente, risco 2,8 e 4,6 vezes maior de apresentar BIE que os eutróficos.

TABELA 3 – Análise multivariada para o risco de BIE segundo sexo, gravidade da asma, VEF₁ basal e IMC.

Variáveis	NÃO AJUSTADO			AJUSTADO		
	OR	IC	p*	OR	IC	p*
IMC						
Eutróficos	1			1		
Sobrepeso	1,775	(0,808-3,900)	0,153	2,779	(1,162-6,642)	0,022*
Obesos	3,912	(1,608-9,515)	0,003*	4,632	(1,694-12,664)	0,003*
Sexo						
Masculino	1			1		
Feminino	1,874	(0,981-3,580)	0,056	1,345	(0,654-2,763)	0,420
Gravidade						
Intermitente/Leve	1	(1,251-5,073)	0,009*	1	(1,342-6,512)	0,007*
Moderada/Grave	2,519			2,957		
VEF₁ basal						
1º Quartil	1			1		
2º Quartil	0,880	(0,358-2,163)	0,781	1,025	(0,388-2,706)	0,961
3º Quartil	1,179	(0,479-2,900)	0,721	1,262	(0,466-3,422)	0,647
4º Quartil	2,108	(0,844-5,266)	0,110	2,359	(0,834-6,673)	0,106

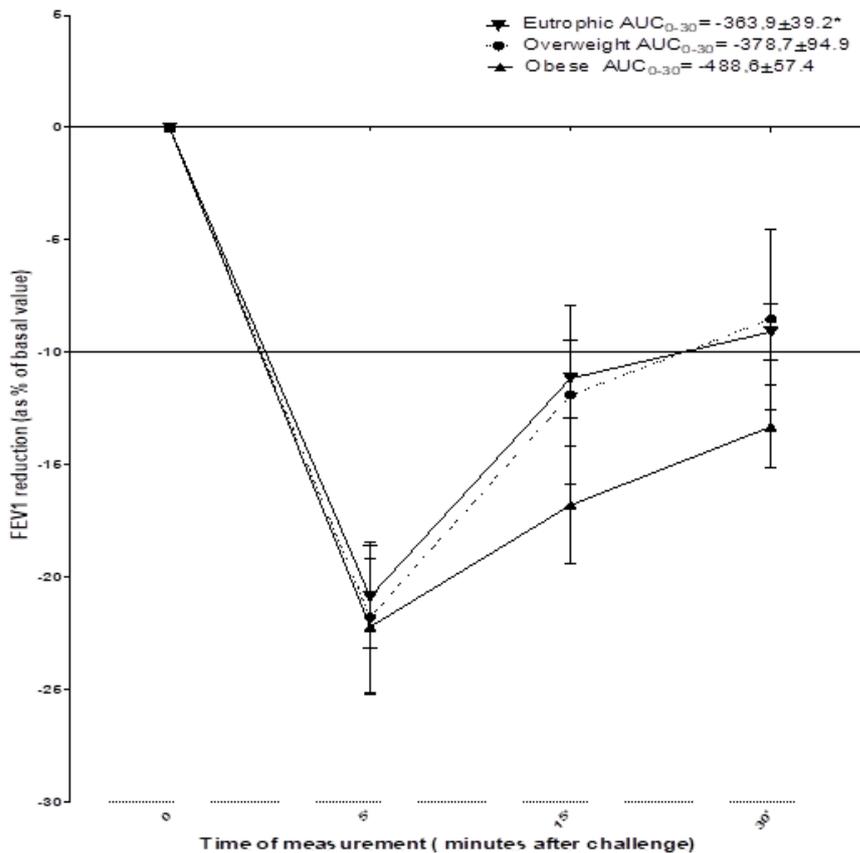
OR – Odds ratio; IC – Intervalo de confiança (95%); VEF₁ – Volume Expiratório forçado no primeiro segundo; IMC – Índice de massa corporal; * p<0,05.

Intensidade e duração do BIE e IMC

Nos indivíduos que apresentaram redução $\geq 10\%$ no VEF₁ em relação ao valor basal, esta foi mais intensa aos 5 minutos após o exercício com regressão progressiva até o 30º minuto (F=34,71; p<0,001, MANOVA) (figura 3). Nos indivíduos que apresentaram BIE, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos quanto à maior redução no VEF₁ após o exercício (redução máxima média em relação ao basal: eutróficos 22,6%, sobrepeso 24,0% e obesos – 26,6%) (p=0,562). Destaca-se que 35% dos eutróficos, 39% dos indivíduos com sobrepeso e 62% dos obesos permaneceram com uma redução no VEF₁ > 10% em relação ao valor basal aos 30 minutos após a corrida na esteira, entretanto sem diferença estatisticamente significativa (p= 0,137). Apesar da AAC₀₋₃₀ sugerir que o BIE teria sido mais intenso

nos indivíduos obesos aos 15 e 30 minutos (Figura 3), a diferença entre os grupos não atingiu significância estatística ($p=0,281$, ANOVA).

FIGURA 3 – Área sob a curva nos sujeitos eutróficos, sobrepesos e obesos que apresentaram BIE.



Fonte: o autor, 2019.

Manova - Interaction $f=0,64$, $p=0,6373$. Tempo $f=34,71$, $p<0,001$. Grupo $f=0,90$, $p=0,4121$. *One Way Anova. $p=0,281$. AUC=Area Under Curve.

Sexo

Foi verificada uma frequência maior de BIE nos meninos (53,3%) em relação às meninas (37,9%), entretanto não ultrapassando o limite de significância estabelecido ($p=0,056$) (Tabela 3). Ao analisarmos separadamente a associação entre IMC e BIE em relação ao sexo, os meninos obesos e com sobrepeso apresentaram risco 2,8 vezes maior (IC95% 1,2 a 6,6) comparados aos indivíduos eutróficos. Entre as meninas não foram verificadas diferenças.

Gravidade da asma

A classificação da gravidade da asma foi preditora independente para o BIE (Tabela 3). Em relação aos indivíduos eutróficos, a obesidade/sobrepeso representou fator de risco tanto nos indivíduos com asma moderada/grave (OR: 7,3; IC95% 1,4 a 37,5, $p=0,012$) quanto naqueles com asma intermitente/leve (OR: 2,6; IC95% 1,9 a 5,8, $p=0,019$).

VEF₁ Basal

Os valores do VEF₁ basal expressos como percentuais do previsto foram separados em quartis devido à não linearidade da distribuição. Não foi verificada associação entre o BIE e os valores basais do VEF₁, tanto na análise univariada como na regressão logística (Tabelas 2 e 3).

5 DISCUSSÃO

Sintomas respiratórios associados a atividades físicas são mais frequentes em crianças e adolescentes com excesso de peso e muitas vezes podem ser confundidos com os de asma e interpretados erroneamente como decorrentes desta doença (ROBINSON, 2014; JENSEN et al., 2013; FITZGERALD, 2017). Por outro lado, o BIE, que ocorre em uma proporção significativa de asmáticos, especialmente nos jovens (ANDERSON; KIPPELEN, 2012), também pode estar associado a sintomas respiratórios. Há controvérsias se o BIE é mais frequente ou mais intenso naqueles asmáticos com excesso de peso (LOPES et al., 2009; CALVERT; BURNEY, 2005). Para diagnosticar o BIE e sua associação com sintomas respiratórios aos exercícios se faz necessário o emprego de métodos objetivos, como a corrida em esteira (INCI, 2017), para que a causa desses sintomas seja adequadamente identificada e o tratamento instituído (GINA, 2018).

Nesta pesquisa foram estudados os dados de 156 crianças e adolescentes asmáticos submetidos ao teste de corrida em esteira para avaliar a associação entre o BIE e o excesso de peso. Nossos resultados mostraram que o BIE, definido como uma redução $\geq 10\%$ no VEF₁ em relação ao valor basal, ocorreu em 47% da amostra. O sobrepeso e a obesidade foram identificados como fatores de risco significativos para o BIE (OR 2,8 e 4,6 respectivamente) e foi mais prevalente entre os meninos. A maior redução no VEF₁ após o exercício ocorreu aos 5 minutos nos três grupos e foi mais duradoura entre os obesos, embora não estatisticamente significativa. A gravidade da asma esteve associada ao maior risco de BIE nos indivíduos com excesso de peso em relação aos eutróficos, seja naqueles com asma intermitente/leve (OR 2,6), seja naqueles com asma moderada/grave (OR 7,6). O valor basal do VEF₁ expresso como percentual do valor predito não representou fator de risco para o BIE em nenhum dos grupos.

Tanto a obesidade como a asma são doenças bastante prevalentes no mundo (LEINAAR; ALAMIAN; WANG, 2016). No Brasil, cerca de 25,4% dos adolescentes tem excesso de peso (20,5% com sobrepeso e 4,9% obesos) (IBGE, 2010) e cerca de 19% tem asma em atividade (SOLÉ et al., 2006). O excesso de gordura corporal pode aumentar a concentração de várias citocinas inflamatórias e pró-inflamatórias que podem afetar a função pulmonar (GOMEZ-LLORENTE et al., 2017; SOOD, 2010). Além disso, o aumento da concentração de tecido adiposo na região torácica e

abdominal pode limitar a expansão e as forças de retração elástica pulmonares e reduzir a patência das vias aéreas (COSTA et al., 2016; LUGOGO; KRAFT; DIXON, 2010). Em indivíduos obesos, estas duas condições estão associadas e acarretam em maior risco para a asma (EGAN; ETTINGER; BRACKEN, 2013; CASSOL et al., 2006), e nos asmáticos, pior controle da doença, maior número de exacerbações e internamentos e maior consumo de medicação (MANION; VELSOR-FRIEDRICH, 2017; PONGRACIC et al., 2016).

Nossa amostra apresentou uma prevalência de sobrepeso de 22,4% e de obesidade de 19%, sendo esta última bem maior que a prevalência nacional em adolescentes da população geral (IBGE; 2010). Resultados semelhantes de obesidade foram encontrados em asmáticos da mesma faixa etária por Cassol et al. (2005) no Brasil e por Peters et al. (2011) nos Estados Unidos e indicam a necessidade de maior atenção. Apesar da associação entre excesso de peso e gravidade da asma ter sido verificada por outros autores (EGAN; ETTINGER; BRACKEN, 2013; CASSOL et al., 2006; PONGRACIC et al., 2016), este fato não foi observado neste estudo (Tabela 1), provavelmente pelo elevado número de indivíduos eutróficos com asma moderada/grave na amostra.

A prevalência de BIE após exercício na população estudada (47%) foi semelhante àquelas observadas em outros estudos para a mesma faixa etária (49% e 56%) (VAN VEEN et al., 2017; SILVA FILHO et al. 2015). Entretanto, quando estratificados pelo IMC, os indivíduos com sobrepeso e obesos tiveram prevalência significativamente maior de BIE que os eutróficos, de forma mais marcante nos obesos (Tabela 2). Baek et al. (2011), Van Veen et al. (2017) e Calvert e Burney (2005) também verificaram associação entre BIE e IMC semelhante à observada por nós. No entanto, os estudos de Lopes et al. (2009) e Consilvio et al. (2010) não encontraram diferenças na frequência de BIE entre obesos e não obesos com asma. Em ambos, o número de indivíduos foi menor e os critérios de BIE diferentes dos empregados neste estudo (redução no VEF₁ de 15% e 13% respectivamente, em relação ao basal).

Considerando a associação entre a inflamação sistêmica (GOMEZ-LLORENTE et al., 2017; SOOD, 2010; HUANG et al., 2008) e as alterações na mecânica respiratória associadas ao excesso de peso (ROBINSON, 2014; FORNO et al., 2017), seria esperado que o BIE fosse mais intenso e duradouro nos indivíduos obesos asmáticos. Isto tem sido pouco explorado na literatura. Esta associação foi observada por Lopes et al. (2009) e Baek et al. (2011) analisando a área sobre a curva de redução

no VEF₁ no período de observação em relação ao basal. Van Veen et al. (2017) também observaram associação entre a redução máxima no VEF₁ nos indivíduos com sobrepeso e obesos após o exercício. Diferentemente desses autores, nossos resultados mostraram que apesar da AAC₀₋₃₀ ter sido 34% maior no grupo de obesos em relação aos eutróficos, esta diferença não alcançou significância estatística, possivelmente devido ao menor número de indivíduos neste grupo. De forma semelhante, a redução máxima no VEF₁ que ocorreu aos 15 minutos após o exercício, foi semelhante nos três grupos.

A taxa ventilatória/minuto e as condições de umidade do ar são os principais fatores condicionantes do BIE (PARSONS et al., 2013). Nos testes de corrida em esteira os indivíduos obesos atingem taxa ventilatória alvo semelhante aos eutróficos, porém com uma carga relativa de trabalho menor (ROBINSON, 2014) e, teoricamente, não seria uma explicação para possíveis diferenças no teste de provocação para diagnóstico de BIE, mas com possíveis consequências nos jogos e brincadeiras do dia-a-dia.

Há controvérsias na literatura quanto a diferenças na prevalência do BIE entre os sexos nos adolescentes e sua associação com a obesidade. Baek et al. (2011) não encontraram diferenças na prevalência do BIE entre os sexos, já Van Veen et al. (2017) verificaram uma razão de chance 2,9 vezes maior nos adolescentes masculinos com excesso de peso. Em nosso estudo não verificamos diferenças na prevalência do BIE entre meninos e meninas quando analisado o grupo como um todo, entretanto, quando analisamos separadamente a associação entre IMC e BIE em relação ao sexo, os meninos obesos e com sobrepeso apresentaram risco 2,8 vezes maior (IC95% 1,2 a 6,6) comparados aos indivíduos eutróficos. Entre as meninas não foram verificadas diferenças provavelmente porque na amostra estudada haviam poucas obesas. É interessante notar que meninos asmáticos com BIE tendem a superestimar o nível de atividade física quando se compara suas respostas a um questionário padronizado com métodos objetivos de avaliação (acelerômetro) em relação às meninas, isto indica a necessidade de cautela na escolha de métodos de avaliação de níveis de atividade física nessa população (JOHANSSON; BERGLUND; HOLMBÄCK, 2017).

Segundo Chen et al. (2013), alguns mecanismos podem explicar o predomínio da relação obesidade-asma em indivíduos do sexo masculino. Parece que a produção de surfactantes acontece mais cedo no pulmão neonatal feminino, o que pode gerar

uma menor resistência e maior taxa de fluxo nas vias aéreas em comparação com os meninos. O segundo mecanismo refere-se ao aumento da pressão intratorácica (por conta do excesso de gordura na região central) e a ocorrência de repetitivos episódios de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono nos meninos, podendo levar a broncoconstrição. O terceiro mecanismo está relacionado com os marcadores inflamatórios da obesidade que podem aumentar as crises de asma.

A presença de BIE tem sido considerada nos asmáticos como indicativo de controle inadequado (ANDERSON; KIPPELEN, 2012), podendo ocorrer em até 100% dos pacientes com asma não controlada (CAGGIANO et al., 2017), e está associado a um processo inflamatório mais intenso das vias aéreas (HALLSTRAND et al., 2005; LAI et al., 2014). Em nossa amostra não verificamos associação entre a obesidade e a gravidade da asma, entretanto, os indivíduos com asma mais grave apresentaram maior prevalência de BIE (OR 2,957 - tabela 2), assim como observado também por Cabral et al. (1999). Quando avaliadas em conjunto, a gravidade da asma e o IMC, os indivíduos obesos com asma Intermitente/Leve e aqueles com asma Moderada/Grave apresentaram, respectivamente, chances de 2,6 e 7,3 vezes maior de ter BIE em relação aos eutróficos, o que sugere uma associação entre os mecanismos inflamatórios nessas duas condições (ROBINSON et al., 2014; RASMUSSEN; HANCOX, 2014; LAI et al., 2014; DIXON et al., 2011; HALLSTRAND et al., 2005).

Os resultados do presente estudo demonstram padrões distintos de BIE entre pacientes asmáticos obesos e não obesos, revelando que, além do maior risco de BIE, indivíduos asmáticos com excesso de peso podem apresentar maiores prejuízos à função pulmonar, limitando assim sua participação em atividades físicas e esportivas (LOPES et al., 2009; BAEK et al., 2011; VAN VEEN et al., 2017). Segundo Black et al. (2013) e Sutherland (2014), indivíduos com obesidade possuem asma mais grave, pior controle da doença e necessitam de mais cuidados de saúde que os obesos não asmáticos.

Pacientes asmáticos com obesidade podem apresentar um fenótipo metabólico diferente daqueles que apresentam asma ou obesidade isoladamente (MANISCALCO et al., 2017). Esse fenótipo é caracterizado por sintomas severos, incluindo agravamento no quadro respiratório (HUANG et al. 2008), redução no controle da asma e diferentes respostas ao controle com medicação (SUTHERLAND et al., 2012), com diminuição da eficácia dos corticosteroides inalados (SUTHERLAND et al., 2008; FORNO et al., 2011; CAMARGO JÚNIOR et al., 2010). Nesses indivíduos, o

encurtamento excessivo do músculo liso das vias aéreas por conta do acúmulo torácico e abdominal de gordura (SILVA et al., 2011) associado à deposição de citocinas inflamatórias, levaria ao aumento da contratilidade e da responsividade brônquica (JARTTI et al., 2009).

Apesar de termos observado associação entre BIE e a gravidade da asma, o mesmo não se verificou em relação ao VEF₁ basal expresso como percentual do previsto, mesmo quando os valores foram divididos em quartis e comparados o quarto com o primeiro quartil (Tabelas 2 e 3). Nossos achados diferem daqueles observados por Van Veen et al (2017), que verificou correlação fraca, mas estatisticamente significativa entre o VEF₁ basal e BIE, mas está de acordo com os achados de outros autores que não identificaram o valor basal do VEF₁ como preditor de BIE (LEX et al., 2007; SCOLLO et al., 2000; CABRAL et al., 1999).

Apesar da importante associação entre IMC e BIE em crianças e adolescentes asmáticos, podemos considerar o uso de bancos de dados secundários como uma limitação. Outra fragilidade seria a não utilização de outras variáveis como nível de atividade física, tipo e tempo de asma e eosinofilia para verificar a associação com a ocorrência de BIE entre obesos e não obesos. A presente pesquisa serve de alerta para a criação de estratégias que busquem um tratamento adequado para os indivíduos asmáticos obesos e conscientiza a comunidade científica de que o excesso de gordura corporal pode aumentar a ocorrência e gravidade do BIE.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Crianças e adolescentes asmáticos obesos apresentaram maior risco de BIE que seus pares eutróficos. Não verificamos diferenças na prevalência de BIE entre os sexos. Contudo, os meninos obesos apresentaram maior risco de BIE que os eutróficos. Indivíduos com asma moderada/grave tiveram maior risco de BIE que os com asma intermitente/leve. Ao analisar a associação da gravidade da asma e do BIE em relação ao IMC, verificamos que o risco de BIE pode ser ainda maior entre os obesos com asma mais grave. O VEF₁ basal não esteve associado ao BIE entre obesos e não obesos. Também não observamos diferenças na intensidade de redução do VEF₁ nos 5^o, 15^o e 30^o minutos entre eutróficos, sobrepesos e obesos após o teste de corrida em esteira.

Os resultados do presente estudo mostraram que a associação entre obesidade e asma pode aumentar o risco de BIE. A associação entre essas duas doenças pode levar o indivíduo ao sedentarismo e ocasionar um menor condicionamento cardiovascular, culminando num ciclo vicioso de fatores agravantes da doença e determinantes de pior qualidade de vida das crianças e adolescentes asmáticos. O conhecimento dessas associações e, em especial o diagnóstico do BIE por meio de métodos objetivos ajudará sobremaneira a equipe de saúde na melhor condução dos pacientes com as comorbidades asma e obesidade.

7 CONCLUSÕES

Em crianças e adolescentes asmáticos verificamos que:

1. O broncoespasmo induzido por exercício (BIE) foi mais prevalente entre os adolescentes classificados com sobrepeso e nos obesos;
2. Não houve diferenças estatisticamente significativas na intensidade do BIE em relação ao IMC;
3. Não se verificou diferença na prevalência do BIE entre meninos e meninas, entretanto, naqueles com obesidade e sobrepeso o BIE foi mais frequente nos meninos;
4. A gravidade da asma foi preditora independente para o BIE. Tanto nos indivíduos com asma intermitente/leve quanto naqueles com asma moderada/grave a obesidade e o sobrepeso representaram fator de risco para BIE;
5. Não foi verificada associação entre o valor de VEF₁ basal, IMC e prevalência de BIE.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON SD, KIPPELEN P. Assessment and Prevention of Exercise-Induced Bronchoconstriction. **Br J Sports Med**, v. 46, p. 391-396, 2012.
- BAEK, H. S.; KIM, Y. D.; SHIN, J. H.; KIM, J. H.; OH, J. W.; LEE, H. B. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 107, n. 1, p. 14-21, 2011.
- BLACK M. H.; ZHOU, H.; TAKAYANAGI, M.; JACOBSEN, S. J.; KOEBNICK, C. Increased Asthma Risk and Asthma-Related Health Care Complications Associated With Childhood Obesity. **Am J Epidemiol**, v. 178, n. 7, p. 1120-1128, 2013.
- CABRAL, A. L.; CONCEIÇÃO, G. M.; FONSECA-GUEDES, C. H.; MARTINS, M. A. Exercise-induced Bronchospasm in Children: effects of asthma severity. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 159, n. 6, p. 1819-1823, 1999.
- CAGGIANO, S.; CUTRERA, R.; DI MARCO, A.; TURCHETTA, A. Exercise-Induced Bronchospasm and Allergy. **Frontiers in Pediatrics**, v. 5, n. 131, p. 1-8, 2017.
- CALVERT, J.; BURNEY, P. Effect of body mass on exercise-induced bronchospasm and atopy in African children. **J Allergy Clin Immunol**, v. 116, n. 4, p. 773-779, 2005.
- CAMARGO JÚNIOR, C. A.; BOULET, L. P.; SUTHERLAND, E. R.; BUSSE, W. W.; YANCEY, S. W.; EMMETT, A. H.; et al. Body mass index and response to asthma therapy: fluticasone propionate/salmeterol versus montelukast. **J Asthma**, v. 47, n. 1, p. 76-82, 2010.
- CASSOL, V. E.; RIZZATO, T. M.; TECHE, S. P.; BASSO, D. F.; CENTENARO, D. F.; MALDONADO, M.; et al. Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from southern Brazil. **J Asthma**, v. 43, n. 1, p. 57-60, 2006.
- CASSOL, V. E.; RIZZATO, T. M.; TECHE, S. P.; BASSO, D. F.; HIRAKATA, V. N.; MALDONADO, M.; et al. Prevalence and severity of asthma among adolescents and their relationship with the body mass index. **J Pediatr**, v. 81, n. 4, p. 305-309, 2005.
- CHEN, Y. C.; DONG, G. H.; LIN, K. C.; LEE, Y. L. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident asthma: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev**, v. 14, p. 222-231, 2013.
- CONSILVIO, N. P.; DI PILLO, S.; VERINI, M.; et al. The reciprocal influences of asthma and obesity on lung function testing, AHR, and airway inflammation in prepubertal children. **Pediatr Pulmonol**, v. 45, p. 1103-1110, 2010.
- COSTA, R. O.; SILVA, J. P.; LACERDA, E. M.; DIAS, R.; PEZOLATO, V. A.; SILVA, C. A.; et al. Efeito do excesso de peso sobre parâmetros espirométricos de adolescentes submetidos ao exercício. **Einstein**, v. 14, n. 2, p. 190-195, 2016.

DIXON, A. E.; PRATLEY, R. E.; FORGIONE, P. M.; KAMINSKY, D. A. WHITTAKER-LECLAIR, L. A.; GRIFFES, L. A. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, v. 128, n. 3, p. 508-515, e1-2, 2011.

EGAN, K. B.; ETTINGER, A. S.; BRACKEN, M. B. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **BMC Pediatrics**, v. 13, n. 121, p. 1-13, 2013.

FITZGERALD, D. A. The weighty issue of obesity in paediatric respiratory medicine. **Paediatr Respir Rev**, v. 24, p. 4-7, 2017.

FORNO, E.; WEINER, D. J.; MULLEN, J.; SAWICKI, G.; KURLAND, G.; HAN, Y. Y. Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 195, n. 3, 314-323, 2017.

FORNO, E.; LESCHER, R.; STRUNK, R.; WEISS, S.; FUHLBRIGGE, A.; CELEDON, J. C. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. **J Allergy Clin Immunol**, v. 127, n. 3, p. 741-749, 2011.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). **Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018**. Available from: www.ginasthma.org. Acesso em 27/11/2018

GOMEZ-LLORENTE, M. A.; ROMERO, R.; CHUECA, N.; MARTINEZ-CAÑAVATE, A.; GOMEZ-LLORENTE, C. Obesity and Asthma: A Missing Link. **Int J Mol Sci**, v. 18, n. 7, p. 1-12, 2017.

HALLSTRAND, T. S.; MOODY, M. W.; AITKEN, M. L.; et al. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. **J Allergy Clin Immunol**, v. 116, n. 3, p. 586-593, 2005.

HUANG, F.; DEL RIO-NAVARRO, B. E.; MONGE, J. J.; TORRES, A. S.; ONTIVEROS, J. A.; OLIVOS, E. M.; et al. Endothelial activation and systemic inflammation in obese asthmatic children. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 29, p. 453-460, 2008.

INCI, D.; GUGGENHEIM, R.; ALTINTAS, D. U.; WILDHABER, J. H.; MOELLER, A. Reported Exercise-Related Respiratory Symptoms and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthmatic Children. **J CLIN MED RES**, v. 9, n. 5, p. 410-415, 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.

JARTTI, T.; SAARIKOSKI, L.; JARTTI, L.; LISINEN, I.; JULA, A.; HUUPPONEN, R.; et al. Obesity, adipokines and asthma. **Allergy**, v. 64, p. 770-777, 2009.

JENSEN, M. E.; GIBSON, P. G.; COLLINS, C. E.; WOOD, L. G. Airway and systemic inflammation in obese children with asthma. **Eur Respir J**, v. 42, p. 1012-1019, 2013.

JOHANSSON, H.; BERGLUND, M.; HOLMBÄCK U. Subjective and objective assessment of physical activity – Influence of newly diagnosed exercise induced bronchoconstriction and gender. **Respiratory Medicine**, v. 131, p. 205-209, 2017.

LAI, Y.; ALTEMEIER, W. A.; VANDREE, J.; et al. Increased density of intraepithelial mast cells in patients with exercise-induced bronchoconstriction regulated through epithelially derived thymic stromal lymphopoietin and IL-33. **J Allergy Clin Immunol**, v. 133, n. 5, p. 1448-1455, 2014.

LEINAAR, E.; ALAMIAN, A.; WANG, L. A systematic review of the relationship between asthma, overweight, and the effects of physical activity in youth. **Ann Epidemiol**, v. 26, n. 7, p. 504-510, 2016.

LEX, C.; DYMEK, S.; HEYING, R.; KOVACEVIC, A.; KRAMM, C. M.; SCHUSTER, A. Value of surrogate tests to predict exercise-induced bronchoconstriction in atopic childhood asthma. **Pediatr Pulmonol**, v. 42, p. 225-230, 2007.

LOPES, W. A.; RADOMINSKI, R. B.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; LEITE, N. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. **Allergol Immunopathol (Madr)**, v. 37, n. 4, p. 175-179, 2009.

LUGOGO, N. L.; KRAFT, M.; DIXON, A. E. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? **J Appl Physiol**, v. 108, p. 729-734, 2010.

MANION, A. B.; VELSOR-FRIEDRICH, B. Quality of life and health outcomes in overweight and non-overweight children with asthma. **Journal of Pediatric Health Care**, v. 31, p. 37-45, 2017.

MANISCALCO, M.; PARIS, D.; MELCK, D. J.; D'AMATO, M.; ZEDDA, A.; SOFIA, M.; STELLATO, C.; MOTTA, A. Coexistence of Obesity and Asthma Determines a Distinct Respiratory Metabolic Phenotype. **J Allergy Clin Immunol**, v. 139, n. 5, p. 1536-1547, 2017.

PARSONS, J. P.; HALLSTRAND, T. S.; MASTRONARDE, J. G.; KAMINSKY, D. A.; RUNDELL, K. W.; HULL, J. H.; et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 187, n. 9, 1016-1027, 2013.

PETERS, J. I.; MCKINNEY, J. M.; SMITH, B.; WOOD, P.; FORKNER, E.; GALBREATH, A. D. Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 106, n. 1, p. 30-35, 2011.

PONGRACIC JA, KROUSE RZ, BABINEAU DC, ZORATTI EM, COHEN RT, WOOD RA. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. **J Allergy Clin Immunol**, v. 138, n. 4, p. 1030-1041, 2016.

RASMUSSEN, F.; HANCOX, R. J. Mechanisms of obesity in asthma. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v. 14, p. 35-43, 2014.

ROBINSON, P. D. Obesity and its impact on the respiratory system. **Paediatr Respir Rev**, v. 15, n. 3, 219-226, 2014.

SCOLLO, M.; ZANCONATO, S.; ONGARO, R.; ZARAMELLA, C.; ZACCHELLO, F.; BARALDI, E. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 161, p. 1047-1050, 2000.

SILVA FILHO, M. J. C. N.; GONÇALVES, A. V.; VIANA M. T.; PEIXOTO, D. M.; SARINHO, E. S. C.; RIZZO, J. A. Exercise-induced bronchoconstriction diagnosis in asthmatic children: comparison of treadmill running and eucapnic voluntary hyperventilation challenges. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 115, n. 4, p. 277-281, 2015.

SILVA, L. O.; SILVA, P. L.; NOGUEIRA, A. M. O. C.; SILVA, M. B.; PONTES LUZ, G. C.; NARCISO, F. V.; et al. Avaliação do broncoespasmo induzido pelo exercício avaliado pelo peak flow meter em adolescentes obesos. **Rev Bras Med Esporte**, v. 17, n. 6, p. 393-396, 2011.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I. C.; WANDALSEN, G. F.; MALLOZI, M. C.; NASPITZ, C. K.; BRAZILIAN ISAAC GROUP. Prevalence of atopic eczema and related symptoms in Brazilian schoolchildren: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 16, n. 367-376, 2006.

SOOD, A. Obesity, adipokines, and lung disease. **J Appl Physiol**, v. 108, p. 744-753, 2010.

SUTHERLAND, E. R. Linking asthma and obesity. **Ann NY Acad Sci**, v. 1311, p. 31-41, 2014.

SUTHERLAND, E. R.; GOLEVA, E.; KING, T. S.; LEHMAN, E.; STEVENS, A. D.; JACKSON, L. P.; et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. **PLoS ONE**, v. 7, e36631, 2012.

SUTHERLAND, E. R.; GOLEVA, E.; STRAND, M.; BEUTHER, D. A.; LEUNG, D. Y.; Body mass and glucocorticoid response in asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 178, n. 7, p. 682-687, 2008.

VAN VEEN, W. J.; DRIESSEN, J. M. M.; KERSTEN, E. T. G.; VAN LEEUWEN, J. C.; BRUSSE-KEIZER, M. G. J.; VAN AALDEREN, W. M. C.; et al. BMI predicts exercise induced bronchoconstriction in asthmatic boys. **Pediatr Pulmonol**, v. 52, n. 9, p. 1130-1134, 2017.

APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL: OBESITY IS A RISK FACTOR FOR EXERCISE-INDUCED BRONCHOSPASM IN ASTHMATIC CHILDREN AND ADOLESCENTS

Subtitle: Obese asthmatics and exercise-induced bronchospasm.

Anderson Henrique Souza de Almeida phys ed, MSc^{1,2}, Edil de Albuquerque Rodrigues Filho phys ed, PhD^{2,3}, Eduarda Lubambo Costa PT, MSc^{1,2}, Cláudio Gonçalves de Albuquerque, PT, MSc^{2,3,5}, Marco Aurélio Valois Correia Júnior PT, PhD^{2,4}, Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho MD, PhD^{1,2,3}, Décio Medeiros Peixoto MD, PhD^{1,2,3}, Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca MD, PhD^{2,3}, José Ângelo Rizzo MD, PhD^{1,2,3}.

1 – Health sciences post-graduation program, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

2 – Center for allergy and clinical immunology research at Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

3 – Infant and adolescent health post-graduation program, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

4 – Hebiatrics and physical education post-graduation program, Universidade de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

Corresponding author – José Ângelo Rizzor. Rua de Apipucos, 235/1901. Apipucos. Cidade - Recife. Estado - Pernambuco. Brazil. CEP 52071-000. Phone – 55 81 986994098 Fax – 55 81 21263819. E-mail: jarizzo@hotmail.com.br

Financial support: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

ABSTRACT

Introduction: Exercise-induced bronchospasm (EIB) is common in young asthmatics. The aim of this study was to investigate the association between EIB and body mass index (BMI) in children and adolescents with asthma. **Methods:** A cross-sectional study was carried out using data from patients aged between 7 and 19 years undergoing treadmill running tests to evaluate EIB, defined as a reduction $\geq 10\%$ in forced expiratory volume in the first second (FEV₁) compared to the baseline, at 5, 15 and 30 minutes after exercise. BMI was classified according to the z score (eutrophic: $z \leq 1$, overweight: $1 < z < 2$ and obese: $z \geq 2$). **Results:** Of the 156 individuals studied (42% female), 58% were eutrophic, 22% overweight and 19% obese. Seventy-three individuals (47%) presented with EIB, with higher risk among those who were overweight and obese compared to those who were eutrophic (OR: 2.8, $p=0.022$ and OR: 4.6, $p=0.003$, respectively). A combination of overweight/obesity and more severe asthma carried a 7.3-fold greater risk of EIB. Thirty-five percent of eutrophic individuals, 39% of those overweight and 62% of those who were obese continued to experience EIB up to the thirtieth minute of evaluation after exercise ($p=0.024$). Baseline FEV₁ did not influence the prevalence of EIB in any of the groups. **Conclusion:** Children and adolescents with asthma who are also obese present a greater risk and prolonged duration of EIB compared to those who are not obese.

Abbreviations:

Eu = Eutrophic

Ow = Overweight

Ob= Obese

FEV₁ = Forced expiratory volume in the 1st second

Keywords: asthma, bronchospasm, exercise-induced, obesity, exercise, adolescents

INTRODUCTION

Exercise-induced bronchospasm (EIB) is characterized as an acute and generalized obstruction of the lower airways during or after vigorous physical exertion and affects between 40% and 90% of young people with asthma¹. It may give rise to respiratory symptoms such as dyspnea, coughing and wheezing² and, consequently, lower rates of participation of children and adolescents in sports, games and play activities, thereby posing a risk of sedentarism and weight gain³. Obesity, on the other hand, is associated with poorer control of the symptoms of asthma and reduced participation in physical activities. The inter-relation of these factors may generate a vicious circle⁴.

In obese individuals, excess adipose tissue results in lower chest expansibility, lower respiratory system compliance, narrower airways and more work for the respiratory muscles, reducing exercise tolerance⁵. In combination with these mechanical alterations, the metabolic imbalance in obesity creates a state of systemic inflammation through the release of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, C-reactive protein and adiponectins (leptin and resistin)⁶. In asthmatics, these factors are capable of increasing hyper-responsiveness and bronchial inflammation^{5,6} and exacerbating the severity of asthma⁷.

Obesity has been associated with more severe EIB in asthmatic children and adolescents^{8,9,10}, although the prevalence in these individuals is debated^{8,9,10,11}. Some points remain unclear, such as the duration of EIB in these individuals compared to non-obese ones and the influence of baseline forced expiratory volume in the first second (FEV₁) on the prevalence and intensity of EIB^{8,10,11,12}. The aim of the present study was to examine the association between body mass index (BMI) and risk of EIB in asthmatic children and adolescents.

MATERIALS AND METHODS

Study type and period

A descriptive cross-sectional study was carried out using information collected from consecutive patients undergoing treadmill running exercise tests to investigate EIB in the pulmonary function laboratory of the Pulmonology Service at the Federal University of Pernambuco (UFPE) Clinical Hospital, in Recife, Pernambuco, Brazil, between 2008 and 2013. The study was approved by the institution's research ethics committee (protocol nos. 324/08 and 399/08). All the participants and their guardians signed terms of free informed consent after explanation of the research procedures.

Study population and location

Data were collected from asthmatic children and adolescents, of both sexes, aged between 7 and 19 years, attending the UFPE Clinical Hospital's Allergy Outpatient Unit for the first time. Asthma severity was classified according to the Global Initiative for Asthma (GINA, 2008) protocol¹⁵. Individuals were excluded if they presented FEV₁ lower than 60% of the predicted value or if they were incapable of performing the forced expiratory maneuvers to measure FEV₁, as were those with other conditions precluding treadmill running, those unable to suspend medication for the tests¹⁶, those using systemic corticosteroids, and those responding affirmatively to a specific question regarding respiratory infection in the six weeks prior to the evaluation.

Anthropometric Measurements

Body weight was measured using a digital scale with 0.01 kg precision (Fillizola, Brazil). Height was measured with a two-meter portable 0.1-cm graduation stadiometer (Sanny, Brazil). BMI was calculated using the World Health Organization (WHO) AnthroPlus program and categorized according to the BMI Z score. Individuals were classified as follows: eutrophic, $-0.5 < z \leq 1$; overweight, $1 < z < 2$; and obese, $z \geq 2$ ¹⁷.

Spirometry

Spirometry to measure FEV₁ (COSMED KitMicro spirometer, Italy) was conducted in accordance with international norms¹⁸ and values expressed as a percentage of the predicted value¹⁹. Following exercise, spirometry was repeated in duplicate, after five, fifteen and thirty minutes. The equipment was calibrated beforehand.

Exercise challenge tests

Patients ran on a treadmill (EG700X, ECAFIX, São Paulo, Brazil) for 8-10 minutes to reach 80% to 90% of maximum calculated heart rate ($\sim 220 - \text{age in years}$) during the last 6 minutes, in accordance with the standard protocol¹⁶. Heart rate was monitored using a heart rate monitor (Polar®, FT1, Finland). The test room was kept at a temperature of around 25°C and relative air humidity of around 70%.

Subjects were asked to suspend use of short-acting beta-adrenergic bronchodilators for 8 hours, and long-acting ones for 48 hours. They were also asked not to consume drinks containing caffeine for 12 hours prior to the tests. Inhaled corticoids were maintained. None of the patients were using xanthines.

EIB was defined as a reduction in FEV₁ after exercise greater than or equal to 10% in relation to the baseline^{16,19}. All patients underwent pulse oximetry before and after exercise. Patients who had not returned to the baseline FEV₁ 30 minutes after exercise received an inhaled bronchodilator (salbutamol 100mcg, pMDI – 4 puffs).

Statistical Analysis

The data were processed and analyzed using GraphPad Prism® (San Diego, USA,) and the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows version 22.0. The normality of the data was tested using Shapiro Wilk. The chi-squared test was used to examine the differences between the proportions and one-way ANOVA and Tukey's test for differences between means.

The odds ratios (ORs) for EIB were calculated for each exposure variable by logistic regression. Variables with $p < 0.20$ in bivariate analyses were selected for the multivariate regression model, to evaluate the impact of explanatory variables. The results were expressed as odds ratios (ORs) and adjusted with respective 95% confidence intervals (CI95%).

Multivariate analysis of variance (MANOVA) was used to compare the reduction in FEV₁ in relation to the baseline in individuals with EIB (eutrophic, overweight and obese) at different times after the treadmill test. Severity of EIB (intensity and recovery time) was measured using the area above the FEV₁ curve (decrease from baseline)/time in the 30-minute observation time (AAC₀₋₃₀) for individuals with EIB, using the trapezoidal rule.

Overweight and obese individuals were grouped together for some analyses specified in the text. Individuals with missing data were excluded from the analysis. The level of significance was set at 5%.

RESULTS

Characteristics of study population

Eight of the 164 participants had missing data and were excluded, leaving 156 asthmatic patients, with a mean age of 12.7 years, ranging from 7 to 19 years. The obese individuals were younger and most were male. There were no individuals classified as underweight (score $Z < -2$). Intermittent/mild asthma was more prevalent in overweight individuals, but the difference was not statistically significant. The mean baseline FEV₁ expressed as a percentage of the expected value was lower in eutrophic individuals (Table 1).

Factors associated with EIB

All the variables analyzed showed a level of significance with a p-value lower than 0.2 and were included in the multivariate logistic regression model. EIB occurred in 73 individuals (47%) and was more prevalent in overweight or obese individuals and in those with asthma classified as moderate or severe (Table 2).

Body Mass Index (BMI)

According to the model adopted, BMI was an independent predictor of occurrence of EIB (Table 3). Overweight and obese patients had respectively 2.78- and 4.63-fold greater risk of EIB compared to eutrophic individuals.

Sex

The frequency of EIB was higher among boys (53%) than among girls (38%), but this was not statistically significant ($p=0.42$) (Table 3). Separate analysis of the

association between BMI and EIB in relation to sex showed overweight and obese boys to present a 2.83-fold greater risk compared to eutrophic individuals. No difference was found for girls.

Severity of Asthma

Asthma severity was an independent predictor of EIB (Table 3). Obesity/overweight constituted a risk factor, both in individuals with intermittent/mild asthma (OR: 2.63; CI95% 1.92-5.82, $p=0.019$) and in those with moderate/severe asthma (OR: 7.33; CI95% 1.42-37.55, $p=0.012$) in relation to eutrophic ones.

Baseline FEV₁

Baseline FEV₁ expressed as a percentage of predicted was divided into quartiles. No association was found between EIB and baseline FEV₁ on univariate analysis or logistic regression in relation to BMI (Tables 2 and 3).

Intensity and duration of EIB and BMI

In individuals with a positive diagnosis of EIB, the decrease in FEV₁ compared to the baseline was greater five minutes after exercise in all three groups ($F=34.71$; $p<0.001$). No differences were found between groups ($F=0.9$; $p=0.412$) or in interaction ($F=0.64$; $p=0.637$). It is noteworthy, however, that 35% of eutrophic, 39% of overweight and 62% of obese individuals continued to present reduced FEV₁ $\geq 10\%$ in relation to the baseline 30 minutes after treadmill exercise, indicating greater difficulty recovering from EIB (chi-squared $p=0.02$) (Figure 1).

Although visual inspection of Figure 1 shows that the area above the curve (AAC_{0-30}) is greater in obese individuals, no statistically significant difference was found ($p= 0.281$, ANOVA).

DISCUSSION

Respiratory symptoms associated with physical activity are more frequent in overweight children and adolescents, and are often confused with symptoms of asthma and erroneously interpreted as being caused by this disease⁵. On the other hand, in a significant proportion of asthmatics, especially young ones, EIB may also be associated with respiratory symptoms¹. There is debate as to whether EIB is more frequent or more intense in asthmatics who are overweight⁸. Diagnosis of EIB and its association with exercise-induced respiratory symptoms requires objective standardized methods, such as the treadmill running¹⁶ for correct diagnosis and treatment²⁰.

This research included 156 asthmatic children and adolescents submitted to treadmill running test for EIB diagnosis and examined its relationship with BMI. The general prevalence of EIB was 47% and overweight and obesity were identified as significant risk factors (OR 2.78 and 4.63, respectively). The greatest reduction in FEV_1 after exercise in patients with EIB occurred after five minutes in all three groups (with no differences between them) but with reduced recovery from EIB after 30 minutes in the obese group. The severity of asthma was associated with greater risk of EIB in overweight and obese individuals compared to eutrophic ones, both in those with intermittent/mild asthma (OR 2.63) as in those with moderate/severe asthma (OR 7.33).

Both obesity and asthma are fairly prevalent worldwide⁴. In Brazil, around 25.4% of adolescents have excess body weight (20.5% overweight and 4.9% obese)²¹ and roughly 19% have current asthma²². These two conditions are associated as excess weight increases the risk of developing asthma²³, leads to poor control of the disease, and increases the number of exacerbations and hospital admissions and the consumption of medication²⁴. Our sample had an overweight frequency of 22.4% and for obesity of 19%. These figures are much higher than those observed for the general population, but similar to those found in asthmatics of the same age by Cassol et al.²⁵ in Brazil and by Peters et al.²⁶ in the United States, thereby corroborating the association between the two conditions. Asthma was more severe in obese and overweight individuals, as reported in the literature^{23,24}, although not reaching statistical significance ($p=0.054$), probably owing to the sample size (Table 1).

The frequency of EIB after exercise in the study population (47%) was similar to that found in other studies for the same age group (49% and 56%)^{10, 14}. However, when stratified by BMI, overweight and obese individuals showed a significantly higher frequency of EIB than eutrophic individuals, most markedly in the obese (Table 2). Baek et al.⁹ and Van Veen et al.¹⁰ also found an association between EIB and BMI similar to our finding. However, studies by Lopes et al.⁸ and Consilvio et al.¹¹ did not find differences in frequency of EIB between obese and non-obese individuals with asthma. These authors included a smaller number of individuals and the criteria used to diagnose EIB were different from those used here (reduction in FEV₁ of 15% and 13% respectively, in relation to the baseline).

Given the association both, between systemic inflammation²⁷ and changes in respiratory mechanics associated with excess weight⁵, EIB would be expected to be more intense and long-lasting in obese asthmatics. This association was found by

Lopes et al.⁸ and Baek et al.⁹ using analysis of the area above the FEV₁ reduction curve during the observation period compared to the baseline. Van Veen et al.¹⁰ also found an association between maximum reduction in FEV₁ in overweight and obese individuals after exercise. Different from these authors, our results showed that, despite AAC₀₋₃₀ being 34% higher in the obese compared to the eutrophic group, this difference was not statistically significant. Maximum reduction in FEV₁ occurred five minutes after exercise and there were no significant differences between the three groups. However, EIB was present at 30 minutes after exercise in a significantly larger proportion of obese asthmatics (obese 62%, overweight 39% and eutrophic 35%, $p=0,024$), showing slower EIB recovery time in this group.

Minute ventilation and air humidity are the main factors determining EIB²⁰. In the treadmill running tests, obese individuals reach a target ventilation rate similar to eutrophic subjects, however with a relative lower work load⁵. Although this may not be an explanation for the higher EIB prevalence among obese asthmatics, it can impose some distress for everyday games and play in these individuals.

There is no consensus in the literature regarding differences in prevalence of EIB between male and female adolescents and their association with obesity. Baek et al.⁹ found no differences between sexes, while VanVeen et al.¹⁰ found a 2.9-fold greater risk in male adolescents with excess weight. Our study did not find differences in prevalence of EIB between boys and girls in the group as a whole, but, when specifically investigating the association between BMI and EIB in relation to sex, obese and overweight boys showed a 2.83-fold greater risk (CI95% 1.22-6.63) compared with eutrophic individuals. No differences were found in girls. It is worth noting that asthmatic boys with EIB tend to overestimate their level of physical activity when comparing their responses to a standardized questionnaire with an objective

assessment methods (accelerometer). Care must thus be taken when choosing methods for evaluating levels of physical activity in this population²⁸.

EIB in asthmatics has been considered indicative of inadequate control of the disease¹ and may be associated with a more intense inflammatory process in the airways and increased hyper-responsiveness²⁹. We did not find any association in our sample between obesity and the severity of asthma, but individuals with more severe asthma did show greater prevalence of EIB (OR 2.96 - Table 3), as also observed by Cabral et al.¹² Taking the severity of asthma and BMI together, obese individuals with intermittent/mild asthma and those with moderate/severe asthma were respectively 2.6- and 7.3-fold more likely to present EIB than eutrophic individuals, suggesting an association between the inflammatory mechanisms of these two conditions^{5, 6, 29}.

We did not find an association between EIB and baseline FEV₁ expressed as a percentage of the expected value, even when divided into quartiles, comparing the fourth and first quartiles (Tables 2 and 3). Our findings differ from those observed by van Veen et al.¹⁰, who found a slight but statistically significant correlation between baseline FEV₁ and EIB, but are in keeping with those of other authors who did not find baseline FEV₁ to be a predictor of EIB^{12,30}.

A weakness of our study was not measuring the ventilation rate on the treadmill, even though heart rate is considered an adequate proxy²⁰.

Obese children and adolescents who also have asthma run a greater risk of EIB than their eutrophic peers, especially those with more severe asthma. EIB also lasts longer in this group compared to overweight and eutrophic individuals. This, along with the greater prevalence of respiratory symptoms associated with exercise, may lead to sedentarism and lower cardiovascular conditioning, culminating in a vicious circle of factors that aggravate the disease and worsen the quality of life of children and

adolescents with the two associated conditions. The correct diagnosis of EIB by objective methods and the knowledge of the consequences of the combination of asthma and obesity in children and adolescents, will greatly help the better care for these patients.

REFERENCES

1. Anderson SD, Kippelen P. Assessment and Prevention of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Br J Sports Med.* 2012; 46:391-6.
2. O'Neill C, Dogra S. Subjective Responses to Interval and Continuous Exercise in Adults with Exercise-Induced Bronchoconstriction. *J Phys Act Health.* 2017; 14(6):486-91.
3. Van Leeuwen JC, Driessen JM, Kersten ET, Thio BJ. Assessment of exercise-induced bronchoconstriction in adolescents and young children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33:381-94.
4. Leinaar E, Alamian A, Wang L. A systematic review of the relationship between asthma, overweight, and the effects of physical activity in youth. *Ann Epidemiol.* 2016; 26(7):504-10.
5. Robinson PD. Obesity and its impact on the respiratory system. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15(3):219-26.
6. Rasmussen F, Hancox RJ. Mechanisms of obesity in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14:35-43.
7. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, Gaston B, Israel E, Jarjour NN, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:1486-93.e2.
8. Lopes WA, Radominski RB, Rosário Filho NA, Leite N. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2009; 37(4):175-9.

9. Baek HS, Kim YD, Shin JH, Kim JH, Oh JW, Lee HB. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107(1):14-21.
10. Van Veen WJ, Driessen JMM, Kersten ETG, Van Leeuwen JC, Brusse-Keizer MGJ, Van Aalderen WMC, Thio BJ. BMI predicts exercise induced bronchoconstriction in asthmatic boys. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(9):1130-4.
11. Consilvio NP, Di Pillo S, Verini M, et al. The reciprocal influences of asthma and obesity on lung function testing, AHR, and airway inflammation in prepubertal children. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45:1103-10.
12. Cabral AL, Conceição GM, Fonseca-Guedes CH, Martins MA. Exercise-induced Bronchospasm in Children: effects of asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(6):1819-23.
13. Correia Júnior MAV, Rizzo JA, Sarinho SW, Sarinho ESC, Medeiros D, Assis FMN. Effect of exercise-induced bronchospasm and parental beliefs on physical activity of asthmatic adolescents from a tropical region. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 108(4):249-253.
14. Silva Filho MJCN, Gonçalves AV, Viana MT, Peixoto DM, Sarinho ESC, Rizzo JÁ. Exercise-induced bronchoconstriction diagnosis in asthmatic children: comparison of treadmill running and eucapnic voluntary hyperventilation challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015; 115(4):277-281.
15. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2008. Retrieved from: www.ginasthma.org, 18/09/2018
16. American Thoracic Society (ATS). Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:309-329.
17. World Health Organization. WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (non-serial publication). Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
18. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26:319-338.

19. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(1):179-87.
20. Parsons, J. P.; Hallstrand, T. S.; Mastronarde, J. G.; Kaminsky, D. A.; Rundell, K. W.; Hull, J. H.; et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(9):1016-1027.
21. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
22. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK; Brazilian ISAAC Group. Prevalence of atopic eczema and related symptoms in Brazilian schoolchildren: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006; 16:367-76.
23. Egan KB, Ettinger AS, Bracken MB. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Pediatrics* 2013; 13(121):1-13.
24. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, Khurana Hershey GK, Kercksmar CM, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Johnson CC, Bacharier LB, Gern JE, Sigelman SM, Gergen PJ, Togias A, Visness CM, Busse WW, Liu AH. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(4):1030-1041.
25. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Hirakata VN, Maldonado M, Colpo E, Solé D. Prevalence and severity of asthma among adolescents and their relationship with the body mass index. *J Pediatr.* 2005; 81(4):305-9.
26. Peters JI, McKinney JM, Smith B, Wood P, Forkner E, Galbreath AD. Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106(1):30-5.
27. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol.* 2010; 108:744-753.

28. Johansson H, Berglund M, Holmbäck U, Subjective and objective assessment of physical activity – Influence of newly diagnosed exercise induced bronchoconstriction and gender. *Respiratory Medicine* 2017; 131:205-209.

29. Lai Y, Altemeier WA, Vandree J, et al. Increased density of intraepithelial mast cells in patients with exercise-induced bronchoconstriction regulated through epithelially derived thymic stromal lymphopoietin and IL-33. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5):1448–55.

30. Lex C, Dymek S, Heying R, Kovacevic A, Kramm CM, Schuster A. Value of surrogate tests to predict exercise-induced bronchoconstriction in atopic childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42:225–230.

Tables and Figure

TABLE 1 – Characteristics of Sample (N total = 156 individuals)

	Eutrophic n = 91 (58.3%)	Overweight n = 35 (22.4%)	Obese n = 30 (19.2%)	p*
Age (years ± sd)	13.3 ± 2.1	12.6 ± 2.7 ^a	10.9 ± 2.3 ^b	<0.001
Sex				
Male (n, %)	48 (52.7)	17 (48.6)	25 (83.3)	0.006
Female (n, %)	43 (47.3)	18 (51.4)	05 (16.7)	
Severity of asthma				
Intermittent/Mild (n, %)	58 (63.7)	30 (85.7)	20 (66.6)	0.054
Moderate/Severe (n, %)	33 (36.3)	05 (14.3)	10 (33.3)	
FEV₁% predicted (± sd)	83.2 ± 12.4	89.9 ± 12.2 ^b	87.4 ± 17.9 ^b	0.035

Values are expressed as mean ± standard deviation or absolute numbers (%). * Chi-squared test and one-way ANOVA with Tukey's test. ^a difference from obese; ^b difference from eutrophic. Values in bold indicate statistical difference. WHO Classification of Body Mass Index¹⁷ and severity of asthma (GINA, 2008)¹⁵.

TABLE 2 – Analysis of frequency of demographic, clinical and anthropometric variables in relation to EIB.

Variables	All individuals (N=156)		p*
	EIB ⁺ n=73 (47%)	EIB ⁻ n=83 (53%)	
BMI			
Eutrophic	34 (37.4)	57 (62.6)	0.002
Overweight	18 (51.4)	17 (48.6)	
Obese	21 (70.0)	09 (30.0)	
Sex			
Male	48 (53.3)	42 (46.7)	0.056
Female	25 (37.9)	41 (62.1)	
Severity of asthma			
Intermittent/Mild	43 (39.8)	65 (60.2)	0.009
Moderate/Severe	30 (62.5)	18 (37.5)	
Baseline FEV₁ (% of expected)			
1 st Quartile (≥ 94.8)	16 (42.1)	22 (57.9)	0.084
2 nd Quartile (< 94.8 and ≥ 84.8)	16 (39.0)	25 (61.0)	
3 rd Quartile (< 84.8 and ≥ 77.2)	18 (46.2)	21 (53.8)	
4 th Quartile (< 77.2)	23 (60.5)	15 (39.5)	

*Chi-squared test. Values in bold indicate statistical significance. EIB⁺ – Exercise-induced bronchospasm; EIB⁻ – Absence of exercise-induced bronchospasm; FEV₁ – Forced expiratory volume in the first second; BMI – Body mass index.

TABLE 3 – Multivariate analysis of risk of EIB by sex, severity of asthma, baseline FEV₁ and BMI.

Variables	NON-ADJUSTED			ADJUSTED		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
BMI						
Eutrophic	1			1		
Overweight	1.77	(0.81-3.90)	0.153	2.78	(1.16-6.64)	0.022
Obese	3.91	(1.61-9.51)	0.003	4.63	(1.69-12.66)	0.003
Sex						
Male	1			1		
Female	1.87	(0.98-3.58)	0.056	1.34	(0.65-2.76)	0.420
Severity of asthma						
Intermittent/Mild	1			1		
Moderate/Severe	2.51	(1.25-5.07)	0.009	2.96	(1.34-6.51)	0.007
Baseline FEV₁						
1st Quartile	1			1		
2nd Quartile	0.88	(0.36-2.16)	0.781	1.02	(0.39-2.71)	0.961
3rd Quartile	1.19	(0.48-2.90)	0.721	1.262	(0.47-3.42)	0.647
4th Quartile	2.11	(0.84-5.27)	0.110	2.359	(0.83-6.67)	0.106

Values in bold indicate statistical significance. OR – Odds Ratio; 95%CI – Confidence Interval (95%); FEV₁ – Forced expiratory volume in first second; BMI – Body mass index.

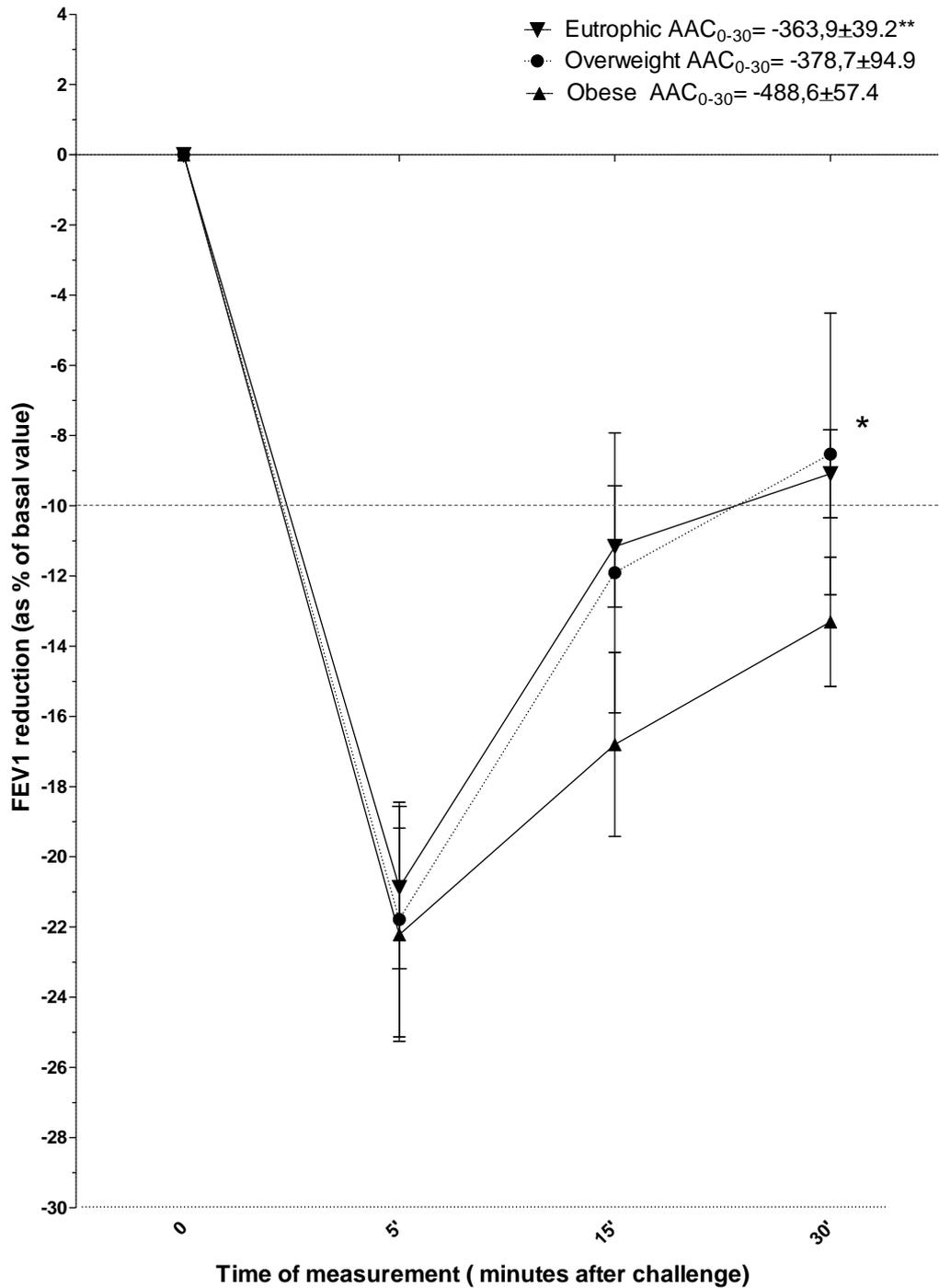


Figure Legend

FIGURE 1 – Mean (\pm SEM) variation in FEV₁ as a percentage of the baseline at each evaluation point in individuals with exercise induced bronchospasm after the challenge tests. *Manova - Interaction, $p=0.637$. Time of measurement, $p<0.001$. Group, $p=0.412$. **One Way Anova of area above de curve (AAC_{0-30}) $p=0.281$.

APÊNDICE B – FICHA DO PACIENTE

1. Dados Gerais:

Data do atendimento: ____/____/____; N°: _____
 Nome _____; Data de nascimento: ____/____/____; Idade: ____
 Registro do hospital: _____
 Endereço: _____; Contato: _____
 Responsável: _____

2. Dados sobre a doença:

Rinite: Sim ____; Não ____.
 Asma: Frequência das Crises: _____;
 Última crise: _____;
 Medicações: _____;

3. Espirometria:

Altura: ____ cm; Peso: ____ Kg; IMC: _____; FC_{repouso}: ____ bpm;
 FC_i: ____ bpm; Temperatura: ____ °C;
 Umidade: ____ %

	Basal	Prev.	%prev	5min	5min %basal	15min	15min %basal	30min	30min %basal	BD %basal
CVF										
VEF ₁										
Varição%										

Tempo total na esteira ____ min; Tempo na FC alvo ____ min; Vel. ____ Km/h

FC alcançada ____ bpm; SaO₂ inicial ____; SaO₂ no fim do exercício ____

O paciente referiu: Dispnéia () Tosse () Chiado no peito () Aperto no peito ()

O paciente apresentou: Sibilância à ausculta () Diminuição do Murmúrio Vesicular () Roncos ()

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (PESQUISA: COMPARAÇÃO ENTRE CORRIDA EM ESTEIRA E A HIPERVENTILAÇÃO ISOCÁPNICA NO DIAGNÓSTICO DO BRONCOESPASMO INDUZIDO POR EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BRONCOESPASMO INDUZIDO PELO EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: COMPARAÇÃO ENTRE O EXERCÍCIO E A HIPERVENTILAÇÃO ISOCÁPNICA VOLUNTÁRIA.

Pesquisador: Marcelo José Chateaubriand do Nascimento Silva Filho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 19665213.9.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 399.888

Data da Relatoria: 23/09/2013

Apresentação do Projeto:

Indicado na relatoria inicial.

Objetivo da Pesquisa:

Indicado na relatoria inicial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Indicado na relatoria inicial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Indicado na relatoria inicial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Indicado na relatoria inicial.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800

UF: PE Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

Fax: (81)2126-8588

E-mail: cepocs@ufpe.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Identificação do Parecer: 389.888

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer do protocolo em questão e o pesquisador está autorizado para iniciar a coleta de dados.

Projeto foi avaliado e sua APROVAÇÃO definitiva será dada, após a entrega do relatório final, na PLATAFORMA BRASIL, através de "Notificação" e, após apreciação, será emitido Parecer Consubstanciado .

RECIFE, 19 de Setembro de 2013

Assinador por:

GERALDO BOSCO LINDOSO COUTO
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2126-8588 **Fax:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

**ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (PESQUISA:
ADOLESCENTES ASMÁTICOS E A RESTRIÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA)**



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 352/2008 - CEP/CCS

Recife, 11 de novembro de 2008

Registro do SISNEP FR – 225527

CAAE – 0316.0.172.000-08

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 324/08

Título: "Crianças asmáticas e a restrição da atividade física".

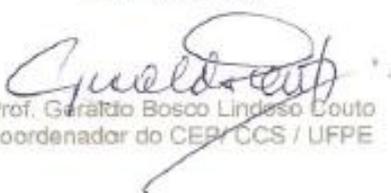
Pesquisador Responsável: Marco Aurélio de Valois Correia Júnior

Senhor Pesquisador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 05 de novembro de 2008.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório no final da pesquisa (31/01/2010)

Atenciosamente



Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

Ao
Mestrando Marco Aurélio de Valois Correia Júnior
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente