

MARCELO JOSÉ CHATEAUBRIAND DO N. SILVA FILHO

COMPARAÇÃO ENTRE CORRIDA EM ESTEIRA E
HIPERVENTILAÇÃO ISOCÁPNICA NO DIAGNÓSTICO DO
BRONCOESPASMO INDUZIDO POR EXERCÍCIO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS.

RECIFE

2014

MARCELO JOSÉ CHATEAUBRIAND DO N. SILVA FILHO

COMPARAÇÃO ENTRE CORRIDA EM ESTEIRA E
HIPERVENTILAÇÃO ISOCÁPNICA NO DIAGNÓSTICO DO
BRONCOESPASMO INDUZIDO POR EXERCÍCIO EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS.

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde do
Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco para
a obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Ângelo Rizzo
Coorientador: Marcelo Tavares Viana

RECIFE
2014

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S586c Silva Filho, Marcelo José Chateaubriand do N.
 Comparação entre corrida em esteira e hiperventilação isocápnica no diagnóstico do broncoespasmo induzido por exercício em crianças e adolescentes asmáticos / Marcelo José Chateaubriand do N. Silva Filho. – Recife: O autor, 2014.
 67 f.: il.; tab.; gráf.; 30 cm.

 Orientador: José Ângelo Rizzo.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2014.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Asma induzida por exercício. 2. Asma. 3. Exercício. 4. Teste de Esforço. I. Rizzo, José Ângelo (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2016-015)

MARCELO JOSÉ CHATEAUBRIAND DO N. SILVA FILHO

**COMPARAÇÃO ENTRE CORRIDA EM ESTEIRA E HIPERVENTILAÇÃO
ISOCÁPNICA NO DIAGNÓSTICO DO BRONCOESPASMO INDUZIDO POR
EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS.**

Dissertação ou Tese 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.

Aprovado em: 27/08/2014

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Emanuel Sávio Sarinho (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Arméle de Fátima Dornelas de Andrade (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o Dr^o Ary Gomes Filho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Souza Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

COORDENADOR DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Prof. Dra. Gisélia Alves

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

COLEGIADO

Prof. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues
Prof. Dra. Ângela Luíza Branco Pinto Duarte
Prof. Dr. Bruno Severo Gomes
Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho
Prof. Dra. Cláudia Diniz Lopes Marques
Prof. Dr. Décio Medeiros Peixoto
Prof. Dr. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira
Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor
Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
Prof. Dra. Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Prof. Dr. Hilton Justino da Silva
Prof. Dr. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira
Prof. Dr. José Ângelo Rizzo
Prof. Dr. Lúcio Vilar Rabelo Filho
Prof. Dr. Marcelo Tavares Viana
Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo
Prof. Dra. Patrícia Érika de Melo Marinho
Prof. Dra. Romualda Castro do Rêgo Barros
Prof. Dr. Sandro Gonçalves de Lima
Prof. Dra. Simone Cristina Soares Brandão

SECRETARIA

Esmeralda Dantas
Sueli Maria das Chagas Fonseca

**Dedico este trabalho a
Deus, à minha família e
à Ana Corina.**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meu caminho e me dar forças em todos os momentos da minha vida!

À minha Mãe, Jacqueline Maia, fundamental na minha vida por ser a responsável pela construção do meu caráter e por me ensinar a batalhar por meus sonhos. Muito obrigado Mãe, pelo amor, carinho e força desde sempre! Te amo Mãe!

Ao meu pai, Marcelo, e meus irmãos, Igor e Saulo, por apoiar minhas decisões!

À Ana Corina, minha Branca, por todo o apoio às minhas decisões e compreensão nos momentos difíceis. Muito obrigado por compartilhar todos os momentos comigo!

Ao Professor José Ângelo Rizzo, meu orientador, por toda assistência e disponibilidade durante essa caminhada!

Ao Professor Marcelo Viana, de fundamental importância para o trabalho. Muito obrigado pelo apoio e por acreditar na concretização dessa dissertação.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, em especial aos Professores Décio Medeiros e Emanuel Sarinho, pelo compartilhamento do saber.

Aos colegas da turma 2012 do Mestrado em Ciências da Saúde, pelo companheirismo e pelas informações trocadas durante a caminhada.

Aos mestrandos Adriana e Edil, pelo apoio nas coletas e nas discussões da dissertação.

À Esmeralda Dantas, secretária do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pela atenção e carinho em orientar os procedimentos burocráticos do mestrado.

Às crianças e aos adolescentes participantes do estudo, pela doação ao trabalho.

Aos funcionários do Hospital das Clínicas, pela hospitalidade.

Muito Obrigado!!

“O Eterno é meu pastor e nada me faltará. Far-me-á repousar em pastos verdejantes e me conduzirá por um lugar de plácidas águas. Minha alma será restaurada; guiar-me-á nas veredas da justiça por amor de Seu Nome. Se tiver que seguir pelo sombrio vale da morte, não recearei mal nenhum, porque Tu estarás comigo. Teu apoio depois do Teu castigo ser-me-ão por consolo. Diante de mim preparará uma mesa de delícias na frente dos meus inimigos. Ungir-me-á com óleo de unção a minha cabeça e o meu cálice transbordará de fartura. Unicamente a felicidade e a misericórdia seguir-me-ão durante a minha vida. E o meu habitar será por longos dias na mansão do Eterno.”

Salmo 23.

RESUMO

O broncoespasmo induzido por exercício (BIE) é definido como o estreitamento agudo dos brônquios após exercícios físicos vigorosos. É um evento comum em pacientes asmáticos e ocorre em 50% a 90% deles, especialmente em crianças e adolescentes. As queixas respiratórias durante ou após atividades físicas (AF) também são muito comuns nestes indivíduos, mas nem sempre estão associados ao BIE, sendo necessária a comprovação através de testes objetivos. A corrida em esteira (CE) é o método de desencadeamento mais utilizado. Entretanto, a hiperventilação isocápnica (HIso) é sugerida como alternativa ao exercício, embora a utilidade dela na clínica diária para o diagnóstico de BIE em crianças e adolescentes ainda não esteja bem estabelecida. Assim, o objetivo principal deste estudo foi comparar as duas técnicas de broncoprovocação no diagnóstico do BIE em crianças e adolescentes asmáticos. **Métodos:** Trata-se de um estudo analítico, inferencial, transversal, de comparação de métodos diagnósticos realizado com crianças e adolescentes, entre 08 e 18 anos de idade, com asma intermitente e persistente. Inicialmente, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) basal dos pacientes foi determinado. Em seguida, as crianças e os adolescentes foram submetidos à CE ou à HIso em dias consecutivos e no mesmo horário, com a definição da ordem do primeiro exame realizada aleatoriamente. A CE foi realizada durante 8 minutos, sendo que nos últimos 6 minutos a velocidade foi o suficiente para manter a frequência cardíaca entre 80% e 90% da FC prevista. Na HIso, os pacientes foram estimulados a hiperventilar de modo a alcançar uma ventilação minuto 21 vezes o VEF₁ basal. Novas medidas de VEF₁ foram realizadas 3, 5, 7, 10, 15 e 30 minutos após as provocações. O diagnóstico do BIE foi definido como a redução do VEF₁ $\geq$ 10% do basal em, pelo menos, dois momentos consecutivos de avaliação. **Resultados:** Em nosso estudo participaram 34 crianças e adolescentes com média de idade de 11,9 anos, sendo excluídos 5 deles. Dezenove indivíduos apresentaram BIE após CE (E+) e 17 após HIso (HIso+); em 6 houve redução no VEF₁ apenas após o exercício e em 4 apenas após a HIso. Responderam a ambos os estímulos 13 asmáticos ($\kappa = 0,41$, $p < 0,05$). Com relação a intensidade da redução do VEF₁, não houve diferenças significativas entre as duas técnicas dentro de um mesmo intervalo de tempo. Na análise da taxa de ventilação/minuto, a média calculada durante a CE foi maior do que a medida na HIso (44,0 L.min⁻¹ versus 36,9 L/min⁻¹, $p < 0,001$), mas não entre os pacientes HIso+ e HIso- (35,2 L.min⁻¹ Versus 38,6 L.min⁻¹, $p = 0,09$). **Conclusão:** A hiperventilação isocápnica pode ser utilizada como alternativa ao exercício em esteira, entretanto mais estudos necessitam ser realizados, sobretudo para avaliar a repetibilidade da técnica de HIso e comparar com a da corrida em esteira. Crianças e adolescentes com asma e queixas de dispneia aos exercícios com teste negativo devem ser submetidos a um segundo teste.

Palavras-chave: Asma induzida por exercício. Asma. Exercício. Teste de Esforço.

ABSTRACT

Exercise induced bronchoconstriction (EIB) is defined as the acute and transient increase in lower airway resistance that follows vigorous exercise. It is a common event in asthmatics with estimated prevalence between 50% and 90%, especially in the young. Respiratory symptoms are frequent complaints during or after physical activities (PA) in these individuals but, as they are highly variable and nonspecific, objective methods for EIB diagnosis are required, usually by serial one second Forced Expiratory Volume (FEV₁) after exercise challenge (EC). Treadmill running (TR) is the most adopted EC method. Eucapnic Voluntary Hyperventilation (EVH) is a widely recommended surrogate to TR for EIB diagnosis, especially in athletes, although its clinical utility in young asthmatic is not established. Our objective was to compare both challenge methods for EIB diagnosis in asthmatic children and adolescents. **Methods:** Were recruited children and adolescents diagnosed with asthma, aged between 8 and 18 years, with basal FEV₁ $\geq$ 60% of predicted, from the Allergy and Immunology Clinic of Hospital das Clínicas/UFPE (Recife, Brazil) between September and December 2013. After basal FEV₁ determination patients were randomly assigned to TR or EVH, in consecutive days at the same time. Treadmill running was performed for 8 minutes with the last six minutes at a speed to keep heart rate at 80% of maximum or higher. At EVH patients were instructed and coached to reach 60% of calculated MVV (21 X FEV₁) for six minutes. Serial FEV₁ measurements were taken at 3, 5, 7, 10, 15 e 30 minutes after both challenges. EIB diagnosis was defined as a fall $\geq$ 10% from basal FEV₁ in at least two consecutive moments. **Results:** Were recruited 39 individuals, 5 were excluded (3 not willing to participate and 2 due to a FEV₁ $\leq$ 60% of predicted). Completed the evaluations 34 subjects (18 male, mean age 11.8 ± 2.3 years). EIB was diagnosed after both challenges in 13, in 6 only after EC and in 4 only after EVH ($\kappa = 0.412$, $p=0.016$). Estimated minute ventilation during the sixth minute of treadmill running was higher than that measured at EVH ($44.0 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ versus $36.9 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, $p<0,001$) but there was no difference between EVH positive and negative patients ($35.2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ versus $38.6 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, $p=0,09$). **Conclusion:** Our results show that EVH can be a surrogate for TR, but highlight the need for studies to compare the repetibility of the methods and appropriate minimum minute ventilation for EVH. Individuals with PA associated respiratory complaints but negative test should have a repeated challenge to exclude EIB.

Key-Words: Asthma, Exercise-induced. Asthma. Exercise. Exercise Test.

LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

ARTIGO

Tabela 1 -	Dados Gerais das crianças e adolescentes		40
Tabela 2 -	Resultados quantitativos da comparação entre as técnicas indiretas.		41
Gráfico 1 -	Comparção da variação do VEF ₁ após corrida em esteira (CE) e hiperventilação isocápnica (Hiso)		41
Gráfico 2 -	Distribuição da resposta do VEF ₁ após a CE e a Hiso		42

LISTA DE FIGURAS

Métodos

Figura 1	Foto do paciente durante a Corrida em Esteira		32
Figura 2	Diagrama do equipamento para a realização da Hiperventilação isocápnica		33
Figura 3	Foto do paciente durante a Hiperventilação isocápnica		33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACT	<i>Asthma Control Test</i>
AF	Atividade Física
BIE	Broncoespasmo Induzido por Exercício
CE	Corrida em Esteira
E-	Diagnóstico negativo para o BIE após corrida em esteira
E+	Diagnóstico positivo para o BIE após corrida em esteira
FC_{Máx}	Frequência cardíaca máxima
FEF_{25%-75%}	Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HIso	Hiperventilação Isocápnica
HIso-	Diagnóstico negativo para o BIE após Hiperventilação Isocápnica
HIso+	Diagnóstico positivo para o BIE após Hiperventilação Isocápnica
IMC	Índice de Massa Corpórea
PFE	Pico de Fluxo Expiratório
SpO₂	Saturação Periférica de Oxigênio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VEF₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VVM	Ventilação Voluntária Máxima

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Histórico	16
2.2 Definição e Epidemiologia	16
2.3 Fisiopatologia do BIE	18
2.4 Diagnósticos	20
2.5 Justificativa	22
2.6 Objetivos	22
2.6.1 Objetivo Geral	22
2.6.2 Objetivos Específicos	23
2.7 Hipóteses	23
3. MÉTODOS	24
3.1 Delineamento do Estudo	24
3.2 Local de Realização do Estudo	25
3.3 População do Estudo	25
3.4 Definição e Categorização das Variáveis	27
3.5 Aspectos Éticos	28
3.6 Procedimentos Operacionais	29
3.7 Padronização das Técnicas	34
3.8 Conflito de Interesses	34
3.9 Análise dos Dados	34
4. ARTIGO	35
4.1 Introdução	35
4.2 Métodos	36
4.3 Resultados	38
4.4 Discussão	41
5. CONCLUSÕES	44
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICES	55
ANEXOS	66

1. APRESENTAÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica associada à hiperresponsividade brônquica em que o paciente apresenta episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios são uma consequência da redução do calibre dos brônquios e aumento da resistência ao fluxo aéreo, variável e reversível espontaneamente ou com tratamento (CRUZ et al., 2012).

O broncoespasmo induzido pelo exercício físico (BIE) apresenta-se como uma particularidade da asma e é caracterizado por estreitamento brônquico provisório durante ou logo após a prática de atividades físicas aeróbicas vigorosas (DRYDEN et al., 2010; ANDERSON, KIPPELEN, 2012). Este fenômeno ocorre entre 50% e 90% das crianças e adolescentes asmáticos e resulta da hiperventilação provocada pelo exercício físico vigoroso com consequente desidratação e aumento da osmolaridade do fluido periciliar (ANDERSON, DAVISKAS, 2000). Fatores ambientais como temperatura, umidade relativa do ar e poluentes podem potencializar esta resposta (PEDERSEN et al., 2008).

O diagnóstico de BIE baseado apenas na história clínica e percepção dos sintomas é falho (SEEAR, WENSLEY, WEST, 2005; PARSONS et al., 2007). Para um correto diagnóstico e uma adequada abordagem terapêutica são necessários testes objetivos de broncoprovocação. O mais comum são os testes de desencadeamento de broncoespasmo por corrida livre ou em esteira (ANDERSON et al., 2010). O teste de hiperventilação isocápnica (HIso), em que o paciente hiperventila por 6 minutos ar seco com adição de 5% de CO₂, é de fácil exequibilidade, além de mostrar-se sensível e específico para documentar o BIE em ambientes de pesquisa (ELIASSON et al., 1992), sendo recomendado como possível substituto do exercício em atletas (PARSONS et al., 2013). Entretanto, sua potencial utilidade na clínica diária para o diagnóstico de BIE em crianças e adolescentes asmáticos ainda não está estabelecida (BRUMMEL et al., 2009).

Como o BIE pode limitar o desempenho físico de crianças e adolescentes asmáticos, é imprescindível que seja diagnosticado de forma rápida e precisa (KUEHN, 2007). Dessa forma, atua-se na prevenção e evita-se que eles deixem de participar de atividades físicas, o que assegura melhor qualidade de vida a esses jovens (KEMP, 2009).

Devido à necessidade de um diagnóstico objetivo do BIE por métodos confiáveis e de baixa complexidade e à ausência de estudos para comparar a corrida em esteira com a hiperventilação isocápnica, esta dissertação tem como objetivo comparar a

ocorrência do BIE utilizando essas duas técnicas em crianças e adolescentes asmáticos. Nossa hipótese é a de que a prevalência do BIE em crianças e adolescentes asmáticos seja semelhante nos dois métodos de broncoprovocação.

A presente dissertação está dividida em capítulos: o referencial teórico, os métodos, o artigo original, as conclusões e as recomendações. O capítulo do referencial teórico foi construído para subsidiar as etapas de análise e de discussão do artigo original, sendo os dados coletados utilizando-se as bases Pubmed, Lilacs e Scielo, com artigos compreendidos entre os anos de 1990 a 2013 através dos seguintes descritores: asma, broncoespasmo induzido por exercício, exercício físico e hiperventilação isocápnica. O capítulo de métodos tem como objetivo detalhar a operacionalização do estudo e o artigo original está formatado de acordo com as normas do periódico *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. HISTÓRICO

O reconhecimento da possibilidade de influência do exercício físico na determinação da asma foi atribuído a Arataeus da Capadócia, médico grego do século II D.C. que descreveu pacientes com dispneia associada ao esforço, relacionando-a com a asma, a qual classificou como uma doença e não um sintoma (KARAMANOU, ANDROUTSOS, 2011). Mais tarde, no século XVI, Sir John Floyer, médico inglês e asmático, fez observações detalhadas no seu “Tratado sobre asma” e verificou que as diferentes modalidades do exercício físico apresentavam potenciais diferenciados de provocar a asma. Assim, afirmava que o exercício que menos induzia à asma era andar a cavalo e entre os que mais a desencadeavam estavam serrar madeira, dançar e jogar boliche, nesta ordem (SAKULA, 1984).

Em 1946, Herxheimer fez o primeiro estudo objetivo e verificou que a hiperventilação decorrente do exercício físico provocava, após sua interrupção, crises de asma com dispneia e sibilância. Apesar dessas observações, o assunto não ganhou notoriedade no meio científico, até que, na década de 60, Jones e colaboradores demonstraram que a intensidade do broncoespasmo induzido pelo exercício relacionava-se com a gravidade da doença. Desde então o problema tem recebido crescente atenção dos pesquisadores.

2.2. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O broncoespasmo induzido pelo exercício físico é caracterizado pelo estreitamento transitório das vias aéreas durante ou logo após a prática de atividades físicas (ANDERSON, KIPPELEN, 2012; PARSONS et al., 2013), sendo uma manifestação comum da asma em crianças e adolescentes (CROPP, 1975; MILGROM, TAUSSIG, 1999; VAN LEEUWEN et al., 2013). Logo após o início do exercício aeróbico, ocorre broncodilatação das vias aéreas

(ANDERSON et al., 1975) seguida de broncoconstrição entre o 2º e o 15º minuto após o término da atividade física (VILOZNI et al., 2007; VAN LEEUWEN et al., 2012; VAN LEEUWEN et al., 2013). Em geral, ocorre uma recuperação espontânea da função pulmonar após 30 a 60 minutos do término do exercício (VILOZNI et al., 2009). Cerca de 50% das crianças vivenciam um período refratário ao BIE após a atividade física que pode durar de 45 minutos a 3 horas (SCHOEFFEL et al., 1980; VAN LEEUWEN et al., 2013).

De acordo com Vilozeni e colaboradores (2009) há uma relação estreita entre idade e faixa de tempo em que o broncoespasmo ocorre após o exercício. Nas crianças, esse intervalo de tempo ocorre entre o 5º e o 12º minuto após o exercício. Segundo Hofstra e colaboradores (1995) há também relação entre a idade e a taxa de recuperação da função pulmonar logo após o esforço físico, que diminui consideravelmente com o aumento da faixa etária. Assim, quanto mais nova a criança, mais precocemente ela apresentará o desfecho e mais rápida será a recuperação (HOFSTRA et al., 1995; VILOZNI et al., 2009).

A prevalência do BIE em asmáticos é estimada entre 40% e 90% nos países de clima temperado e frio (CARLSEN, ENGH, MORK, 2000; FITCH, 2008; WEILER, 2010). Nos atletas de alto nível sem história prévia de asma esta prevalência situa-se entre 10 e 35%, a depender das condições do ar respirado (HELENIUS, HAAHTELA, 2000). Na população pediátrica como um todo, a prevalência do BIE é estimada entre 6% e 20% (VAN LEEUWEN et al., 2013; PARSONS, 2014). No Brasil, a prevalência varia entre 33% e 52% em pacientes asmáticos na faixa etária dos 6 aos 18 anos de idade (NASCIMENTO et al., 1982; SANO, 1989; RIZZO, SARINHO, REGO, 2004; ASSIS, 2010).

A gravidade e o estado de controle da asma também influenciam na prevalência do BIE. Pacientes com asma mais grave ou mal controlada tem maior chance de apresentar BIE que aqueles com a asma melhor controlada ou mais leve (WEILER et al., 2010). Há também influência positiva da exposição a antígenos aos quais os pacientes são sensíveis. Em atletas de alto rendimento, Helenius et al., 1998, constataram que o BIE era mais intenso e frequente nas estações polínicas nos atletas sensibilizados.

A prevalência em indivíduos sem asma não é bem conhecida já que é influenciada pela falta de uniformidade nos diferentes estudos no que diz respeito à forma de aplicação dos testes de desencadeamento e nos critérios empregados para classificar uma resposta como positiva (WEILER et al., 2010). Algumas estimativas apontam para uma prevalência entre 4,5% e 10% na população geral e entre 10% e 35% em atletas (HABY et al., 1995; KUKAFKA et al., 1998; HELENIUS, HAAHTELA, 2000).

2.3. FISIOPATOLOGIA DO BIE

As observações iniciais de que a hiperventilação com ar frio provocava broncoespasmo em asmáticos (DEAL et al., 1979) e de que asmáticos que se exercitavam respirando ar frio e seco desenvolviam broncoespasmo de forma mais intensa do que quando respiravam ar a 37⁰C (STRAUSS et al., 1978) levaram, inicialmente, à ideia de que a temperatura do ar inspirado seria o maior determinante do BIE. Posteriormente, uma série de pesquisas mostrou que o fator mais importante, na realidade, era a umidade do ar e que a hiperventilação de ar seco, mesmo a temperaturas de 40⁰C resultava em BIE que era inibido quando o exercício era realizado com o asmático respirando ar aquecido à temperatura corporal e saturado de vapor de água (CHEN, HORTON, 1977, ANDERSON et al., 1982)

Outros pesquisadores relataram que a inalação por nebulização de soluções hipertônicas de cloreto de sódio, manitol ou ureia também eram capazes de provocar broncoespasmo (CADE, PAIN, 1972; ELWOOD, HOGG, PARE, 1982; ANDERSON, SCHOEFFEL, FINNEY, 1983). Essas observações levaram à formulação da hipótese de que a alteração da osmolaridade do fluído periciliar da mucosa brônquica seria o fator determinante no desencadeamento do BIE (ANDERSON, DAVISKAS, 2000). Segundo esses autores, a hiperosmolaridade provoca a liberação, na mucosa brônquica, de uma série de mediadores inflamatórios e broncoconstrictores, como os leucotrienos, prostaglandina e histamina (KIPPELEN, ANDERSON, 2013).

Apesar da fisiopatologia do BIE ainda não estar totalmente esclarecida, há teorias que ajudam a elucidar o entendimento desse evento. Uma das mais aceitas é a teoria hiperosmolar (ANDERSON, DAVISKAS, 2000), contudo o sistema nervoso, as condições do ambiente e lesões do epitélio das vias aéreas podem influenciar no desfecho (KIPPELEN, ANDERSON, 2013).

A teoria hiperosmolar foi desenvolvida a partir de observações realizadas com indivíduos que inspiravam ar quente e seco (ANDERSON et al., 1985; ANDERSON, DAVISKAS, 1992; ESCHENBACHER et al., 1992). De acordo com Anderson e colaboradores, 1982, e Anderson, 1984, o volume da superfície líquida que reveste as vias aéreas é muito pequeno, de forma que a evaporação de parte desse líquido durante o exercício determina a desidratação transitória dos brônquios e aumenta a osmolaridade dessa região. Essa desidratação determina um fluxo de água das células para o lúmen das vias aéreas, restabelecendo o volume da superfície líquida. Durante esse último evento, uma série de

mediadores inflamatórios como os leucotrienos, prostaglandina e histamina, são liberados, determinando o BIE (KIPPELEN, ANDERSON, 2013). Estes mecanismos são potencializados pelo grau de inflamação brônquica pré-existente (DUONG, 2008). Mussaffi e cols. (1986) realizaram testes de exercício antes e nos dias subsequentes a testes de broncoprovocação com antígeno em crianças asmáticas. Eles verificaram que, para o mesmo nível de esforço, a redução do VEF₁ quase dobrava nos dias que se seguiam à exposição antigênica e sua consequente inflamação brônquica.

A hipótese térmica defende que a hiperventilação do exercício resfria as vias aéreas. Após o exercício, quando cessa a hiperventilação, ocorre o reaquecimento dessas regiões, provocando o ingurgitamento do leito vascular e, conseqüentemente, a broncoconstrição. Nas crianças, o fato de o broncoespasmo induzido pelo exercício ocorrer rapidamente logo após o esforço e a recuperação acontecer da mesma forma, não é compatível com essa hipótese. Assim, o reaquecimento das vias aéreas não potencializa o BIE em crianças (KIPPELEN, ANDERSON, 2013).

Quando ocorre a redução da profundidade da superfície líquida das vias aéreas, a integridade da barreira epitelial fica comprometida e as células epiteliais ficam mais propensas a lesões. Em animais, a hiperventilação de ar seco evidenciou descamação significativa do epitélio das vias aéreas, com a extensão da lesão dependendo da taxa de ventilação e do nível de umidade do ar inspirado (BARBET et al., 1988; FREED et al., 1994; OMORI et al., 1995). Essa condição facilita a passagem de substâncias inaladas através da barreira epitelial, provocando reações inflamatórias e, conseqüentemente, o broncoespasmo. Dessa forma, exercícios intensos podem comprometer, transitoriamente, a integridade das vias aéreas e determinar o BIE (DAVIS, SCHOFIELD, FREED, 2003; CHIMENTI et al., 2010).

Embora a teoria hiperosmolar seja a mais aceita para explicar a fisiopatologia do BIE, o papel do estresse mecânico não pode ser excluído. Durante a respiração, as vias aéreas são sujeitas a forças mecânicas devido ao atrito do ar com a superfície epitelial. Modelos matemáticos demonstraram que uma taxa de pico de fluxo de 1l/s provoca um estresse mecânico nas paredes das vias aéreas equivalente a 0,9 Pa. Durante a tosse, esse pico de fluxo pode chegar a 8l/s, com estresse mecânico de 19 Pa. Durante o exercício, a hiperosmolaridade ativa os nervos sensitivos, provocando a tosse, o que pode potencializar a lesão ao tecido epitelial e, conseqüentemente, o BIE (CHOWDHARY, 1999; GREEN, 2004; ANDERSON, KIPPELEN, 2005).

O sistema nervoso também pode contribuir para o desencadeamento do BIE. A inervação parassimpática regula muitos aspectos da função das vias aéreas em humanos, como a

contração da musculatura lisa dos brônquios, secreção de muco e a vasodilatação, todos envolvidos nos mecanismos do broncoespasmo induzido pelo exercício. Durante o estresse osmótico, as células epiteliais secretam eicosanoides, os quais também ativam as terminações nervosas parassimpáticas, provocando a liberação de acetilcolina e resultando na contração da musculatura lisa dos brônquios e a liberação de muco (HALLSTRAND et al., 2005; GULLIKSSON et al. 2006; WESSLER, KIRKPATRICK, 2008).

2.4. DIAGNÓSTICO

Os principais sinais e sintomas do BIE são a dispneia, aperto no peito, chiado e tosse, que podem ser acompanhados por sintomas não específicos como dores no peito ou no abdômen, dor de cabeça e fadiga (STORMS, 2003; DE BAETS et al., 2005). De acordo com Storms, 2003, os sintomas relatados não se correlacionam com a presença do BIE, pois a maioria das crianças com BIE tem como queixa principal a tosse, enquanto que atletas com esse mesmo diagnóstico não mencionam tal sintoma.

Além disso, Panditi e Silverman, 2003, confrontaram medidas objetivas das provas de função pulmonar com os sinais e sintomas relatados por pais e crianças com BIE e constataram que eles se relacionam fracamente. Assim, tanto os pais quanto as crianças têm baixa percepção dos sintomas, haja vista que cerca de 50% das crianças com asma que relataram resposta negativa para sintomas relacionados ao BIE apresentaram testes objetivos positivos para esse desfecho (MILGROM, TAUSSIG, 1999; RIZZO, SARINHO, REGO, 2004; VILOZNI et al., 2007; CORREIA et al., 2012). Desta forma, o diagnóstico do BIE deve ser baseado em avaliações objetivas de alterações da função pulmonar observadas após exercícios controlados e não em sinais e sintomas relatados pelos pais ou pelas crianças e adolescentes (PARSONS et al., 2013).

Medidas seriadas da função pulmonar após o teste do exercício ou de algum outro teste alternativo que mimetize a hiperventilação são utilizadas tanto para o diagnóstico de BIE quanto para quantificar sua intensidade. Dentre essas medidas, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) é a mais empregada, pois é a que tem melhor repetibilidade comparada à medida do pico de fluxo expiratório (PFE) ou ao fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada ($FEF_{25\%-75\%}$) (ENRIGHT, BECK, SHERRILL, 2004).

Os procedimentos para o diagnóstico do BIE são normatizados por diretrizes aceitas internacionalmente (PARSONS et al., 2013). De acordo com estas diretrizes, devem ser realizadas mensurações basais do VEF₁ antes de submeter o paciente ao exercício físico, que pode ser realizado por corrida livre, mas de preferência por bicicleta estacionária ou esteira ergométrica. As manobras espirométricas também devem ser executadas de acordo com diretrizes específicas (MILLER et al., 2005.).

Os exercícios são realizados com intensidade suficiente para atingir 80% a 90% da frequência cardíaca máxima (FC_{Máx}), que pode ser estimada por meio da fórmula $FC_{Máx} = 220 - \text{Idade (em anos)}$ e deve ser mantida por seis minutos. Após o exercício, novas medidas de VEF₁ são executadas, usualmente 5, 10, 15 e 30 minutos após a atividade, mas podem ser feitas com maior frequência, especialmente em situações de pesquisa. A diferença entre o VEF₁ basal e as medidas feitas em cada intervalo de tempo é expressa como percentual do valor basal. Uma queda $\geq 10\%$ do VEF₁ basal caracteriza o BIE (PARSONS et al., 2013). Para maior fidedignidade na caracterização do BIE, alguns autores sugerem que a redução $\geq 10\%$ em relação ao VEF₁ basal deve ser observada em, pelo menos, dois momentos consecutivos (WEILER, et al., 2010; PARSONS, et al., 2013).

Em condições ideais, para o diagnóstico de BIE, a ventilação durante o exercício deve estar acima de 60% da máxima prevista, ou seja, maior ou igual a 21 vezes o valor do VEF₁ do indivíduo. Pessoas com bom condicionamento físico, atletas de elite ou crianças na faixa dos 9 aos 17 anos, podem requerer uma intensidade maior de esforço físico para alcançar esses níveis. O exercício deve durar 8 a 10 minutos, sendo os 2 primeiros minutos empregados para o indivíduo atingir a frequência cardíaca-alvo que deve ser mantida nos 6 minutos restantes. O teste apresenta maior sensibilidade quando o exercício é realizado com a pessoa respirando ar seco (TSANAKAS et al., 1988; CARLSEN, ENGH, MORK, 2000; ANDERSON, 2010).

O teste por hiperventilação isocápnica (HIso) foi desenvolvido como alternativa para o exercício como teste de broncoprovocação na determinação do BIE. É recomendado como sucedâneo eficaz desse teste (ANDERSON, 2010; PARSONS et al., 2013) e está associado ao aumento da excreção urinária dos mesmos mediadores inflamatórios que o teste do exercício, como histamina e leucotrienos (KIPPELEN et al., 2010. KIPPELEN et al., 2010). Na HIso, o paciente respira ar seco enriquecido com 5% de CO₂ com uma ventilação/minuto equivalente a 21 - 30 vezes o seu valor basal do VEF₁ durante 6 minutos. Como a hipocapnia induzida pela hiperventilação pode causar broncoconstrição em pessoas com e sem asma, além de provocar tonturas, a adição de 5% de CO₂ ao ar seco assegura a eucapnia

(ARGYROS et al., 1996; SUMAN et al., 1999; FITCH et al., 2008; PEDERSEN et al., 2008). Recomenda-se um valor-alvo de 30 vezes o VEF₁ para atletas de elite ou para aqueles bem treinados que regularmente realizam exercício. Uma ventilação correspondente a 60% da ventilação voluntária máxima (VVM) calculada como 21 vezes o VEF₁ durante os seis minutos da provocação é indicada para pacientes sabidamente asmáticos ou com história de BIE sem tratamento regular (ARGYROS et al., 1996; SUMAN et al., 1999).

2.5 JUSTIFICATIVA

Como o BIE pode limitar o desempenho físico de crianças e adolescentes asmáticos, tornando-os menos ativos que os não asmáticos, é imprescindível avaliar, de forma precisa e rápida, a presença desse evento (HOLZER, DOUGLASS, 2006; KUEHN, 2007). Dessa forma, promove - se a prevenção e a redução dos sintomas respiratórios, além de otimizar a função pulmonar e garantir o bom desenvolvimento músculo-esquelético e a melhor qualidade de vida desses jovens (ANDERSON, 2004; WEINBERGER, 2008; KEMP, 2009). Essa avaliação pode ser feita através dos testes de broncoprovocação, como o exercício físico e a hiperventilação isocápnica, sendo que, esse último, apesar de ser indicado como sucedâneo do primeiro (PARSONS et al., 2013), ainda não possui utilidade clínica bem estabelecida para o diagnóstico de BIE em crianças e adolescentes (BRUMMEL et al., 2009).

2.6 OBJETIVOS

2.6.1 Objetivo Geral:

Comparar as técnicas da corrida em esteira (CE) com a da hiperventilação isocápnica (HIso) na detecção do BIE em crianças e adolescentes asmáticos.

2.6.2 Objetivos Específicos:

- Determinar o VEF_1 das crianças e adolescentes asmáticos antes e após os testes de HIso e da CE;
- Comparar a frequência de ocorrência do BIE em crianças e adolescentes asmáticos utilizando as técnicas da CE e de HIso;
- Verificar a concordância entre os dois métodos no diagnóstico do BIE nestes indivíduos.
- Comparar a intensidade da queda do VEF_1 em relação aos valores basais nos 3º, 5º, 7º, 10º, 15º e 30º minutos após as técnicas da CE e da HIso em crianças e adolescentes asmáticos;
- Comparar a taxa de ventilação atingida durante a CE e a HIso.

2.7 HIPÓTESES

H0: Não há diferenças na prevalência e na intensidade do BIE em pacientes asmáticos submetidos à broncoprovocação por CE e HIso.

H1: A redução no VEF_1 é mais intensa e mais frequente com a HIso na determinação do BIE em crianças e adolescentes quando comparada a CE.

3.2 Local de Realização do Estudo

O estudo foi realizado no laboratório de avaliação da função pulmonar do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco no período de setembro a dezembro de 2013.

3.3 População do Estudo

3.3.1 Critérios de Inclusão

Participaram do estudo crianças e adolescentes com diagnóstico de asma intermitente e persistente (leve e moderada), com idade entre 08 e 18 anos e residentes da cidade do Recife e Região Metropolitana.

Todos os participantes foram atendidos nos ambulatórios de Alergia e de Pediatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. A participação deles na pesquisa estava condicionada ao consentimento dos pais através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE com a assinatura e assentimento também do menor (APÊNDICE).

As crianças e os adolescentes estudados tiveram o diagnóstico de asma dado por médicos especialistas dos referidos ambulatórios e a gravidade da asma classificada de acordo com os critérios do *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2014).

Aos participantes do estudo que utilizavam broncodilatadores beta-adrenérgicos de curta ação, foi solicitada a suspensão 8 horas antes dos testes e, para os de longa ação, um intervalo de suspensão de 48 horas (CRAPO, 2000).

3.3.2 Critérios de Exclusão

- Crianças e adolescentes com crise de asma aguda nas 4 semanas que antecedem os testes e no dia de sua execução;
- Crianças e adolescentes com asma não controlada de acordo com o *Asthma Control TestTM* adaptado para a língua portuguesa ($ACT < 19$) (CRUZ et al., 2012);
- Crianças e adolescentes com crise de rinite alérgica nas 4 semanas que antecedem os testes e durante sua execução;
- Sintomatologia de infecção das vias respiratórias nas seis semanas que antecedem as avaliações;
- $VEF_1 < 60\%$ do previsto (CRAPO, 2000);
- Incapacidade de realizar manobra de expiração forçada e de ventilação voluntária máxima.

3.3.3 Características da amostra

Foi utilizada uma amostra por conveniência das crianças e dos adolescentes asmáticos atendidos nos ambulatórios de Alergia e Pediatria do Hospital das Clínicas de Pernambuco no período de julho a dezembro de 2013.

3.4 Definição e Categorização das Variáveis

Variáveis	Definição Teórica	Definição Operacional	Categorização
Broncoespasmo Induzido pelo Exercício (BIE)	Estreitamento provisório das vias aéreas durante ou logo após a realização de atividade física aeróbica.	Redução do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1) $\geq 10\%$ do basal em dois momentos consecutivos.	Presente Ausente
Intensidade do BIE	Grandeza da redução do VEF_1 em relação ao valor basal	Intensidade da redução do VEF_1 após o exercício ou Hiperventilação isocápnica.	Leve: $10\% \leq VEF_1 < 25\%$; Moderada: $25\% \leq VEF_1 < 50\%$; Grave: $VEF_1 \geq 50\%$.
VEF_1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.	Quantidade de ar exalado durante o 1º segundo de uma expiração forçada.	X
Espirometria	Prova de função pulmonar.	Mensuração dos volumes pulmonares.	X
Hiperventilação Isocápnica Voluntária	Técnica indireta de broncoprovocação para a determinação do BIE.	Hiperventilação de mistura seca de gases.	Resposta presente ou ausente.
Exercício em esteira	Técnica indireta de broncoprovocação para a determinação do BIE	Corrida em esteira elétrica	BIE presente ou ausente.

Temperatura	Grau de agitação das moléculas.	Temperatura em graus Celsius	Números contínuos em graus Celsius °C
Umidade do ar	Quantidade de vapor de água existente na atmosfera.	Umidade entre 50% e 60%.	Números contínuos em porcentagem.
Idade	Tempo de vida.	Idade entre 10 e 18 anos.	Números contínuos em anos.
Altura	Dimensão de um corpo.	Grandeza escalar (centímetros).	Números contínuos
Peso	Ação da gravidade sobre o corpo.	Grandeza escalar.	Números contínuos em quilograma (Kg).
Gênero	Autoexplicativo	Autoexplicativo	Masculino Feminino
FC _{Máx}	Frequência cardíaca máxima	220 – idade (em anos)	Batimentos por minuto

3.5 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do CCS da UFPE sob o número 399.888 e CAAE 19665213.9.0000.5208 (ANEXO 1). A participação das crianças e dos adolescentes no estudo proporcionou uma melhor avaliação do nível de controle da asma, o que permitiu aos médicos dos ambulatórios de Alergia e Pediatria do Hospital das Clínicas um melhor conhecimento do estado atual da doença desses pacientes. Assim, as condutas foram reavaliadas e modificadas, refletindo no melhor nível de controle e, conseqüentemente, na melhora da qualidade de vida dos participantes do estudo. Durante o estudo, os participantes que apresentaram queda maior do que 10% do VEF₁ basal utilizaram broncodilatador de acordo com as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA, 2002).

Os riscos inerentes ao teste foram:

1. Sintomas de dispneia, de náuseas, de tonturas e de cefaleia associados ao exercício ou ao broncoespasmo desencadeado.
2. Queda na esteira

Procedimentos adotados para minimizar os riscos:

1. Participação de pacientes com VEF₁ acima de 60% do valor teórico previsto;
2. Médico disponível no momento do exame;
3. Interrupção da corrida por solicitação do paciente;
4. Interrupção da corrida por evidente dispneia do paciente
5. Redução da velocidade da esteira caso a FC ultrapasse os 90% da FC_{Máx};
6. Interrupção da corrida em caso de saturação arterial periférica da hemoglobina menor que 90%;
7. Interrupção da corrida por desequilíbrio dos pacientes; Interruptor automático ligado por cordão ao paciente;
8. Examinador ao lado do paciente;
9. Interrupção dos exames após a corrida ou HISO com a administração de salbutamol por inalação se a redução no VEF₁ ultrapassar os 50% do valor basal;
10. Administração de salbutamol por inalação caso o VEF₁ fosse inferior a 10% em relação ao valor basal 30 minutos após o teste.

3.6 Procedimentos Operacionais

O recrutamento dos pacientes foi feito em dois momentos. No primeiro momento, foram avaliados por médicos dos ambulatórios de Alergia e Pediatria do Hospital das Clínicas. Aqueles que se enquadravam nos critérios de inclusão foram encaminhados ao Laboratório de Avaliação Funcional Pulmonar do serviço de Pneumologia do mesmo hospital. A partir de então, os pacientes foram selecionados de acordo com a cidade em que residiam. Os que moravam fora da cidade do Recife e da Região Metropolitana foram excluídos devido à distância, à carência de recursos financeiros para deslocamento e a falta de estadia próxima ao Hospital.

Os pais das crianças e dos adolescentes foram convidados para a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecidos (TCLE) junto com os menores, sendo então informados sobre os objetivos e as etapas da pesquisa. Os que se dispuseram a participar do estudo foram selecionados e aqueles que não concordaram foram submetidos ao teste de avaliação do BIE por exercício, que faz parte da investigação clínica dos pacientes, e o resultado foi encaminhado ao médico responsável.

As crianças e os adolescentes foram submetidos à avaliação antropométrica, determinando-se o peso, em quilogramas (Kg), a altura, em centímetros (cm), e o índice de massa corpórea (IMC), em quilogramas de peso dividido pela altura em metros elevada ao quadrado (Kg/m^2). Em seguida, foram determinados sinais vitais como a frequência cardíaca de repouso (FC_r) através do monitor cardíaco (Polar FT1, Lake Success, NY – EUA), constituído por um relógio e por um sensor cardíaco, e a saturação periférica de oxigênio (SpO_2), através do oxímetro digital portátil (Nonin Ônyx 9500, EUA). A taxa de ventilação no 6º minuto da CE foi estimada considerando um valor de equivalente ventilatório de 27 L por L de consumo de O_2 (JONES, 1997) empregando para a estimativa de consumo de O_2 a seguinte fórmula: $1.262.\text{peso} \cdot (3.5 + (5.36.\text{velocidade}) + (0.24.\text{velocidade}.\text{inclinação}))$, considerando a inclinação como zero (FRANKLIN, BALADY, 2000).

Finalizada essa avaliação, os pacientes realizaram a espirometria para a determinação do VEF_1 basal e, logo em seguida, o grupo foi submetido ao teste de hiperventilação isocápnica (HIso) ou de corrida em esteira (CE), com intervalos de 24 horas entre eles, seguidos de provas seriadas de função pulmonar para a determinação do VEF_1 . A escolha da ordem de aplicação das técnicas foi feita de forma aleatória pelo examinador por meio de uma lista elaborada a partir de uma tabela de números aleatórios previamente preparada.

- **Métodos de Coleta de Dados:**

- a) **Prova de Função Pulmonar - Espirometria:**

Através da espirometria, foi obtido o VEF_1 . O procedimento foi realizado utilizando-se o espirômetro (microQuark da COSMED, Roma, Itália) e seguindo os critérios de execução e de aceitabilidade determinados pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (PEREIRA et al., 2002) e os padrões internacionais determinados pela American Thoracic Society (MILLER et al., 2005). Os exames foram realizados com o controle da temperatura ambiente e da umidade do ar através da utilização de um termohigrometro (Incoterm, Brasil).

Após a espirometria basal, foram realizados os testes de broncoprovocação, seguidos por provas seriadas da função pulmonar para a determinação do VEF_1 em intervalos de tempo de

3, 5, 7, 10, 15 e 30 minutos. Caso o paciente apresentasse queda do VEF₁ maior do que 10% em relação ao basal que perdurasse até a avaliação aos 30 minutos, eram administrados 400mcg (4 inalações) de salbutamol em spray e, após 20 minutos, nova prova de função pulmonar era realizada para acompanhar a recuperação do paciente.

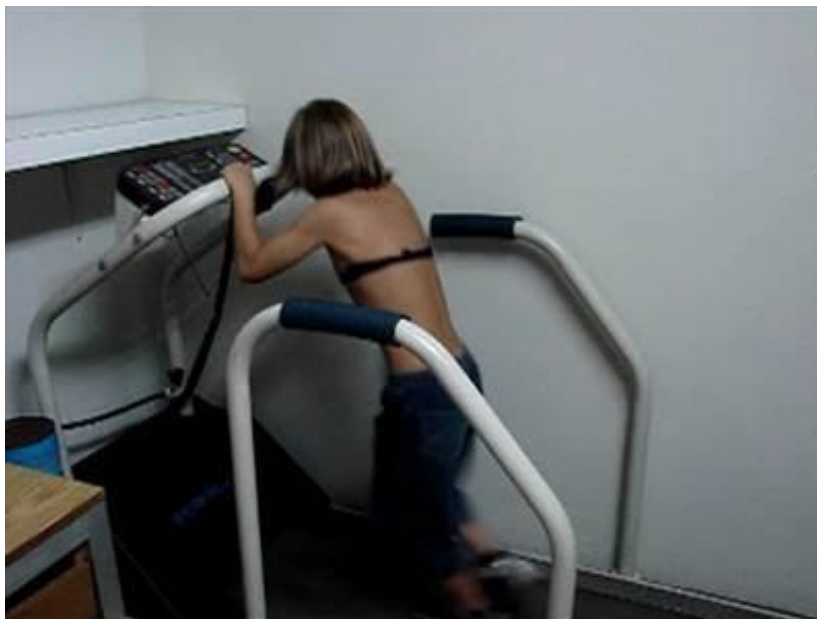
b) Método de mensuração da Frequência Cardíaca:

A frequência cardíaca de repouso dos pacientes foi determinada utilizando-se um monitor cardíaco FT1, da marca Polar, constituído por um relógio e por um sensor cardíaco. Esse sensor estava preso à região anterior do tórax das crianças e dos adolescentes, numa linha horizontal imaginária que passa na região do processo xifoide do osso esterno. A partir desse valor foi determinada a frequência cardíaca máxima ($FC_{Máx}$) dos pacientes de acordo com a seguinte fórmula: $FC_{Máx} = 220 - \text{idade (anos)}$, sendo utilizada como meta uma frequência cardíaca entre 80% e 95% da $FC_{Máx}$. (CRAPO, 2000).

c) Teste de Esforço – Corrida na Esteira:

No teste do esforço físico, os pacientes foram estimulados a correr na esteira ergométrica (EG700X; Ecafex, São Paulo, Brasil) com um sensor de monitor cardíaco (Polar® FT1) preso ao tórax durante 8 minutos (Figura 1 – Foto do paciente e do equipamento). Nos primeiros 2 minutos do teste, o paciente realizava a fase de aquecimento com aumento progressivo da velocidade da esteira até atingirem entre 80% e 90% da frequência cardíaca máxima. Nos 6 minutos restantes, a velocidade era ajustada para que os pacientes mantivessem a frequência cardíaca alvo. (CRAPO et al., 2000).

Figura 1: Foto do paciente e do equipamento em uso.



d) Teste da Hiperventilação Isocápnica:

O teste da HIsO requer que o indivíduo respire ar seco com concentração de 5% de dióxido de carbono (CO_2), 21% de Oxigênio (O_2) e 74% Nitrogênio (N_2), em manobra de hiperventilação que alcance 21 a 30 vezes o VEF_1 durante 6 minutos (ANDERSON, KIPPELEN, 2012).

Como a hipocapnia induzida pela hiperventilação pode causar broncoconstrição em pessoas com e sem asma, a eucapnia foi assegurada pela utilização de uma mistura de ar seco o que aproxima o CO_2 alveolar aos níveis normais durante uma hiperventilação de 30 a 110L/min. (ARGYROS, et al., 1996; ANDERSON, KIPPELEN, 2012). Uma ventilação de 21 vezes o VEF_1 é indicada para pacientes asmáticos ou com história de BIE sem tratamento regular (ANDERSON, KIPPELEN, 2012). A mistura de gases fornecida pela White Martins (Cabo de Santo Agostinho, Recife – Brasil) em torpedo era liberada por meio de manômetro para um balão de Douglas de onde era liberada para o paciente através de bocal com válvula unidirecional de baixa resistência (Laerdal® Pocket Mask®) durante 6 minutos (Figura 2 – diagrama; Figura 3 - foto do paciente e do equipamento). A ventilação minuto era medida através de ventilômetro digital (Ventronic®, Wampsville, NY, USA).

Figura 2: Diagrama do equipamento para a realização da Hiso. **A:** Torpedo contendo a mistura seca de gases; **B:** Saco de Douglas; **C:** Válvula Unidirecional; **D:** Ventilômetro. Setas: fluxo do gás.

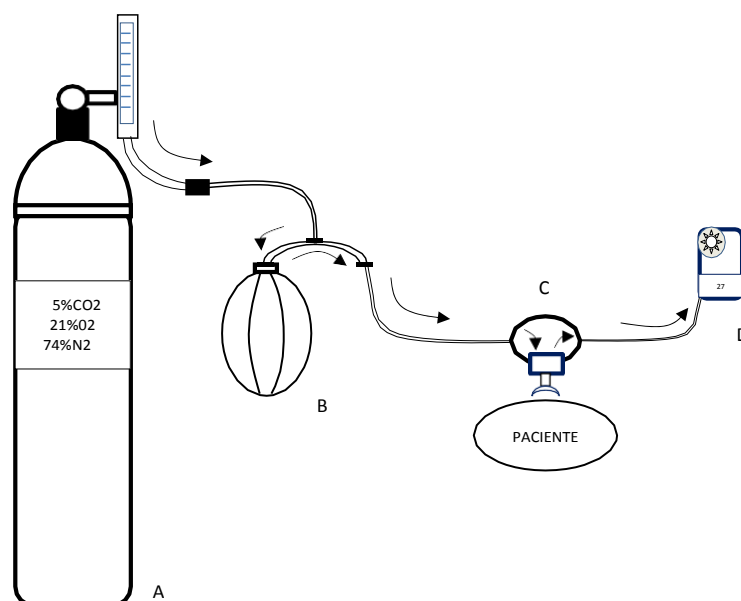


Figura 3: Foto do paciente e do equipamento em uso.



3.7 Padronização das Técnicas

As técnicas utilizadas para a determinação do volume expiratório forçado no primeiro segundo através do espirômetro são estabelecidas pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar, da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. As etapas dos procedimentos para a realização dos testes de broncoprovocação são baseadas naquelas desenvolvidas por outros pesquisadores e já validadas (PARSONS et al., 2013).

3.8 Conflito de Interesses

Os autores desta dissertação não receberam nenhum patrocínio de instituições privadas relacionadas ao tema em estudo. Dessa forma, não há conflito de interesses.

3.9 Análise dos Dados

Para a comparação entre as técnicas de corrida em esteira e de hiperventilação isocápnica, foi utilizada como variável categórica a presença ou não do BIE. Dessa forma, utilizou-se o programa *IBM SPSS Statistics version 22* para a análise de concordância entre as técnicas indiretas através da medida Kappa com o valor de $p < 0,05$ considerado como significativo. Essa medida é baseada no número de casos coincidentes entre a corrida em esteira e a hiperventilação isocápnica.

Tanto para a comparação da intensidade da queda do VEF_1 entre as técnicas estudadas quanto para a comparação das taxas de ventilação alcançadas durante as técnicas, foi realizada a análise das variáveis contínuas através do Teste T pareado do programa Excel, da Microsoft, versão 2010 e com o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. No primeiro momento, as variáveis foram analisadas dentro de um mesmo intervalo de tempo e, posteriormente, entre intervalos de tempo diferentes.

4. COMPARAÇÃO ENTRE CORRIDA EM ESTEIRA E HIPERVENTILAÇÃO ISOCÁPNICA NO DIAGNÓSTICO DO BRONCOESPASMO INDUZIDO POR EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS

4.1. INTRODUÇÃO

O broncoespasmo induzido pelo exercício físico (BIE) é caracterizado por estreitamento brônquico provisório durante ou logo após a prática de atividades físicas vigorosas (ANDERSON, KIPPELEN, 2012; VAN LEEUWEN, et al., 2013). A prevalência dessa patologia é geralmente estimada entre 6% a 20% na população pediátrica geral, e entre 50% e 90% nas crianças e adolescentes asmáticos (VAN LEEUWEN, et al., 2013; PARSONS, 2014). O BIE pode comprometer a participação desse público em atividades lúdicas e esportes, repercutindo no desenvolvimento psicomotor, nas condições cardiovasculares e na qualidade de vida (VAN LEEUWEN, et al., 2013; PARSONS, 2014) e necessita ser diagnosticado e tratado adequadamente.

A dispneia, associada ou não a tosse, sibilância e expectoração de muco, é um sintoma frequentemente relatado pelos asmáticos após exercícios físicos vigorosos e, mesmo em conjunto, não são sensíveis nem específicos para o diagnóstico do BIE (VAN LEEUWEN, et al., 2013; PARSONS, 2014; VILOZNI, et al., 2007). Por esse motivo, testes objetivos são recomendados seja para o diagnóstico, seja para a avaliação da intensidade do BIE (PARSONS, et al., 2013).

Os testes de broncoprovocação por exercícios como a corrida livre, em esteira ou em bicicleta estacionária são utilizados para o diagnóstico do BIE, sendo considerado positivo quando ocorre redução do VEF₁ após o exercício maior ou igual a 10% em relação ao valor basal (ANDERSON, KIPPELEN, 2012; DICKINSON, et al., 2006). Embora o teste de corrida em esteira seja bem padronizado para crianças maiores de 8 anos de idade, algumas técnicas alternativas são mais fáceis de implementar e mimetizam o efeito da desidratação das vias aéreas, sendo sugeridas para o diagnóstico do BIE (VAN LEEUWEN, et al., 2013; KIPPELEN, ANDERSON, 2013), entre elas estão a hiperventilação isocápnica (HIso) e a inalação de aerossóis hiperosmolares, como o cloreto de sódio a 4,5% (VAN LEEUWEN, et al., 2013; KIPPELEN, ANDERSON, 2013).

A HIsso foi padronizada para avaliar recrutas do exército americano na década de 1970 (ARGYROS, et al., 1996), e tem sido bem estudada em atletas de elite, nos quais apresenta maior sensibilidade que a corrida em esteira (PARSONS, 2014; KIPPELEN, ANDERSON, 2013). Apesar de bem padronizada, sua utilidade na clínica para o diagnóstico de BIE em crianças e adolescentes ainda não está estabelecida (BRUMMEL, et al., 2009). Dessa forma, o objetivo deste estudo é comparar a corrida em esteira com a HIsso em crianças e adolescentes asmáticos no desencadeamento de broncoespasmo.

4.2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo analítico, inferencial, transversal para comparação de métodos diagnósticos. Foram avaliadas crianças e adolescentes asmáticos entre 08 e 18 anos de idade, residentes da cidade do Recife (Brasil) e Região Metropolitana, atendidos nos ambulatórios de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no período de setembro a dezembro de 2013.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco com registro de N° 399.888 e CAAE 19665213.9.0000.5208. A participação dos envolvidos no estudo foi voluntária e condicionada à leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais ou responsáveis e de Assentimento pelos menores.

As crianças e os adolescentes estudados foram diagnosticados como portadores de asma pelos médicos especialistas assistentes e a gravidade da asma classificada em intermitente, persistente leve e moderada referenciada por critérios do *Global Initiative for Asthma*, 2014. Os pacientes estavam fora de crise aguda na época do estudo e com VEF₁ basal > 60% do valor previsto. Aos participantes que utilizavam broncodilatadores de curta ação foi solicitada a suspensão 8 horas antes dos testes e, para os de longa ação, um intervalo de suspensão de 48 horas. Foram excluídos aqueles com histórico referido de infecção das vias aéreas nas quatro semanas antecedentes aos exames, os que não foram capazes de realizar a manobra de expiração forçada, a corrida em esteira ou a manobra de hiperventilação.

Após o recrutamento, as crianças e os adolescentes foram submetidos à avaliação antropométrica. Em seguida, à determinação da frequência cardíaca em repouso através do monitor cardíaco FT1, da marca Polar (Lake Success, NY – EUA) e da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) através de oxímetro digital (Nonin Onix - Minneapolis, Minnesota, EUA), nessa ordem.

Finalizada essa avaliação, os pacientes realizaram a espirometria (Espirômetro MicroQuark da COSMED, Roma, Itália) para a determinação basal do VEF₁ (MILLER, et al., 2005) e, logo em seguida, foram submetidos ao teste de hiperventilação voluntária isocápnica (HIso) ou de corrida em esteira (CE), com intervalos de 24 horas, seguidos de provas seriadas de função pulmonar para a determinação do VEF₁ após 3, 5, 7, 10, 15 e 30 minutos. Em cada momento foram obtidas 2 manobras aceitáveis e considerada o maior valor mensurado. Em ambos os testes foi considerada como resposta positiva uma redução no VEF₁ $\geq 10\%$ do valor

basal em pelo menos dois momentos consecutivos e escolhido o maior valor para a análise estatística (WEILER, et al., 2010).

A escolha da ordem de aplicação das técnicas foi feita seguindo sequencia pré-determinada elaborada a partir de tabela de números aleatórios. Todos os testes foram realizados por um mesmo pesquisador, em ambiente climatizado, com temperatura e umidade do ar medidos por um termohigrometro (Incoterm, Brasil).

No teste do esforço físico os pacientes foram estimulados a correr na esteira ergométrica (EG700X; Ecafix, São Paulo, Brasil) com o sensor de monitor cardíaco (Polar® FT1) preso ao tórax durante 8 minutos. Nos primeiros 2 minutos do teste, o paciente realizava a fase de adaptação com aumento progressivo da velocidade da esteira até atingir entre 80% e 90% da frequência cardíaca máxima ($FC_{Máx} = 220 - \text{idade em anos}$). Nos 6 minutos restantes o paciente mantinha a frequência pré-estabelecida com aumento ou redução da velocidade pelo examinador para manter a FC alvo, caso necessário (CRAPO, et al., 2000).

Para o teste da hiperventilação isocápnica (HISO) foi utilizada uma mistura seca de 5% de dióxido de carbono, 21% de Oxigênio e 74% de nitrogênio (White Martins, Cabo de Santo Agostinho, Pernambuco – Brasil) liberada através de um rotâmetro para um saco de Douglas e inalada pelos pacientes através de bocal e válvula unidirecional de baixa resistência, com taxa de ventilação alvo de 21 VEF₁ durante 6 minutos (VAN LEEUWEN, et al., 2013). A ventilação minuto foi medida através de ventilômetro digital (Ventronic®, Wampsville, NY, USA).

Para fins de comparação, a taxa de ventilação no 6º minuto da corrida em esteira foi determinada considerando um valor de equivalente ventilatório de 27 L por L de consumo de O₂ (JONES, 1997). empregando para a estimativa de consumo de O₂ a seguinte fórmula: $1.262.\text{peso} \cdot (3.5 + (5.36.\text{velocidade}) + (0.24.\text{velocidade}.\text{inclinação}))$, considerando a inclinação como zero (FRANKLIN, BALADY, 2000).

Para a comparação entre as técnicas de corrida em esteira e de hiperventilação isocápnica foi utilizada como variável categórica a presença ou não do BIE. Foi utilizado o programa *SPSS Statistics* versão 22 para a análise de concordância entre as técnicas através da medida do índice Kappa.

Tanto para a comparação da intensidade da redução do VEF₁ entre as técnicas quanto para a comparação das taxas de ventilação alcançadas, foi realizada a análise das variáveis contínuas através do Teste T pareado para variáveis contínuas do programa Excel, da Microsoft, versão 2010 e aceita a probabilidade de erro alfa de 5%. No primeiro momento, as

variáveis foram analisadas dentro de um mesmo intervalo de tempo e, posteriormente, entre intervalos de tempo diferentes.

4.3. RESULTADOS

Na tabela 1 estão apresentados os dados gerais dos pacientes. Os valores do VEF₁ basal expressos como porcentagem do predito não apresentaram variações entre os dois dias de testes (CE = VEF₁ 92,9% ± 15,6%, IC95%: 98,4%, 87,6%; HIs = VEF₁ 88,3% ± 15,4%, IC95%: 93,8%, 83,1%; p=0,23).

Considerando a redução do VEF₁ ≥ 10% em relação ao basal em pelo menos dois momentos consecutivos, 19 indivíduos foram positivos para o exercício em esteira (CE+) e 17 indivíduos para a hiperventilação isocápnica (HIs+). Em 6 indivíduos houve redução no VEF₁ apenas após o exercício e em 4 apenas após a HIs. Responderam a ambos os estímulos 13 asmáticos. (Kappa = 0,412; p < 0,05) Houve concordância entre os dois testes em 71% dos pacientes (Tabela 2).

Tabela 1. Dados gerais das crianças e adolescentes.

DADOS GERAIS	RESULTADOS
GÊNERO	
Masculino	19
Feminino	15
Total	34
IDADE (média em anos)	11,9; ± 2,4
PESO (média em Kg)	49,0; ± 10,8
ALTURA (média em cm)	152,6; ± 10,6
IMC (média em Kg/m ²)	21,2; ± 3,9
ACT test (média de pontos)	21,7; ± 2,3
VEF ₁ basal(CE média % predito)	92,9; ± 15,5
VEF ₁ basal(HIs média % predito)	88,4; ± 15,39

Tabela 2. Resultados quantitativos da comparação entre as técnicas indiretas

	CE +	CE -	TOTAL	Kappa
Hiso +	13	4	17	0,412
Hiso -	6	11	17	P = 0,016
TOTAL	19	15	34	IC95%: 0,74; 0,07

Com relação a intensidade da redução do VEF₁, não houve diferenças significativas entre a corrida em esteira e a hiperventilação isocápnica dentro de um mesmo intervalo de tempo (Gráfico 1). Em ambos os testes, a maior redução no VEF₁ ocorreu entre o 3º e o 15º minutos na maioria dos pacientes. Nos pacientes em que a queda do VEF₁ persistiu $\geq 10\%$ em relação ao basal até o fim dos testes (10 indivíduos após CE e 7 após a HIs) foi administrado 400mcg de Salbutamol, com reversão do broncoespasmo em todos. Houve redução do VEF₁ maior que 30% do valor basal em 2 pacientes submetidos a HIs e em 3 indivíduos que realizaram a CE. (Gráfico 2)

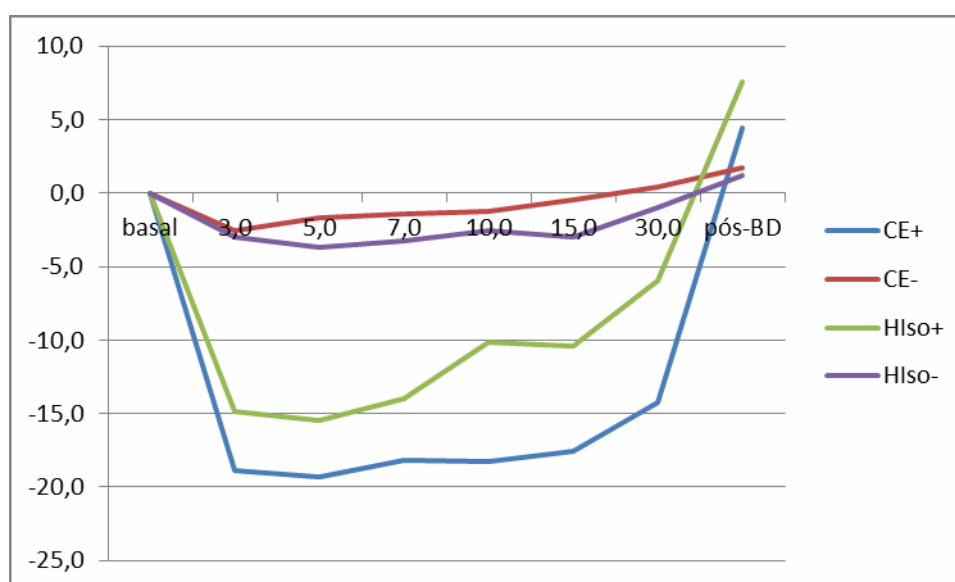
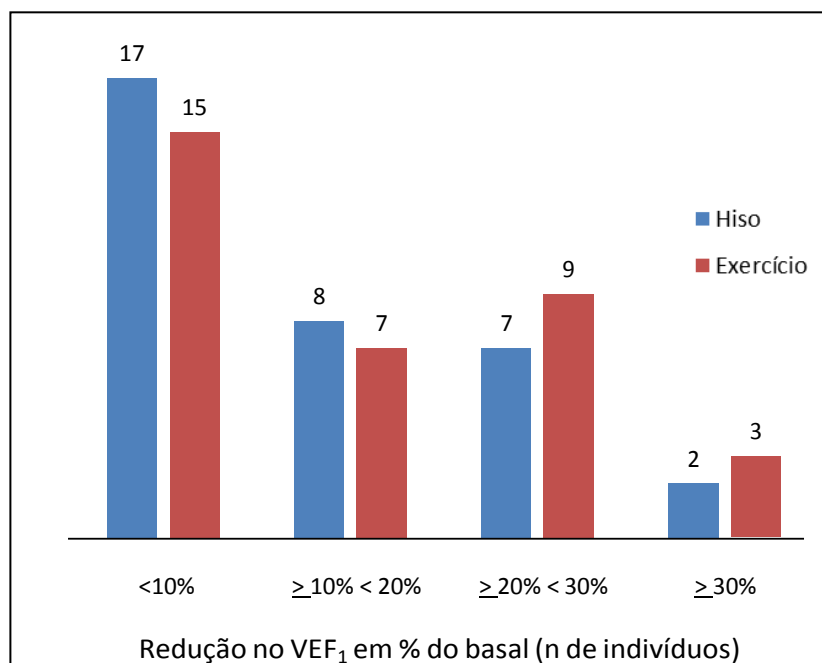
Gráfico 1. Comparação da variação do VEF₁ após corrida em esteira (EIB) e hiperventilação isocápnica (HIs)

Gráfico 2. Distribuição da resposta do VEF₁ após a CE e a HIsO

Na análise da taxa de ventilação, a média estimada para a CE no 6º minuto foi superior àquela medida durante a HIsO, considerando o grupo como um todo (CE: 44l/min. $\pm$ 12,4; HIsO: 36,9l/min. $\pm$ 8,7l/min., $p=0,009$). Não houve diferenças entre os pacientes com e sem BIE na corrida em esteira (BIE⁺ 46,7l/min. $\pm$ 11,6l/min.; BIE⁻ 40,3l/min. $\pm$ 13,1l/min., $p = 0,14$), assim como também não houve diferença na FC alcançada em ambos os grupos como percentual da FC máxima (91% $\pm$ 3% versus 91% $\pm$ 2%, $p = 0,79$).

Na comparação entre as taxas de ventilação média alcançada pelos pacientes durante o teste de hiperventilação isocápnica também não houve diferença entre os grupos com e sem redução $\geq 10\%$ no VEF₁ (HIsO⁺ e HIsO⁻), respectivamente 35,2l/min. $\pm$ 8,8l/min. e 38,6l/min. $\pm$ 8,6l/min. ($p = 0,27$). Em termos de ventilação alvo como múltiplo do VEF₁, a média alcançada pelo grupo HIsO⁺ foi de 17,3 $\pm$ 2,8 e pelo grupo HIsO⁻ de 15,9 $\pm$ 2,0 ($p=0,097$). No grupo HIsO⁺ apenas 4 pacientes alcançaram ou ultrapassaram a taxa ventilatória de 21 vezes o VEF₁, 5 situaram-se entre 17 e 20,9 vezes e 8 estiveram abaixo de 17 vezes. Para o grupo HIsO⁻ os números foram 0, 5 e 12 respectivamente (χ^2 , $p=0,08$).

4.4. DISCUSSÃO

O diagnóstico do BIE pode ser realizado por meio de testes de exercício físico, seja no campo seja no laboratório, ou empregando estímulos alternativos, como a HIsO ou osmóticos (manitol ou solução salina hipertônica) (PARSONS, et al., 2013). Em atletas de alto rendimento, a HIsO tem sido considerada como um método sensível para o diagnóstico do BIE (MANNIX, MANFREDI, FARBER, 1999; RUNDELL, et al., 2000; . RUNDELL, et al., 2004). Nosso trabalho é o primeiro a comparar de forma prospectiva a corrida em esteira com a HIsO como forma de desencadeamento de broncoespasmo em crianças e adolescentes asmáticos atendidos em um centro terciário de referência.

A prevalência do BIE após exercício na população estudada (56%) foi discretamente superior àquela observada em outros estudos no Brasil para a mesma faixa etária (33% a 52%) (NASCIMENTO, et al., 1982; SANO, 1989; ASSIS, 2010; RIZZO, SARINHO, REGO, 2004). Já o teste empregando a HIsO foi positivo em 50% deles. Na comparação entre os métodos, houve uma concordância entre ambos no desencadeamento do broncoespasmo em 71% dos pacientes (Kappa = 0,412; p = 0,016).

É importante considerar que no presente estudo foram seguidas as recomendações mais rigorosas de Weiler e cols, 2010, de considerar como positivos apenas os testes em que a redução no $VEF_1 \geq 10\%$ em relação ao valor basal ocorreu em, pelo menos, dois momentos consecutivos. Esta orientação, embora acrescentando especificidade aos testes de broncoprovocação, não é uniformemente recomendada, mesmo em diretrizes mais recentes (PARSONS, et al. 2013). Caso houvéssimos considerado apenas a redução no VEF_1 em apenas um dos momentos analisados, 20 (59%) pacientes teriam apresentado resposta após o exercício e 22 (65%) após a HIsO o que, embora acrescentando alguma sensibilidade aos testes, não mudaria muito a concordância entre eles, (68%, Kappa = 0,504, p = 0,003)

Para que um teste de HIsO seja considerado eficaz tem sido sugerido que em atletas seja alcançada uma ventilação/minuto de 30 vezes o VEF_1 durante o teste (85% da VVM considerando a VVM como 35 X VEF_1). Em não atletas este valor é de 21 vezes o VEF_1 (PARSONS, et al., 2013). Em nossa população de estudo, a VVM de 21 vezes o VEF_1 basal só foi alcançada por 4 pacientes, todos com testes positivos, em que pese o estímulo verbal do examinador para que mantivesse uma taxa de ventilação neste patamar. Entretanto, não houve diferenças significativas nos valores de VVM comparando os pacientes com e sem resposta à

HIso e, mesmo um paciente com uma VVM tão baixa quanto 12,1 vezes o VEF₁ apresentou resposta ao teste. Brummel e cols, 2009, em estudo retrospectivo que incluiu indivíduos não asmáticos também não observou diferenças nas proporções de indivíduos com redução $\geq 10\%$ entre os indivíduos que alcançaram uma taxa de ventilação $\geq 60\%$ da VVM quando comparados àqueles com taxas inferiores. Em crianças asmáticas talvez seja suficiente estabelecer como alvo para o teste de HIso uma taxa ventilatória de apenas 40% da máxima (≈ 14 vezes o VEF₁ basal). Não há dados na literatura que corroborem esta afirmação e mais estudos deveriam ser feitos para elucidar esta questão.

Com relação a intensidade da redução do VEF₁ nas duas técnicas, não houve diferenças significativas entre elas dentro de um mesmo intervalo de tempo, apesar da taxa estimada de ventilação durante a corrida em esteira ser maior do que a da hiperventilação isocápnica. Esse fato, de certa forma, é surpreendente, pois um fluxo ventilatório mais elevado seria capaz de recrutar da 8ª à 10ª geração de vias aéreas, o que determinaria uma alta taxa de evaporação de água da sua superfície, intensificando a hiperosmolaridade, e, por consequência, um broncoespasmo mais intenso (DAVISKAS, GONDA, ANDERSON, 1991). Em nosso estudo a média da taxa de ventilação durante a corrida em esteira foi maior que a observada durante a hiperventilação isocápnica (44L/min. X 37L/min., $p = 0,009$), o que, de acordo com Daviskas e cols, 1991, deveria provocar uma redução mais intensa do VEF₁ após o exercício em esteira.

A quase totalidade dos estudos comparando as duas técnicas de broncoprovocação foi realizada em atletas de alto rendimento exceto o trabalho de Brummel, 2009, comentado anteriormente, que estudou retrospectivamente atletas e não atletas, com e sem história de asma, e verificou uma concordância entre ambos de 76%. Em uma amostra de 29 atletas de patinação no gelo de faixa etária semelhante à nossa, dos quais apenas 3 tinham história de asma, Mannix e cols, 1999, verificaram que 9 eram positivos após exercício de patinar no gelo e 12 após a HIso, com uma concordância de 62% entre os testes, entretanto é difícil fazer uma comparação com os nossos achados, dada a diferença nas populações estudadas. Em outro estudo (ARONSSON, TUFVESSON, BJERMER, 2011), realizado em adultos com asma persistente leve, os autores, através da comparação entre os testes de inalação de metacolina, manitol e HIso, verificaram redução $\geq 10\%$ no VEF₁ em 22 (65%) pacientes, o que foi semelhante aos nossos resultados.

Avaliando a repetibilidade da resposta no VEF₁ à corrida em esteira respirando ar seco em dois dias diferentes em 373 indivíduos com asma leve, Anderson e cols, 2010,

verificaram uma concordância entre os testes de 76% (ANDERSON, S. D., et al., 2010), bastante semelhante aos nossos resultados. Dos 161 pacientes que responderam ao exercício, 44 (27%) apresentaram a resposta apenas no segundo exame. Em nossa amostra, caso fosse considerado apenas os resultados do teste de HIso, teríamos deixado de diagnosticar 5 (31%) pacientes com BIE ao exercício. No caso contrário, em que apenas o exercício houvesse sido empregado, teríamos deixado de diagnosticar apenas 2 (12%) pacientes com resposta à HIso. Empregando como critério de positividade a redução $\geq 10\%$ no VEF₁ em apenas 1 momento, da mesma forma que no estudo de Anderson e cols, 2010, estes números seriam 3/20 (15%) e 4/22 (18%) respectivamente.

Nossos resultados indicam que a hiperventilação isocápnica pode ser um adequado substituto aos testes de exercício na avaliação do BIE pois é simples de ser executado, não requer equipamentos sofisticados e mostrou-se seguro, além de eliminar o viés do condicionamento físico na taxa de ventilação apresentada durante a CE. Entretanto alguns aspectos necessitam ainda ser elucidados como sua repetibilidade e a taxa mínima de ventilação que deve ser alcançada para que o teste de HIso seja considerado válido. A principal limitação do nosso estudo foi a dificuldade em conseguir que os pacientes atingissem uma taxa de ventilação de 21 vezes o VEF₁ basal. Na investigação de queixas dispnéia após atividades físicas, seja em atletas, seja em asmáticos ou não asmáticos, sugerimos que naqueles casos em que não ocorra redução $\geq 10\%$ no VEF₁ em um primeiro exame, ou caso esta redução ocorra em apenas um momento, o teste seja repetido para que haja um diagnóstico mais preciso.

5. CONCLUSÕES

Em nossos resultados, constatamos que há correlação moderada entre a corrida em esteira e a hiperventilação isocápnic, ou seja, dentro de nossa amostra, as técnicas estudadas mostraram-se equivalentes tanto para o diagnóstico do BIE quanto para a exclusão desse desfecho. Essa constatação, associada à menor taxa de ventilação e à menor intensidade de queda do VEF_1 apresentada pelos pacientes após a HIso, fortalece a ideia de utilizar essa técnica indireta como substituta da corrida em esteira. Outro ponto que favorece à HIso é o fato dela eliminar o viés do condicionamento físico na limitação da taxa de ventilação em pacientes sedentários. Apesar da importância dos achados, alguns aspectos necessitam ainda ser elucidados como a repetibilidade do teste da HIso e a taxa mínima de ventilação que deve ser alcançada para que o teste de HIso seja considerado válido.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, S. D. Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma. Its measurement and clinical significance. **Chest**, v. 138, p. 25S - 30S, 2010.

ANDERSON, S. D. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 73, p. 660 - 665, 1984.

ANDERSON, S. D. Single-dose agents in the prevention of exercise-induced asthma: a descriptive review. **Treatments in Respiratory Medicine**, v. 3, n. 6, p. 365 - 379, 2004.

ANDERSON, S. D., DAVISKAS, E. The airway microvasculature and exercise induced asthma. **Thorax**, v. 47, p. 748 - 752, 1992.

ANDERSON, S. D., DAVISKAS, E. The mechanism of exercise-induced asthma is... **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 106, p. 453 - 459, 2000.

ANDERSON, S. D., et al. Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma-a re-evaluation. **European Journal of Respiratory Diseases**, v. 67, p. 20 - 30, 1985.

ANDERSON, S. D., et al. Exercise-induced asthma. A Review. **British Journal of Diseases of the Chest**, v. 69, p. 1 - 39, 1975.

ANDERSON, S. D., et al. Reproducibility of the airway response to an exercise protocol standardized for intensity, duration, and inspired air conditions, in subjects with symptoms suggestive of asthma. **Respiratory Research**, v. 11, n. 01, p. 1 - 12, 2010.

ANDERSON, S. D., et al. Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. **European Journal of Respiratory Diseases**, v. 63, p. 459 - 471, 1982.

ANDERSON, S. D., KIPPELEN, P. Assessment and prevention of exercise induced broncho constriction. **British Journal of Sports Medicine**, v. 46, p. 391 - 396, 2012.

ANDERSON, S. D., KIPPELEN, P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 5, p. 116 - 122, 2005.

ANDERSON, S. D., SCHOEFFEL, R. E., FINNEY, M. Evaluation of ultrasonic nebulized solutions as a provocation in patients with asthma. **Thorax**, v. 38, p. 284 - 288, 1983.

ARGYROS, G. J. et al. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique: development of a standardized dosing schedule in asthmatics. **Chest**, v. 109, n. 6, p. 1520 - 1524, 1996.

ARONSSON, D., TUFVESSON, E., BJERMER, L. Comparison of central and peripheral airway involvement before and during methacholine, mannitol and eucapnic hyperventilation challenges in mild asthmatics. **The Clinical Respiratory Journal**, v. 5, n. 1, p. 10 - 18, 2011.

ASSIS, F. M. N. Asma induzida por exercício, atividade física e percepção da dispneia em asmáticos. [Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde]. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2010.

BARBET, J. P., et al. Breathing dry air causes acute epithelial damage and inflammation of the guinea pig trachea. **Journal of Applied Physiology**, v. 64, p. 1851 - 1857, 1988.

BRUMMEL, N. E., et al. The clinical utility of eucapnic voluntary hyperventilation testing for the diagnosis of exercise-induced bronchospasm. **Journal of Asthma**, v. 6, n. 7, p. 683 - 686, 2009.

CADE, J. F., PAIN, M. C. F. Lung function in provoked asthma: responses to inhaled urea, methacholine and isoprenaline. **Clinical Science**, v. 43, p. 759 - 782, 1972.

CARLSEN, K. H.; ENGH, G.; MORK, M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. **Respiratory Medicine**, v. 94 (8), p. 750 - 755, 2000.

CHEN, W.Y., HORTON, D. J. Heat and water loss from airways and exercise-induced asthma. **Respiration**, v. 34, p. 305 - 308, 1977.

CHIMENTI, L., et al. Bronchial epithelial damage after a halfmarathon in nonasthmatic amateur runners. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 298, p. 857 - 862, 2010.

CHOWDHARY, R., et al. Relationship of flow and crosssectional area to frictional stress in airway models of asthma. **Journal of Asthma**, v. 36, p. 419 - 426, 1999.

CORREIA, M. A. Jr, et al. 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.

CRAPO, R. O., et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 161, p. 309 - 329, 2000.

CROPP, G. J. Grading, time course, and incidence of exercise-induced airway obstruction and hyperinflation in asthmatic children. **Pediatrics**, v. 56, p. 868 - 879, 1975.

CRUZ, A. A., et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 38, n. 1, p. S1 - S46, 2012.

DAVIS, M. S., SCHOFIELD, B., FREED, A. N. Repeated peripheral airway hyperpnea causes inflammation and remodeling in dogs. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, p. 608 - 616, 2003.

DAVISKAS, E., GONDA, I., ANDERSON, S. D. Local airway heat and water vapour losses. **Respiration Physiology**, v. 84, p. 115 - 132, 1991.

DE BAETS, F., et al. Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstriction. **Pediatric Pulmonology**, v. 39, p. 301 - 305, 2005.

DEAL, E. C., et al. Hyperpnoea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. **Journal of Applied Physiology**, v. 46, p. 476 - 483, 1979.

DICKINSON J. W., et al. Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. **British Journal of Sports Medicine**. v.40, p.179 - 182, 2006.

DRYDEN, D. M. et al. Exercise-induced Bronchoconstriction and Asthma. **Evidence Report/technology Assessment**, v. 189, p. 1016 - 1027, 2010.

DUONG, M., et al. Sputum eosinophils and the response of exercise-induced bronchoconstriction to corticosteroid in asthma. **Chest**, v. 133, p. 404 - 411, 2008.

ELIASSON, A. H., et al. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. **Chest**, v. 102, p. 347 - 355, 1992.

ELWOOD, R. K., HOGG, J. C., PARE, P. D. Airway response to osmolar challenge in asthma. **The American Review of Respiratory Disease**, p. 125s - 162s, 1982.

ENRIGHT, P. L., BECK, K. C., SHERRILL, D. L. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 169, p. 235 - 238, 2004.

ESCHENBACHER, W. L., et al. Pulmonary responses of asthmatic and normal subjects to different temperature and humidity conditions in an environmental chamber. **Lung**, v. 170, p. 51 - 62, 1992.

FITCH, K.D. et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 22 - 24, 2008.

FLOYER, SIR JOHN. *A treatise of the asthma*. Londres: R. Wilkin & W. Innis, 1698.

FRANKLIN, B. A., BALADY, G. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. University of Michigan: Lippincott Williams & Wilkins, 6ed, 2000.

FREED, A. N., et al. Dry air-induced mucosal cell injury and bronchovascular leakage in canine peripheral airways. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 11, p. 724 - 732, 1994.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). [homepage na Internet]. [Atualizada em 2014; acessada em 2012 e revisada em maio de 2014]. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). [aproximadamente 30 telas] Global strategy for asthma management and prevention. Disponível em: www.ginasthma.org

GREEN, A. S. Modeling of peak-flow wall shear stress in major airways of the lung. **Journal of Biomechanics**, v. 37, p. 661 - 667, 2004.

GULLIKSSON, M., et al. Release of prostaglandin D2 and leukotriene C4 in response to hyperosmolar stimulation of mast cells. **Allergy**, v. 61, p. 1473 - 1479, 2006.

HABY, M. M., et al. An exercise challenge for epidemiological studies of children asthma: validity and repeatability. **European Respiratory Journal**, v. 8, p. 729 - 736, 1995.

HALLSTRAND, T. S., et al. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 116, p. 586 - 593, 2005.

HELENIUS, I., et al. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: Atopy and sport events as risk factors. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 101, p. 646 - 652, 1998.

HELENIUS, I., HAAHTELA, T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 106, p. 444 - 452, 2000.

HERXHEIMER, H. Hyperventilation asthma. **Lancet**, v. 1, n. 6386, p. 83 - 87, 1946.

HOFSTRA, W. B., et al. Prolonged recovery from exercise induced asthma with increasing age in childhood. **Pediatric Pulmonology**, v. 20, p. 177 - 183, 1995.

HOLZER, K.; DOUGLASS, J. A. Exercise induced bronchoconstriction in elite athletes: measuring the fall. **Thorax**, v. 61, n. 2, p. 94 - 96, 2006.

JONES, N. L. Clinical Exercise Testing. Philadelphia: WB Saunders, 4ed, 1997.

JONES, R. S. Assessment of respiratory function in the asthmatic child. **BMJ**, v. 2, p. 972 - 975, 1966.

JONES, R. S., BUSTON, M. H., WHARTON, M. J. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. **British Journal of Diseases of the Chest**, 1962, v. 56, p. 78 - 86, 1962.

KARAMANOU, M., ANDROUTSOS, G. Aretaeus of Cappadocia and the first clinical description of asthma. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**. v. 184, n. 12, p. 1420 - 1421, 2011.

KEMP, J. P. Exercise-induced bronchoconstriction: The effects of montelukast, a leukotriene receptor antagonist. **Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 5, p. 923 - 933, 2009.

KIPPELEN, P., ANDERSON, S. D. Pathogenesis of Exercise-Induced Bronchoconstriction. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 33, p. 299 - 302, 2013.

KIPPELEN, P., et al. Acute effects of beclomethasone on hyperpnea-induced bronchoconstriction. **Medicine & Science in Sports and Exercise**, v. 42, p. 273 - 280, 2010.

KIPPELEN, P., et al. Effect of sodium cromoglycate on mast cell mediators during hyperpnea in athletes. **Medicine & Science in Sports and Exercise**, 2010.

KUEHN, B. M. Education key to treating airway disease: focus on inhaler users, rescue workers, athletes. **JAMA**, v. 298, n. 22, p. 2601 - 2608, 2007.

KUKAFKA, D. S., et al. Exercise-induced bronchospasm in High School Athletes via a Free Running Test. **Chest**, v. 114, p. 1613 - 1622, 1998.

MANNIX, E. T., MANFREDI, F., FARBER, M. O. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters. **Chest**, v. 115, p. 649 - 653, 1999.

MILGROM, H., TAUSSIG, L. M. Keeping children with exercise-induced asthma active. **Pediatrics**, p. 104 - 138, 1999.

MILLER, M. R. et al. Standardisation of Spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, p. 319 - 338, 2005.

MUSSAFFI, H., SPRINGER, C., GODFREY, S. Increased bronchial responsiveness to exercise and histamine after allergen challenge in asthmatic children. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 77, p. 48 - 52, 1986.

NASCIMENTO, A. C., et al. Asma e exercício: aspectos relacionados à prevalência, sexo, idade e grau de comprometimento da função pulmonar. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo*, v. 37, p. 108 - 113, 1982.

OMORI, C., et al. Hyperpnea with dry air causes time dependent alterations in mucosal morphology and bronchovascular permeability. **Journal of Applied Physiology**, v. 78, p. 1043 - 1051, 1995.

PANDITI, S., SILVERMAN, M. Perception of exercise induced asthma by children and their parents. **Archives of Disease in Childhood**, v. 88, p. 807 - 811, 2003.

PARSONS, J. P. et al. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 39, p. 1487 - 1492, 2007.

PARSONS, J. P. Exercise – Induced Bronchoconstriction. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 47, p. 119 - 126, 2014.

PARSONS, J. P., et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 9, p. 1016 - 1027, 2013.

PEDERSEN, L. et al. Airway responsiveness and inflammation in adolescent elite swimmers. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, p. 322 - 327, 2008.

PEREIRA, C. A. de C., et al. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. **Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, 2002.

RIZZO J. A., SARINHO E. S. C., REGO, A. Asma e exercício. In: Cruz AA. Asma, um grande desafio. São Paulo: Atheneu, p.265 - 284, 2004.

RUNDELL, K. W., et al. Exercise induced asthma screening of elite athletes: Field versus laboratory exercise challenge. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 32, p. 309 - 316, 2000.

RUNDELL, K. W., et al. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. **Chest**, v. 125, p. 909 -915, 2004.

SAKULA, A. Sir John Floyer' s A Treatise of the Asthma, **Thorax**, v. 39, p. 248 - 254, 1984.

SANO, F. Asma induzida por exercício em crianças. Tese de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação da Escola paulista de Medicina. São Paulo, 1989.

SCHOEFFEL, R. E., et al. Multiple exercise and histamine challenge in asthmatic patients. **Thorax**, v. 35, p. 164 - 170, 1980.

SEEAR, M., WENSLEY, D., WEST, N. How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? **Archives of Disease in Childhood**, v. 90, p. 898 - 902, 2005.

STORMS, W. W. Review of exercise-induced asthma. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, p. 1464 - 1470, 2003.

STRAUSS, R. H., et al. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 61, p. 433 - 440, 1978.

SUMAN, O. E., *et al.* Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. **Journal of Applied Physiology**, v. 87, p.1107 - 1113, 1999.

TSANAKAS, J. N., *et al.* Free running asthma screening test. **Archives of Disease in Childhood**, v. 63, p. 261 - 265, 1988.

VAN LEEUWEN, J. C., et al. Assessment of Exercise-Induced Bronchoconstriction in Adolescents and Young Children. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v. 33, p. 381 - 394, 2013.

VAN LEEUWEN, J. C., et al. Measuring breakthrough exercise induced bronchoconstriction in young asthmatic children using a jumping castle. **Journal Allergy and Clinical Immunology**, v. 12, p. 1427 - 1429e2, 2012.

VILOZNI, D., et al. Exercise challenge test in 3- to 6-year-old asthmatic children. **Chest**, v. 132, p. 497 - 503, 2007.

VILOZNI, D., et al. The relation between age and time to maximal bronchoconstriction following exercise in children. **Respiratory Medicine**, v. 103, p. 1456 - 1460, 2009.

WEILER, J.M., et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**. v. 105, p. 1 - 47, 2010.

WEINBERGER, M. Long-acting beta-agonists and exercise. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 122, n. 2, p. 251 - 253, 2008.

WESSLER, I., KIRKPATRICK, C. J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. **British Journal of Pharmacology**, v. 154, p. 1558 - 1571, 2008.

APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr.(a) para participar, como voluntário (a), da pesquisa: **COMPARAÇÃO ENTRE CORRIDA EM ESTEIRA E A HIPERVENTILAÇÃO ISOCÁPNICA NO DIAGNÓSTICO DO BRONCOESPASMO INDUZIDO POR EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS**. Esta pesquisa é orientada pelo Prof. José Ângelo Rizzo e está sob a responsabilidade do pesquisador Marcelo José Chateaubriand do Nascimento Silva Filho, cujo endereço é Rua Otaviano Pessoa Monteiro, nº 417, apartamento 201, CEP 53.130-340, telefone (081) 3432-7950 e celular (81) 8823-3139, e-mail: marcelochateau@hotmail.com.

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr.(a) não será penalizado (a) de forma alguma. O (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

A asma provocada pelo exercício físico é muito comum entre adultos com asma. Isto pode fazer com que eles se cansem mais facilmente quando praticam alguma atividade física. Para fazer o diagnóstico desta condição, o exame realizado é a espirometria, teste do sopro, seguido por corrida em esteira de academia por 8 minutos e depois se repete o exame do sopro para ver se ocorreu asma, mesmo que a pessoa não sinta falta de ar. Outros métodos de fazer este diagnóstico existem e este estudo tem o objetivo de avaliar um teste chamado de “hiperventilação isocápnica voluntária”. Inicialmente, o(a) participante fará o teste do sopro e, logo após, irá respirar rápido uma mistura com ar seco contendo 5% de gás carbônico e 21% de oxigênio e nitrogênio. Logo após a manobra, será submetido novo exame de sopro depois de 3, 5, 7, 10, 15 e 30 minutos.

O risco direto para o(a) participante é que ocorram sintomas parecidos com uma crise leve de asma após a realização da técnica. Esse evento pode ser controlado rapidamente com a administração de “bombinha” de remédio para asma (Aerolin). Há também a possibilidade de queda durante a corrida em esteira. Para minimizar a chance dessa ocorrência, o aumento na velocidade da esteira será gradual, o pesquisador estará sempre ao lado do(a) participante e a esteira conta com dispositivo de desligamento automático em caso de queda.

Os benefícios diretos do estudo são possibilidade de diagnóstico de asma induzida pelo exercício e, assim, podermos fazer um acompanhamento médico imediato, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do(a) participante.

O período de participação é de dois dias consecutivos ou alternados, de forma que o maior intervalo de tempo entre eles seja de 48 horas, sendo permitida, sem qualquer prejuízo, a desistência da participação na pesquisa a qualquer tempo.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados da

pesquisa serão armazenados no computador do ambulatório de espirometria do Hospital das Clínicas de Pernambuco - Av. Prof. Moraes Rego, S/N – Cidade Universitária – Recife, PE – Brasil. CEP 50670-901 e em meios eletrônicos (pen-drive) sob a responsabilidade dos autores da pesquisa, por no mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, Sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(Assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **COMPARAÇÃO ENTRE CORRIDA EM ESTEIRA E A HIPERVENTILAÇÃO ISOCÁPNICA NO DIAGNÓSTICO DO BRONCOESPASMO INDUZIDO POR EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de seu acompanhamento/assistência/tratamento.

Recife, de _____ 2013.

Eu, _____, a rogo de _____ assino o presente documento, pois o mesmo é analfabeto.

Assinatura: _____

Assinatura do participante (Alfabetizado): _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceitação do paciente em participar.
Testemunhas:

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) seu/sua filho(a) (ou menor de idade que está sob sua responsabilidade) para participar, como voluntário (a), da pesquisa **COMPARAÇÃO ENTRE CORRIDA EM ESTEIRA E A HIPERVENTILAÇÃO ISOCÁPNICA NO DIAGNÓSTICO DO BRONCOESPASMO INDUZIDO POR EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS**. Esta pesquisa é orientada pelo Prof. José Ângelo Rizzo e está sob a responsabilidade do pesquisador Marcelo José Chateaubriand do Nascimento Silva Filho, cujo endereço é Rua Otaviano Pessoa Monteiro, nº 417, apartamento 201, CEP 53.130-340, telefone (081) 3432-7950 e celular (081) 8823-3139, e-mail: marcelochateau@hotmail.com.

Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar a fazer parte do estudo, rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, o (a) Sr.(a) não será penalizado (a) de forma alguma. O (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem qualquer penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

A asma provocada pelo exercício físico é muito comum entre crianças e adolescentes com asma. Isto pode fazer com que ela canse mais facilmente quando brinca ou joga. Para fazer o diagnóstico desta condição, o exame realizado é a espirometria, teste do sopro, seguido por corrida em esteira de academia por 8 minutos e depois se repete o exame do sopro para ver se ocorreu asma, mesmo que a pessoa não sinta falta de ar. Outros métodos de fazer este diagnóstico existem e este estudo tem o objetivo de avaliar um teste chamado de “hiperventilação isocápnica voluntária”. Inicialmente, o paciente fará o teste do sopro e, logo após, irá respirar rápido uma mistura com ar seco contendo 5% de gás carbônico e 21% de oxigênio e nitrogênio. Logo após a manobra, será submetido novo exame de sopro depois de 3, 5, 7, 10, 15 e 30 minutos.

O risco direto para o participante é que ocorram sintomas parecidos com uma crise leve de asma após a realização da técnica. Esse evento pode ser controlado rapidamente com a administração de “bombinha” de remédio para asma (Aerolin). Há também a possibilidade de queda durante a corrida em esteira. Para minimizar a chance dessa ocorrência, o aumento na velocidade da esteira será gradual, o pesquisador estará sempre imediatamente ao lado do paciente e a esteira conta com dispositivo de desligamento automático em caso de queda.

Os benefícios diretos do estudo são possibilidade de diagnóstico de asma induzida pelo exercício e, assim, podermos fazer um acompanhamento médico imediato, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente.

O período de participação é de dois dias consecutivos ou alternados, de forma que o maior intervalo de tempo entre eles seja de 48 horas, sendo permitida, sem qualquer prejuízo, a desistência da participação na pesquisa a qualquer tempo.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados da pesquisa serão armazenados no computador do ambulatório de espirometria do Hospital das Clínicas de Pernambuco - Av. Prof. Moraes Rego, S/N – Cidade Universitária – Recife, PE – Brasil. CEP 50670-901 e em meios eletrônicos (pen-drive) sob a responsabilidade dos autores da pesquisa, por no mínimo 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada para o/a seu/sua filho/a participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a participação dele/a serão assumidos pelos pesquisadores (ressarcimento de despesas). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, Sala 4 – Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(Assinatura do pesquisador)

ASSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DA CRIANÇA

Eu, _____, CPF/ _____, abaixo assinado, responsável pelo(a) menor _____, autorizo a sua participação no estudo **COMPARAÇÃO ENTRE CORRIDA EM ESTEIRA E A HIPERVENTILAÇÃO ISOCÁPNICA NO DIAGNÓSTICO DO BRONCOESPASMO INDUZIDO POR EXERCÍCIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ASMÁTICOS**, como voluntário(a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de seu acompanhamento/assistência/tratamento.

Recife, de _____ 2013.

Eu, _____, a rogo de _____
assino o presente documento, pois o mesmo é analfabeto.

Assinatura: _____

Assinatura do (da) menor (opcional): _____

Impressão Digital (Opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceitação do paciente em participar.

Testemunhas:

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_t: ___bpm; Hiso: Taxa de ventilação: 21x ___; Temperatura: ___°C;

Umidade: ___%

Exercício data ___/___/___ - Temperatura: ___°C; Umidade: ___%.

	Basal	3min	5min	7min	10min	15min	30min	Pós BD
VEF ₁								
%Pred.								
% ↓								

Hiso / / ____ - Temperatura: °C; Umidade: %. VEF₁X21: ____l

	Basal	3min	5min	7min	10min	15min	30min	PósBD
VEF ₁								
%Pred.								
% ↓								

Velocidade atingida na esteira: ____Km/h

FC de repouso: ____bpm

FC atingida: ____bpm

SpO₂ início: ____%

SpO₂ final: ____%

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

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

Roncos ()

ARTICLE IN PRESS

Ann Allergy Asthma Immunol xxx (2015) 1–5



Contents lists available at ScienceDirect



Exercise-induced bronchoconstriction diagnosis in asthmatic children: comparison of treadmill running and eucapnic voluntary hyperventilation challenges

Marcelo José Chateaubriand do Nascimento Silva Filho, PT, MSc^{*}; Adriana Velozo Gonçalves, MD^{*}; Marcelo Tavares Viana, PE, PhD^{*}; Décio Medeiros Peixoto, MD, PhD[†]; Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, MD, PhD[‡]; and José Ângelo Rizzo, MD, PhD[‡]

^{*} Health Sciences Postgraduate Course, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

[†] Departments of Pediatrics and Allergy, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

[‡] Departments of Pneumology and Allergy, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received for publication April 21, 2015.

Received in revised form July 2, 2015.

Accepted for publication July 12, 2015.

ABSTRACT

Background: Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) occurs in up to 90% of young people with asthma and can be diagnosed using serial measurements of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) after standardized exercise, usually treadmill running (TR). Eucapnic voluntary hyperventilation (EVH) is a guideline-recommended alternative challenge for EIB diagnosis. The 2 methods have not been compared for EIB diagnosis in this population.

Objective: To compare 2 methods of EIB diagnosis in children and adolescents with asthma.

Methods: Thirty-four children 8 to 18 years of age attending the allergy clinic of the Hospital das Clínicas (Recife, Brazil) from September through December 2013 were examined. All underwent a basal FEV₁ determination followed by TR for 8 minutes or EVH for 6 minutes on consecutive days. The first challenge was chosen at random. Serial FEV₁ determinations were obtained at 3, 5, 7, 10, 15, and 30 minutes after the challenge and the test result was considered positive if at least 2 consecutive FEV₁ measurements decreased at least 10% below the basal value.

Results: Thirteen patients responded to the 2 challenges, 6 only after TR and 4 exclusively after EVH (agreement 71%, $\kappa = 0.41$). The 95% limits of agreement of FEV₁ decreasing after the challenges were widely spread (mean 0.1%, limits 19.8% to −19.6%).

Conclusion: The 2 tests cannot be used interchangeably and the reproducibility of the FEV₁ response to the EVH challenge has to be properly evaluated to better understand its role in EIB diagnosis.

© 2015 American College of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) is the transient acute narrowing of the lower airways during or shortly after vigorous physical activity.^{1,2} Its prevalence is estimated at 6% to 20% in the general pediatric population and 50% to 90% in children and adolescents with asthma.^{2,3} In the latter group, EIB can lead to lower physical activity levels and impair psychomotor development, general physical conditioning, and quality of life.^{2,3} For this reason, EIB needs to be diagnosed early and effectively.

Respiratory complaints, such as dyspnea, tightness of the chest, and coughing and wheezing, are frequently reported by people with

asthma after vigorous exercise but even when encountered together are neither sensitive nor specific for the diagnosis of EIB.^{2–4} Therefore, in adequately treated individuals with asthma and persistent exercise-associated complaints, objective tests are necessary for adequate EIB evaluation and the assessment of its severity.⁵

Free and treadmill running (TR) or pedaling on a stationary bike are exercise challenges usually used for EIB diagnosis. A post-exercise decrease of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) of at least 10% compared with the basal value is considered diagnostic.^{1,5} Although TR is well standardized and widely used for EIB diagnosis in adults and children older 8 years, other challenge methods have been suggested as surrogates.⁵ The most cited of these is eucapnic voluntary dry air hyperventilation (EVH), which could have some advantages over exercise challenges, such as better control over ventilation rates and easier execution.^{2,5}

The EVH bronchial challenge technique was developed to evaluate EIB in US military recruits in the late 1970s and since then has

Reprints: José Ângelo Rizzo, MD, PhD, Rua de Apipucos 235/1901, CEP 52071-000, Apipucos, Recife, PE, Brazil; E-mail: josearizzo@gmail.com.

Disclosures: Authors have nothing to disclose.

Funding: Funded by Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2015.07.009>

1081-1206/© 2015 American College of Allergy, Asthma & Immunology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

been studied in elite athletes. In the present study, it was found to have greater sensitivity compared with TR.^{3,6–8} However, although well standardized,⁵ the clinical usefulness of EVH for the diagnosis of EIB in children and adolescents with asthma has not been established.⁹ Thus, the aim of this study was to compare TR with EVH as a bronchial challenge for EIB diagnosis in this patient group.

Methods

This was a cross-sectional analytical study involving children 8 to 18 years old with asthma being treated at the outpatient clinic at the allergy and clinical immunology service of the Clinical Hospital of the Federal University of Pernambuco (Recife, Brazil). The project was approved by the institutional research ethics committee (registration number 399.888). Participation in the study was voluntary and a consent form was signed by all the parents or legal guardians and an assent form was signed by the subjects.

Asthma was diagnosed by an assistant specialist based on related symptoms and bronchodilator FEV₁ response, and the level of disease control during the previous 4 weeks was evaluated using the Asthma Control Test (ACT).¹⁰ Selected patients did not have an asthma exacerbation or any respiratory infection complaints in the previous 4 weeks and had a basal FEV₁ value higher than 60% of the predicted value. Short- and long-acting β_2 -agonists were interrupted at least 8 and 48 hours, respectively, before the tests.¹¹

After height, weight, basal heart rate (FT1, Polar, Lake Success, New York), and peripheral O₂ saturation (Nonin Onix, Minneapolis, Minnesota) measurements had been taken, patients underwent basal FEV₁ measurements,¹² and then, after proper instruction, were asked to perform TR or the EVH maneuver, in a random order, with an interval of 24 hours between challenges. The FEV₁ was measured in duplicate 3, 5, 7, 10, 15, and 30 minutes after each challenge and the highest value was chosen to compare with basal values. A positive response was considered only if a decrease in FEV₁ of at least 10% from the pre-challenge value was observed at at least any 2 consecutive measurement time points after the challenge and the lower value was chosen for statistical analysis.¹³

For the exercise challenge, patients were instructed to run on the treadmill (EG700X; Ecafex, São Paulo, Brazil) without a ramp for 8 minutes. The first 2 minutes were for adaptation to reach 80% to 90% of maximum heart rate (220 minus age in years) and, for the last 6 minutes, the speed was adjusted to keep the heart rate between these limits.¹¹

For the EVH, a 5% CO₂, 21% O₂, and 74% N₂ medical dry mixture (White Martins, Cabo de Santo Agostinho, Pernambuco, Brazil) was released through a rotameter into a flexible plastic reservoir and inhaled orally by the patients through a unidirectional low-resistance anesthesia plastic valve, with the nose clipped and the minute ventilation rate targeted at 21 times the patients' basal FEV₁ for 6 minutes as recommended for patients with known asthma.¹⁴ Patients were coached to try to keep to this target and their minute ventilation was monitored by a digital ventilometer (Ventronic, Wampsville, New York).

Concordance analysis between challenge protocols was performed using the Cohen κ coefficient and positive and negative agreement proportions.¹⁵ To compare the percentage of decrease in FEV₁ between the multiple moments of evaluation, a general linear model for longitudinal repeated measures was adopted with the Sidak test. To assess the agreement of change in FEV₁ between challenges, the limits of agreement were calculated and plotted according to the method of Bland and Altman.¹⁶ In all cases, an α error probability was set at 5%.

Results

Forty-two patients were initially selected for the study. Of these, 8 were excluded because they had an FEV₁ lower than 60% of the

Table 1

Participants' baseline characteristics (n = 34)

Boys/girls	19/15
Age (y), mean $\pm$ SD	11.9 $\pm$ 2.4
Weight (kg), mean $\pm$ SD	49.0 $\pm$ 10.8
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	21.2 $\pm$ 3.9
ACT ^a , mean $\pm$ SD	21.5 $\pm$ 2.7
Basal FEV ₁ (% predicted), mean $\pm$ SD	91.2 $\pm$ 14.5

Abbreviations: ACT, Asthma Control Test; BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second.

^aACT limits 17 to 25.

predicted value. None were excluded because of an incapacity to perform acceptable expiratory maneuvers for the FEV₁ measurements or to execute the TR or EVH protocol. Patients' general data are presented in Table 1. There was no difference in mean baseline FEV₁ values expressed as a percentage of predicted between challenge days (TR, mean $\pm$ SD FEV₁ 92.9 $\pm$ 15.6%, 95% confidence interval 98.4–87.6%; EVH, FEV₁ 88.3 $\pm$ 15.4%, 95% confidence interval 93.8–83.1%; $P = .23$). Air temperature and relative humidity were not significantly different between days and were, respectively, 22.5 $\pm$ 1.4°C and 56.9 $\pm$ 4.4% (absolute humidity $\sim$ 10.9 g of H₂O/m³) on the TR day.

There were 19 subjects with positive challenge results after TR and 17 after EVH. Thirteen children had a positive response after the 2 challenges. In 6, the FEV₁ decrease was observed only after TR and in 4 the decrease was observed only after EVH ($\kappa = 0.412$, $P < .05$) and there was 71% concordance between the challenge methods (Table 2).

There were no differences between TR and EVH in the intensity of after-challenge FEV₁ decrease within the same interval ($P = .28$; Fig 1). For the 2 tests, the greatest FEV₁ decrease was observed between minutes 3 and 15 in 95% of the challenges. In those patients in whom the FEV₁ decrease persisted to minute 30 after the challenge (10 subjects after TR and 7 after EVH), 400 μ g of albuterol was administered by inhalation, with complete reversal in all cases. FEV₁ decreased by more than 30% in 1 patient after EVH, in 1 after TR, and in 1 after EVH and TR, but without the need of albuterol inhalation for reversal before the end of the evaluation period (Fig 2). There was no correlation between baseline FEV₁ expressed as a percentage of the predicted value and the magnitude of the decrease in FEV₁ after TR ($R^2 = 0.01$) or EVH ($R^2 = 0.003$).

The limits of agreement in FEV₁ response after the 2 challenges were broad and are shown on Figure 3.

During TR, there was no difference between patients with and without EIB for mean heart rates as the percentage of the calculated maximum heart rate (91 $\pm$ 3% vs 91 $\pm$ 2%, $P = .79$).

Mean ventilation rates achieved by patients with and without an FEV₁ decrease of at least 10% after EVH (EVH⁺ and EVH[−], respectively) showed no differences (35.2 $\pm$ 8.8 L/min^{−1} and 38.6 $\pm$ 8.6 L/min^{−1}, $P = .27$). For target ventilation levels as a multiple of basal FEV₁, mean values achieved by EVH⁺ individuals were 17.3 $\pm$ 2.8 and by EVH[−] values were 15.9 $\pm$ 2.0 ($P = .1$). In the EVH⁺ group, only 4 patients achieved a ventilatory rate of 21 times the basal FEV₁, 5 reached 17 to 20.9, and in 8 the ventilatory rate was below 17. In the EVH[−] group, the rates were, respectively, 0, 5, and 12 (χ^2 test, $P = .08$).

No differences were detected in the mean ACT scores of patients with and without positive challenge responses after TR (21.6 $\pm$ 2.5 vs 21.9 $\pm$ 1.9 points, $P = .77$) or after EVH (21.6 $\pm$ 2.2 vs 21.8 $\pm$ 2.0 points, $P = .83$).

Discussion

To the best of the authors' knowledge, this is the first study to compare TR with EVH as a bronchial challenge surrogate for EIB

ARTICLE IN PRESS

M.J. Chateaubriand do Nascimento Silva Filho et al. / Ann Allergy Asthma Immunol xxx (2015) 1–5

3

Table 2
Comparative challenge results^a

EVH	Treadmill running		Total
	Positive	Negative	
Positive	13	4	17
Negative	6	11	17
Total	19	15	34

Abbreviation: EVH, eucapnic voluntary hyperventilation.

^aA positive response was a decrease in forced expiratory volume in 1 second of at least 10% from basal values at 2 moments. A negative response was a decrease in forced expiratory volume in 1 second lower than 10% from basal values. Overall agreement was 71%. Proportionate positive agreement was 72%, and proportionate negative agreement was 69% (Cohen $\kappa = 0.412$, $P = .016$).

diagnosis in an adolescent asthmatic population. After TR the observed EIB prevalence in the studied population was 56% (19 children), somewhat higher than that found in other studies of Brazilian patients with asthma of the same age (33% to 52%).^{17,18} After EVH, 50% (17 with asthma) had a positive challenge result. The agreement between the responses measured by the 2 bronchial challenge methods was 71%, but the Cohen κ coefficient used to measure chance-corrected nominal scale agreement was only moderate ($\kappa = 0.412$).¹⁹ Furthermore, the limits of agreement in FEV₁ change as a percentage of basal values after the 2 challenges were very wide (+19.8% to -19.6%).

One important reason for these findings might be the inherent variability of the response to the challenge methods at different occasions. This supposition is corroborated by the findings of Anderson et al.²⁰ and Argyros et al.⁷ Anderson et al evaluated the reproducibility of FEV₁ changes after exercise (running on a motorized treadmill while breathing dry air) at 2 occasions in 373 individuals with mild asthma symptoms. They found a positive response (FEV₁ decrease $\geq 10\%$ after the challenge) for the 2 tests in 72 subjects (19%) and for only 1 of the 2 tests in 89 subjects (24%), with an overall agreement of 76.1%. In a smaller population of 16 adult patients with asthma, Argyros et al⁷ reported an agreement of 75% in FEV₁ response between the 2 EVH challenges, but this needs to be confirmed in a larger population.

This study followed the stricter recommendations of Weiler et al¹³ and considered positive only those test results that showed a

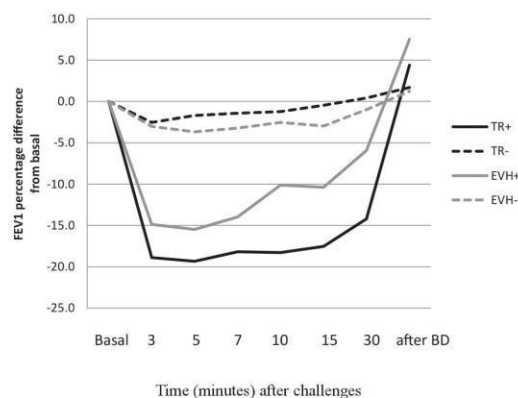


Figure 1. Variation of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) as a percentage from basal values after TR and EVH. BD, bronchodilator; EVH⁺, positive response to eucapnic voluntary hyperventilation; EVH⁻, negative response to eucapnic voluntary hyperventilation; TR⁻, negative response to treadmill running; TR⁺, positive response to treadmill running.

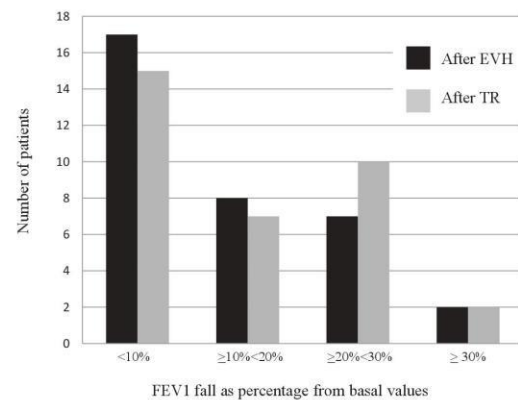


Figure 2. Distribution of decrease in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) as a percentage of basal values after eucapnic voluntary hyperventilation (EVH) and treadmill running (TR).

decrease in FEV₁ of at least 10% below basal values at at least 2 consecutive evaluation moments after each challenge. Although adding some specificity to bronchial provocation tests, this has not been adopted by the international guidelines that recommend that the test result be considered positive if a decrease in FEV₁ of at least 10% is observed at any moment.⁵ By this last criterion, 20 patients (59%) would have shown a positive response after TR and 22 (65%) after EVH. Therefore, although adding some sensitivity, this criterion for a positive FEV₁ response would not have changed the level of concordance between the 2 methods (68% general agreement, Cohen $\kappa = 0.504$). Moreover, if more stringent criteria for a positive FEV₁ response, such as a decrease of at least 15% from baseline, had been used,²¹ then the concordance between tests would have not changed significantly (71% general agreement, $\kappa = 0.531$).

In athletes without asthma, an EVH challenge is considered effective if a minute ventilation rate of 30 times the basal FEV₁ is achieved during the hyperventilation maneuvers. In individuals with an established diagnosis of asthma, the recommended minimum valid threshold is 21 times to avoid the possibility of severe

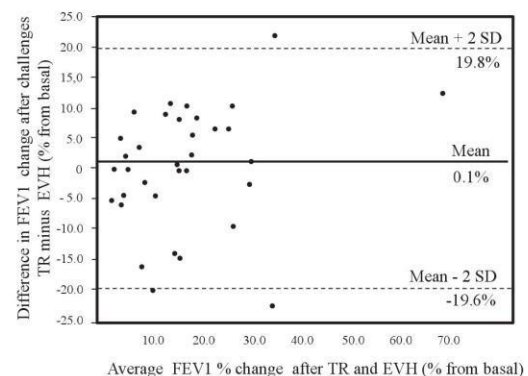


Figure 3. Limits of agreement. Bland–Altman plot of differences against changes in the mean of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) after treadmill running (TR) and eucapnic voluntary hyperventilation (EVH; percentage of basal values). Mean difference ± 2 SD is indicated.

decreases in FEV₁.^{5,14} This threshold was achieved by only 4 of the present patients despite the examiners actively coaching the patients to reach this target. The authors did not identify a cause for this and can only speculate about the influence of these patients' youth. However, there were no significant differences in mean ventilation rates in patients with vs without a positive response to EVH, and even a patient with a ventilation rate 12.1 times the basal FEV₁ showed a positive bronchial EVH response (14.7% decrease from basal value).

In children 9 to 17 years of age, the decrease in FEV₁ was found to be highly dependent on exercise load.²² It is noteworthy that the mean heart rate achieved by the present patients with asthma during the TR was above 90% the calculated maximum heart rate.

In a retrospective study evaluating the clinical utility of EVH for EIB diagnosis, Brummel et al.⁹ did not observe differences in the proportions of individuals with a FEV₁ decrease of at least 10% between those who achieved a ventilation rate of at least 60% of the maximum voluntary ventilation (≈ 21 times FEV₁) and those with lower rates. In children with asthma, a target ventilatory rate of 40% of the maximum voluntary ventilation (≈ 14 times basal FEV₁) for the EVH test might be adequate. There are no data in the literature to support this hypothesis and more studies are required to elucidate this issue.

It is noteworthy that no patient required rescue medication for severe symptomatic bronchospasm after the EVH challenge (only 3 had a FEV₁ decrease $>30\%$). For this reason, the authors consider this challenge safe and without greater technical execution difficulties, although this might not be so in younger children.² However, safety recommendations and equipment must be available, as with any bronchial challenge.⁵

A retrospective study involving 131 patients compared EVH with a methacholine challenge for the detection of EIB. Based at a US Army medical center, Holley et al.²³ investigated exercise-associated respiratory complaints (40 patients with asthma) and concluded that the 2 tests were complementary. However, EVH showed a greater sensitivity (positive in 32 patients) than methacholine (positive in 11 patients) and 26 patients with a positive response to EVH had a negative response to methacholine. This finding and those by Anderson et al.²⁰ indicate that no single test can be considered the gold standard for EIB diagnosis.

Most of the present patients had well-controlled asthma (ACT score ≥ 20 points), but asthma was not well-controlled in 8 (ACT score ≤ 19). In 5 of these patients, the TR and EVH challenge results were concordant (positive and negative in the 2 tests in 4 patients and 1 patient, respectively). Asthma control status based on ACT score had no influence on the overall agreement results. Patients with severe and poorly or not well-controlled asthma more often have exercise-related respiratory symptoms and/or EIB diagnosis than those with well-controlled disease.^{24,25} For these patients, inhaled steroids are considered the most effective anti-inflammatory drugs,³ but in many patients their long-term use significantly attenuates but does not abolish exercise-related respiratory symptoms or EIB. Thus, patients with these complaints despite appropriate treatment and disease control should be objectively evaluated to implement an adequate preventive treatment or, excluding other possible causes, to assure patients and their parents that the symptoms are not due to worsening of asthma during exercise.⁴

A meta-analysis evaluating the accuracy of EVH to diagnose EIB compared with standard exercise challenge testing concluded that higher-quality studies are needed before this method can be confirmed as an alternative to exercise tests.²⁶ By the same criteria adopted in this meta-analysis that considered exercise testing the gold standard, the present results showed a sensitivity of 68% and a specificity 73% for EIB diagnosis, although, as discussed previously, owing to its inherent variability in FEV₁ response to duplicate

challenges,²⁰ exercise tests cannot be considered the gold standard for EIB diagnosis. Instead, the limitations and inherent variability of the 2 methods must be understood and taken into consideration in daily clinical practice or in diagnostic or therapeutic studies. For a more solid conclusion about a comparison between these methods, studies should use duplicate challenges.

The present results show that bronchial challenge with EVH is simple and safe to perform and requires no sophisticated equipment. Some aspects still need to be elucidated such as its repeatability and the minimum ventilation rate to be achieved for the EVH test to be considered valid. Although a positive EVH test result is consistent with a diagnosis of EIB, it must be interpreted in the appropriate clinical context.¹³ However, in individuals who do not show an FEV₁ decrease of at least 10% after the TR or EVH challenge, or for whom the decrease occurs at just 1 post-challenge evaluation moment, the test should be repeated for this diagnosis to be excluded.

Acknowledgments

The authors thank Miss Selma Monteiro for her help with the spirometric tests and Professor David Bousfield for technical assistance with the report.

References

- [1] Anderson SD, Kippelen P. Assessment and prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med*. 2012;46:391–396.
- [2] 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;33:381–394.
- [3] Parsons JP. Exercise-induced bronchoconstriction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2014;47:119–126.
- [4] Correia MA Jr, Rizzo JA, Sarinho SW, Cavalcanti Sarinho ES, Medeiros D, Assis F. Effect of exercise-induced bronchospasm and parental beliefs on physical activity of asthmatic adolescents from a tropical region. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:249–253.
- [5] Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronade JG, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1016–1027.
- [6] Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, Harries MG. Screening elite winter athletes for exercise induced asthma: a comparison of three challenge methods. *Br J Sports Med*. 2006;40:179–182.
- [7] Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH, Phillips YY. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique: development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest*. 1996;109:1520–1524.
- [8] Kippelen P, Anderson SD. Pathogenesis of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33:299–312.
- [9] Brummel NE, Mastronade JG, Rittinger D, Phillips G, Parsons JP. The clinical utility of eucapnic voluntary hyperventilation testing for the diagnosis of exercise-induced bronchospasm. *J Asthma*. 2009;46:683–686.
- [10] Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Junior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2010;36:159–166.
- [11] Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing—1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:309–329.
- [12] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–338.
- [13] Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:1–47.
- [14] Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer H. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med*. 2001;35:344–347.
- [15] Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. *J Clin Epidemiol*. 1990;43:551–558.
- [16] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307–310.
- [17] Nascimento AC, Nery LE, Fernandes AL, Santos ML, Jardim JR. Asma e exercício: aspectos relacionados à prevalência, sexo, idade e grau de comprometimento da função pulmonar. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1982;37(suppl 3):108–113.
- [18] Dantas FM, Correia MA, Silva AR, Peixoto DM, Sarinho ES, Rizzo JA. Mothers impose physical activity restrictions on their asthmatic children and adolescents: an analytical cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14:287.
- [19] Banerjee M, Capozzoli M, McSweeney L, Sinha D. Beyond kappa: A review of interrater agreement measures. *Can J Stat*. 1999;27:3–23.
- [20] Anderson SD, Pearlman DS, Rundell KW, et al. Reproducibility of the airway response to an exercise protocol standardized for intensity, duration, and

ARTICLE IN PRESS

M.J. Chateaubriand do Nascimento Silva Filho et al. / *Ann Allergy Asthma Immunol xxx (2015) 1–5*

5

- inspired air conditions, in subjects with symptoms suggestive of asthma. *Respir Res*. 2010;11:120.
- [21] Carlsen KH, Engh G, Mørk M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med*. 2000;94:750–755.
 - [22] Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:363–369.
 - [23] Holley AB, Cohee B, Walter RJ, Shah AA, King CS, Roop S. Eucapnic voluntary hyperventilation is superior to methacholine challenge testing for detecting airway hyperreactivity in nonathletes. *J Asthma*. 2012;49(suppl 6):614–618.
 - [24] Ostrom NK, Parsons JP, Eid NS, et al. Exercise-induced bronchospasm, asthma control, and obesity. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:342–348.
 - [25] 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;159:1819–1823.
 - [26] Stickland MK, Rowe BH, Spooner CH, Vandermeer B, Dryden DM. Accuracy of eucapnic hyperpnea or mannitol to diagnose exercise-induced bronchoconstriction: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:229–234.

ANEXOS

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: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

Fax: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

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



Continuação do Parecer: 399.888

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