



O poder do exercício: em asma e em doença pulmonar obstrutiva crônica

The power of exercise: in asthma and in chronic pulmonary obstructive disease

L. Karla Arruda, MD, PhD¹

A prática regular de exercício físico é uma das maneiras mais eficazes para manutenção de boa saúde. Estudos sobre o benefício da atividade física datam de 1950, e os resultados têm sido replicados em grandes coortes populacionais¹. Atividade física no trabalho, caminhadas e o uso da bicicleta como meio de locomoção em algumas populações costumavam contribuir de forma marcante para o gasto total de energia, mas têm diminuído dramaticamente nas sociedades industriais e urbanas, com tendência a níveis de atividade física mais baixos e períodos mais longos de sedentarismo². Fatores de risco como tabagismo, consumo de álcool, excesso de peso, fatores dietéticos e também atividade física diminuída estão direta ou indiretamente envolvidos no impacto global marcante de condições como o aumento da pressão arterial, e níveis sanguíneos elevados de glicose e colesterol³.

Os mecanismos celulares e moleculares pelos quais a atividade física exerce seus efeitos benéficos são ainda pouco conhecidos. Pelo fato de a inflamação estéril persistente ser um fator comum a muitas das doenças não-transmissíveis nos países afluentes, pessoas em países desenvolvidos podem estar mais susceptíveis a inflamação crônica, devido ao baixo nível de atividade física⁴. Portanto, a atividade física poderia exercer parte de seus efeitos freando esta inflamação crônica de baixa intensidade, e desta forma influenciando a homeostase do sistema imune. Células T regulatórias (Tregs) são reguladores anti-inflamatórios centrais da resposta imune. Um desbalanço da homeostase das células Tregs pode levar ao desenvolvimento de condições inflamatórias, como doenças alérgicas e autoimunidade. Em estudo recente, envolvendo uma coorte de 245 atletas de elite, Weinhold e cols. mostraram que atletas apresentaram frequências mais elevadas de células Tregs que controles saudáveis pareados por sexo e idade, que estavam engajados em atividade física apenas recreativa. Além disso, os autores observaram um efeito intensidade-dependente do exercício na frequência e número absoluto de células Tregs, sendo estes parâmetros aumentados de forma crescente nos grupos de atletas com atividade baixa, média e alta. O aumento das células Tregs mediado pelo exercício poderia explicar, pelo menos em parte, os benefícios anti-inflamatórios da atividade física à saúde⁴.

O documento da *Global Initiative for Asthma GINA update 2016*⁵ relata que os objetivos em longo prazo do manejo da asma são: atingir um bom controle dos sintomas e manter níveis de atividade normais; e minimizar riscos futuros de exacerbações, limitação fixa ao fluxo aéreo e efeitos adversos dos medicamentos. Além disso, recomenda que pessoas com asma sejam encorajadas a se

¹ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP.

Correspondência para:
L. Karla Arruda
karla@fmrp.usp.br

engajar em atividade física regular, pelos seus benefícios à saúde⁵. Quando controlada, a asma não restringe a *performance* durante o exercício, e o treinamento físico pode melhorar os sintomas de asma, qualidade de vida, capacidade de realizar exercício e função pulmonar, além de diminuir a hiper-responsividade brônquica³. Entretanto, sintomas de asma que ocorrem durante atividades físicas diárias, ou medo de que o exercício desencadeie crise de asma podem prevenir que pacientes com asma realizem exercício físico. Isso pode levar à aversão ao exercício, reduzindo as atividades da vida diária e a boa forma física.

Em nosso meio, o grupo liderado pelo Prof. Milton Arruda Martins, professor titular de Clínica Médica Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e diretor do Serviço de Clínica Geral do Hospital das Clínicas da FMUSP, tem contribuído de forma marcante para o entendimento do papel do exercício físico na asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Em recente publicação na revista *Thorax*⁶, do qual participou também grupo da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP (Drs. Andrezza França-Pinto, Rosana Agondi, Jorge Kalil e Pedro Giavina-Bianchi), França-Pinto e cols. mostraram que adicionar treinamento aeróbico como terapia adjuvante ao tratamento farmacológico de pacientes com asma moderada a grave pode melhorar os principais aspectos da asma, como hiper-responsividade brônquica (HRB), inflamação e qualidade de vida, e diminuir exacerbações de asma. Cinquenta e oito pacientes foram randomizados em dois grupos, um grupo que recebeu treinamento aeróbico, e um grupo controle, que não recebeu este treinamento. Todos os pacientes realizavam tratamento otimizado para asma, monitorizado por pneumologistas, e eram considerados clinicamente estáveis. Ambos os grupos fizeram parte de um programa educativo e de exercícios respiratórios/yoga, mas só o grupo de estudo recebeu o treinamento aeróbico, que consistiu em sessões de treino aeróbico em esteira de 35 minutos de duração, duas vezes por semana, por 12 semanas. Antes da intervenção e após 3 meses de seguimento, os pacientes foram avaliados para HRB (teste de provocação com histamina), citocinas séricas, controle clínico (exacerbações, diário de sintomas e *Asthma Control Questionnaire* ACQ), questionário de qualidade de vida (*Asthma Quality of Life Questionnaire* AQLQ), escarro induzido, medida da fração de óxido nítrico exalado (FeNO), função pulmonar e capacidade de exercício. Após as 12 semanas, 43 pacientes completaram o estudo (22 do grupo de treinamento aeróbico e 21 controles) e foram analisados. Os resultados mostraram que o treinamento aeróbico melhorou a HRB com incremento significativo de PC20 em uma dose dobrada, e os pacientes deste grupo apresentaram diminuição da interleucina 6 e da

monocyte chemoattractant protein MCP-1, com melhora da qualidade de vida e do controle da asma. Especificamente, houve diminuição das exacerbações no grupo que recebeu a intervenção no período do estudo. De uma forma geral, não houve alterações no perfil de celularidade no escarro induzido ou nos valores de FeNO entre os grupos. Entretanto, quando foi analisado o subgrupo que apresentava pior inflamação de vias aéreas antes da intervenção (> 3% eosinófilos no escarro ou FeNO > 26 ppb), o grupo que realizou treinamento aeróbico teve diminuição significativa destes parâmetros. Em conjunto, estes resultados mostraram o benefício de adicionar treinamento aeróbico de intensidade leve a moderada como terapia adjuvante ao tratamento farmacológico de pacientes com asma moderada a grave, melhorando vários dos principais aspectos da asma.

Os estudos do grupo do Prof. Milton Arruda Martins focalizaram também em DPOC, e demonstraram que o exercício aeróbico desacelera a progressão da DPOC, mesmo em tabagistas. O grupo desenvolveu um modelo experimental em camundongos para estudar os efeitos da atividade física na DPOC⁷. Para isso, camundongos foram condicionados a fazer atividade física aeróbica em esteira, 60 minutos por dia e/ou submetidos a inalação de fumaça de cigarro em uma câmara especial por 30 minutos, cinco dias por semana, durante 24 semanas. Foram constituídos então, quatro grupos de animais: os que não fumavam e não faziam atividade física; os que fumavam e eram sedentários; os que fumavam e praticavam atividade física; e os que não fumavam e faziam atividade física. O estudo teve a duração de seis meses, o que corresponde a um terço ou um quarto da vida média dos camundongos, cuja duração é de um ano e meio a dois anos. Esse tempo foi escolhido por analogia com o tempo que uma pessoa precisa para desenvolver DPOC: cerca de 20 anos de tabagismo ativo em uma expectativa de vida de 70 a 80 anos. Os resultados mostraram que todos os animais expostos à fumaça de cigarro desenvolveram enfisema pulmonar, entretanto aqueles que, embora “fumantes”, fizeram atividade física tiveram uma atenuação no desenvolvimento do enfisema⁷. O treinamento aeróbico moderado inibiu o desenvolvimento de enfisema por uma diminuição significativa do estresse oxidativo causado pela fumaça de cigarro, com redução na produção de *reactive oxygen species* ROS no lavado broncoalveolar e expressão de 8-isoprostano no parênquima pulmonar, além de aumento de enzimas antioxidantes, TIMP1 e IL-10 em células inflamatórias da parede alveolar. Estes resultados sugeriram que o treinamento aeróbico moderado tem um efeito protetor no desbalanço entre oxidantes e antioxidantes envolvido na patogênese da doença pulmonar induzida pelo tabagismo⁷.

Usando modelo experimental em camundongos, em 2007 Vieira e cols. investigaram o papel do exer-

cício na asma induzida por ovalbumina (OVA). Neste estudo, os pesquisadores constituíram quatro grupos: animais com asma induzida por inalação de ovalbumina (OVA) e sedentários; animais com asma e praticantes de exercício; animais sem asma e sedentários; animais sem asma e praticantes de exercício. Os resultados mostraram que os camundongos com asma induzida por OVA e submetidos a treinamento aeróbico moderado desenvolveram inflamação pulmonar menos intensa do que os não treinados. Especificamente, o grupo de camundongos com asma induzida por OVA com atividade aeróbica apresentou diminuição de eosinófilos no lavado broncoalveolar, redução de células inflamatórias expressando citocinas Th2 IL-4 e IL-5, aumento na expressão da citocina anti-inflamatória IL-10, e diminuição do remodelamento de vias aéreas, quando comparado ao grupo que não realizou atividade aeróbica⁸. Estudos subsequentes demonstram que a diminuição da inflamação e do remodelamento foram também observados em protocolos em que o treinamento aeróbico foi realizado antes da sensibilização com OVA, sugerindo que o exercício aeróbico de intensidade leve a moderada poderia trazer benefício tanto terapêutico como preventivo na inflamação e remodelamento brônquicos^{9,10}.

O mecanismo do efeito benéfico do exercício na asma, pelo menos em modelo experimental com camundongos, parece envolver a diminuição da resposta Th2 (diminuição de IL-4, IL-5 e IL-13), sem alterar a expressão de citocinas Th1 (IL-2 e interferon-gama), aumento de IL-10 e diminuição do remodelamento pulmonar, associados ao treinamento aeróbico^{11,12}. Mais recentemente, MacKenzie e cols. mostraram que o exercício aeróbico atenuou a ativação e maturação de células dendríticas e linfócitos, o que contribuiu para diminuição da inflamação e remodelamento das vias aéreas, em modelo experimental em camundongos semelhante ao descrito acima¹³.

Alguns dos resultados imunológicos obtidos em modelos experimentais, como diminuição de citocinas Th2 IL-4, IL-5 e IL-13 não foram confirmados em pacientes com asma, entretanto, outros efeitos como melhora da hiper-responsividade brônquica e redução dos mediadores proinflamatórios IL-6 and MCP-1 estão bem documentados em pacientes. É importante destacar que os estudos realizados incluíram pacientes com bom controle de sua asma, e mostraram efeito benéfico do exercício aeróbico de leve a moderada intensidade, supervisionado por médicos, fisioterapeutas e outros profissionais de saúde para garantir a segurança do procedimento.

Além das alterações imunológicas, é bem estabelecido que a asma tem impacto negativo marcante na qualidade de vida relacionada à saúde, além de aumentar a ansiedade e depressão, e muitas vezes prevenir o paciente de praticar exercício físico, particu-

larmente quando os sintomas não estão controlados. O sedentarismo, por sua vez, está associado a impacto negativo sobre vários aspectos no paciente asmático. Mendes e cols. avaliaram o papel de um programa de treinamento aeróbico em melhorar a qualidade de vida e reduzir transtornos psicológicos e sintomas de asma em um grupo de 101 pacientes com asma persistente moderada a grave. Pacientes foram randomizados para receber treinamento aeróbico, em adição a programa educativo associado a exercícios respiratórios (n = 50) e receber apenas programa educativo associado a exercícios respiratórios (n = 51, grupo controle), duas vezes por semana, por período de 3 meses. Após 3 meses, os domínios limitação física, frequência de sintomas e psicossocial, além do escore total do questionário de qualidade de vida mostraram significativa melhora apenas no grupo que recebeu treinamento aeróbico. O número de dias livres de sintomas de asma, e os níveis de depressão e ansiedade também melhoraram de forma significativa neste grupo. Os autores sugerem que o treinamento aeróbico pode ter um importante papel no manejo clínico de pacientes com asma persistente, particularmente entre aqueles com graus elevados de transtornos psicossociais¹⁴. Estudo subsequente do grupo, envolvendo 88 pacientes, mostrou que estes resultados são consistentes¹⁵. Os autores mostraram que indivíduos asmáticos com capacidade aeróbica elevada apresentaram melhor índice de qualidade de vida e menos depressão que indivíduos com baixa capacidade aeróbica, e destacam novamente que uma abordagem multidisciplinar, com avaliação da forma física e da presença de transtornos psicológicos são elementos necessários e importantes durante o tratamento da asma¹⁵.

Mais recentemente, Olivo e cols. avaliaram o efeitos da atividade física regular no curso de infecção com *S. pneumoniae* em modelo experimental. Camundongos foram submetidos a protocolo de treino físico aeróbico em esteira por 60 minutos ao dia, 5 dias por semana, por 4 semanas, antes de receber instilação de *S. pneumoniae*, e foram avaliados 12 horas após a infecção (fase aguda) e 10 dias após a infecção. Os resultados mostraram que o exercício físico regular diminuiu o número de bactérias nos pulmões e atenuou o processo inflamatório local, e que esses benefícios iniciaram já na fase aguda da infecção e ainda estavam presentes na fase tardia¹⁶. De forma interessante, a questão de intensidade do exercício e susceptibilidade a infecções ainda permanece em debate. Há evidência epidemiológica de que o exercício moderado pode reduzir o risco ou a gravidade de infecções, como no estudo de Olivo e cols., enquanto que o exercício exaustivo poderia aumentar esses riscos, embora esses estudos tenham sido relativos ao risco de infecções virais. O aumento de células Tregs poderia, pelo menos em parte, explicar

a incidência aumentada de infecções respiratórias em atletas que treinam excessivamente devido ao treinamento prolongado de alta intensidade⁴. Os efeitos de diferentes intensidades de exercício também foram investigados em modelos experimentais de infecções virais, onde exercício moderado levou à diminuição da morbidade e mortalidade, enquanto que exercício extenuante levou à mortalidade aumentada¹⁶.

Neste número do BJA, Rizzo e cols.¹⁷ trazem informações relevantes sobre o broncoespasmo induzido por exercício (BIE) no atleta. Segundo os autores, a estratégia da terapia do BIE irá depender do seu reconhecimento como uma condição isolada ou fazendo parte de um quadro crônico de asma. Neste grupo de pacientes, desafios adicionais para o médico alergista/imunologista estão presentes: além de propiciar controle dos sintomas e diminuição dos riscos futuros, aspectos importantes do tratamento do BIE associado ou não a asma no atleta incluem a apreciação de que a redução da capacidade física pode comprometer o desempenho atlético e separar o atleta da vitória, o cuidado para que as medicações utilizadas não comprometam a *performance* no exercício praticado, e o conhecimento das regras de utilização de medicações para asma, definidas pela *World Anti-Doping Association* (WADA). Com a proximidade das Olimpíadas no Rio de Janeiro, o artigo de Rizzo e cols. se reveste de especial importância como guia para nossos especialistas em alergia e imunologia para o diagnóstico e manejo do BIE associado ou não a asma em atletas. Vale destacar também o trabalho do colega Dr. Mario Geller, médico especialista em alergia e imunologia pela ASBAI, junto ao *United States Olympic Committee*. O Dr. Mario Geller forneceu informações relevantes sobre alérgenos potencialmente presentes no Rio de Janeiro no período de Julho/Agosto, que foram utilizadas para compor documento informativo para atletas, técnicos e médicos americanos, trabalho este que foi bastante reconhecido e apreciado.

Ainda neste número do BJA, Godinho Netto e cols. avaliaram a prevalência da síndrome de sobreposição de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (*Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD Overlap Syndrome* ACOS) em idosos. Entre os 202 pacientes que participaram do estudo, 11,3% apresentaram asma definitiva; 5,4% asma provável; 9,9% DPOC; e 6,4% ACOS. Dentre os pacientes idosos, a frequência de ACOS foi maior em pacientes na faixa etária de 60 a 69 anos (10,6%), e em mulheres quando comparadas aos homens (6,8 e 5,4%, respectivamente). Este estudo nos remete à possibilidade de melhorarmos a evolução dessas doenças pulmonares crônicas associadas a elevada morbidade e mortalidade em idosos através da utilização do treinamento aeróbico preventivo ou como forma de tratamento adjuvante nestas condições clínicas.

Em resumo, há evidências consistentes de que o aumento na capacidade de exercício e a boa forma física podem levar a muitos benefícios para a saúde, como prevenção de doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus* tipo 2, acidente vascular cerebral, e alguns tipos de câncer. Tem sido também demonstrado que o condicionamento aeróbico pode resultar em atenuação das alterações pulmonares em doenças como a asma e as resultantes de exposição à fumaça de cigarro e a poluentes. A hipótese predominante para tais efeitos é que o exercício físico moderado regular exerce efeito anti-inflamatório marcante, pelo menos em parte através do aumento de células Tregs, melhorando a resposta imune como um todo¹⁶. Cabe então ao médico alergista/imunologista incentivar a prática de atividade física moderada regular e incorporar a manutenção da boa forma física como tratamento adjuvante no manejo de pacientes com asma, DPOC e ACOS.



Figura 1 - L. Karla Arruda e Maurício Marengoni em frente ao Teatro Municipal logo após completarem a 20ª Corrida Centro Histórico de São Paulo (9 km), em 9 de agosto de 2015. Esta charmosa corrida (que pode ser caminhada também!) ocorre tradicionalmente no Dia dos Pais na cidade de São Paulo e seus participantes transitam por locais muito especiais do centro histórico da cidade, como o Pátio do Colégio, Largo São Francisco, Igreja da Sé e Teatro Municipal

REFERÊNCIAS

1. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N Engl J Med*. 2013;369(10):954-64.
2. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012;380:219-29.
3. Boulet LP and O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Engl J Med*. 2015;372:641-8.

4. Weinhold M, Shimabukuro-Vornhagen A, Franke A, Theurich S, Wahl P, Hallek M, et al. Physical exercise modulates the homeostasis of human regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1607-10.
5. GINA. The global initiative for asthma. GINA report, global strategy for asthma management and prevention. Updated 2016. Available from: www.ginasthma.org
6. França-Pinto A, Mendes FAR, Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2015;70:732-9.
7. Toledo AC, Magalhaes RM, Hizume DC, Vieira RP, Biselli PJC, Moriya HT, et al. Aerobic exercise attenuates pulmonary injury induced by exposure to cigarette smoke. *Eur Respir J*. 2012;39:254-64.
8. Vieira RP, Claudino RC, Duarte AC, Santos AB, Perini A, Faria Neto HC, et al. Aerobic exercise decreases chronic allergic lung inflammation and airway remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(9):871-7.
9. Silva RA, Vieira RP, Duarte AC, Lopes FD, Perini A, Mauad T, et al. Aerobic training reverses airway inflammation and remodeling in asthma murine model. *Eur Respir J*. 2010;35:994-1002.
10. Silva RA, Almeida FM, Olivo CR, Saraiva-Romanholo BM, Martins MA, Carvalho CR. Airway remodeling is reversed by aerobic training in a murine model of chronic asthma. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25:e258-66.
11. Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:197-203.
12. Silva AC, Vieira RP, Nisiyama M, Santos AB, Perini A, Mauad T, et al. Exercise inhibits allergic lung inflammation. *Int J Sports Med*. 2012;33:402-9.
13. MacKenzie B, Andrade-Sousa AS, Oliveira-Junior MC, Assumpção-Neto E, Alves-Rangel MB, Silva Renno A, et al. Dendritic cells are involved in the effects of exercise in a model of asthma. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(8):1459-67.
14. Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;138(2):331-7.
15. Mendes FA, Lunardi AC, Silva RA, Cukier A, Stelmach R, Martins MA, et al. J Association between maximal aerobic capacity and psychosocial factors in adults with moderate-to-severe asthma. *J Asthma*. 2013;50(6):595-9.
16. Olivo CR, Miyaji EN, Oliveira ML, Almeida FM, Lourenço JD, Abreu RM, et al. Aerobic exercise attenuates pulmonary inflammation induced by *Streptococcus pneumoniae*. *J Appl Physiol*. 2014;117:998-1007.
17. Rizzo JA, Souza-Machado A, Sano F, Cruz AA, Serpa FS, Wandalsen GF, et al. Broncoespasmo induzido por exercício no atleta. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(2):47-55.
18. Godinho Netto ACM, Reis TG, Matheus CF, Freitas TA, Aarestrup FM. Prevalência da síndrome de sobreposição de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (ACOS) em idosos. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(2):56-60.