

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
PNEUMOLÓGICAS**

**BIANCA PASQUINI GALINARI**

**AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO DA DISPNEIA ATRAVÉS DE  
SISTEMA DE CARGAS RESISTIVAS INSPIRATÓRIAS EM  
INDIVÍDUOS ASMÁTICOS**

**Porto Alegre**

**2023**

**BIANCA PASQUINI GALINARI**

**AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO DA DISPNEIA ATRAVÉS DE  
SISTEMA DE CARGAS RESISTIVAS INSPIRATÓRIAS EM  
INDIVÍDUOS ASMÁTICOS**

**Dissertação apresentada como  
requisito para obtenção do título de  
Mestre em Ciências Pneumológicas,  
pelo Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Pneumológicas da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul - UFRGS.**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin**

**Porto Alegre**

**2023**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Pasquini Galinari, Bianca.

Avaliação da percepção da dispneia através de sistema de cargas resistivas inspiratórias em indivíduos asmáticos / Bianca Pasquini Galinari. -- 2023.

40 f.

Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Doenças Respiratórias. 2. Asma. 3. Dispneia. 4. Cargas Resistivas. I. de Tarso Roth Dalcin, Paulo.

**DADOS GESTORES**

Trabalho Final de Curso defendido e aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ pela Banca Examinadora constituída pelos(as) professores(as):

NOMES DOS PROFESSORES DA BANCA

## RESUMO

**Introdução:** A asma é um problema de saúde pública responsável por alto custo financeiro ao Sistema de Saúde pública, com cerca de 350.000 internações ao ano, sendo a quarta causa de hospitalização no Brasil. Sua prevalência é de cerca de 20% na população brasileira. Dentre os critérios clínicos para o diagnóstico da doença está a dispneia, sintoma cardinal de doenças cardiorrespiratórias caracterizada pela sensação subjetiva de desconforto respiratório, que sofre diferenciação de acordo com influência de múltiplos fatores, os quais determinam sua intensidade, como fatores emocionais e comportamentais. O sistema de cargas resistivas respiratórias vem sendo validado por profissionais da saúde com o objetivo de avaliar e melhorar a função respiratória em indivíduos com condições respiratórias comprometidas. **Objetivo:** Avaliar o grau de percepção da dispneia em pacientes asmáticos e como o sistema de cargas resistivas respiratórias vem sendo validado por profissionais da saúde. **Método:** Caracteriza-se como revisão sistemática de literatura, conduzida por meio do Guideline Checklist PRISMA 2020. A pesquisa foi realizada por meio da base de dados PubMed, Scielo e Cochrane, foram utilizadas as seguintes palavras-chaves isoladas ou em combinação entre si, utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”: “Doenças Respiratórias”, “Dispneia”, “Doenças cardiorrespiratórias”, “Asma” e “Cargas Resistivas”, em português ou inglês. Foram encontradas 93 (noventa e três) referências bibliográficas e, seguindo os critérios de inclusão e exclusão definidos, apenas 35 (trinta e cinco) foram incluídas na pesquisa. **Conclusões:** a percepção de dispneia pode estar reduzida em alguns pacientes asmáticos, e em geral pode estar associada ao aumento do nível de opioides e redução da quimiossensibilidade ou hipóxia. Em contexto geral, a dispneia é percebida de forma semelhante entre asmáticos e indivíduos normais.

**Palavras-chave:** Dispneia. Asma. Cargas Resistivas. Doenças cardiorrespiratórias.

## ABSTRACT

**Introduction:** Asthma is a public health problem responsible for high financial costs to the Public Health System, with about 350,000 hospitalizations per year, and it is the fourth leading cause of hospitalization in Brazil. Its prevalence is about 20% in the Brazilian population. Among the clinical criteria for the diagnosis of the disease is dyspnea, a cardinal symptom of cardiorespiratory diseases characterized by the subjective sensation of respiratory distress, which is differentiated according to the influence of multiple factors, which determine its intensity, such as emotional and behavioral factors. The respiratory resistive load system has been validated by health professionals with the objective of evaluating and improving respiratory function in individuals with compromised respiratory conditions. **Objective:** To evaluate the degree of perception of dyspnea in asthmatic patients and how the respiratory resistive load system has been validated by health professionals. **Method:** This is a systematic literature review, conducted using the PRISMA 2020 Guideline Checklist. The search was conducted using the PubMed, Scielo and Cochrane databases, and the following keywords were used alone or in combination, using the Boolean operators "AND" and "OR": "Respiratory Diseases", "Dyspnea", "Cardiorespiratory Diseases", "Asthma" and "Resistive Loads", in Portuguese or English. Ninety-three (93) references were found, and following the defined inclusion and exclusion criteria, only thirty-five (35) were included in the research. **Conclusions:** The perception of dyspnea may be reduced in some asthmatic patients, and in general it may be associated with increased opioid levels and reduced chemosensitivity or hypoxia. In general context, dyspnea is perceived similarly between asthmatics and normal individuals.

**Keywords:** Dyspnea. Asthma. Resistive Loads. Cardiorespiratory diseases

## SUMÁRIO

1	Introdução .....	12
1.1	Objetivo Geral: .....	14
1.2	Objetivos Específicos: .....	14
1.3	Justificativa do Estudo .....	15
2	Referencial Teórico .....	16
2.1	Asma .....	16
2.1.1	Definição .....	16
2.1.2	Epidemiologia .....	16
2.1.3	Fisiopatologia .....	18
2.1.4	Etiologia e Manifestações Clínicas .....	19
2.1.5	Controle e Gravidade da Asma .....	20
2.1.6	Terapêutica da Asma .....	21
2.2	Dispneia .....	25
2.2.1	Definição .....	25
2.2.2	Epidemiologia .....	26
2.2.3	Fisiopatologia .....	27
2.2.4	Centro de Processamento .....	29
2.2.5	Medidas objetivas da dispneia .....	32
2.2.6	Sistema de Cargas Resistivas para Avaliar a Percepção da Dispneia .....	33
3.	Métodos .....	35
3.1	Diretrizes de Pesquisa .....	36
3.2	Diretrizes de Triagem .....	36
4.	Resultados e Discussão .....	39
4.1	Artigo 01 - Revisão Sistemática .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
5.	Considerações Finais .....	43
	Referências .....	44
	ANEXO 1 .....	

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critério de inclusão e exclusão .....	35
---	----

## LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1: Fluxorgama PRISMA</i> .....	37
--	----

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ACT - Asthma Control Test

ACQ - Asthma Control Questionnaire

CI - corticoide inalado

LABA - Long-acting  $\beta$ 2 agonist

OMS - Organização Mundial De Saúde

PET - Tomografia por Emissão de Póstrons

SBPT - Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SUS – Sistema Único de Saúde

VSR - Vírus Sincicial Respiratório

## 1 Introdução

Asma é uma doença heterogênea, usualmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida pela história de sintomas respiratórios como sibilância, falta de ar, constrição torácica e tosse, que variam ao longo do tempo em caráter e intensidade, estando associada com limitação variável do fluxo aéreo expiratório.<sup>1</sup>

Asma é uma doença respiratória crônica muito comum que afeta 1% a 18% da população em diferentes países e se constitui em importante problema de saúde mundial que afeta todas as faixas etárias. Sua prevalência está aumentando em muitos países, especialmente entre crianças.<sup>1</sup>

Atualmente, essa doença respiratória tornou-se um problema de saúde pública, responsável por alto custo financeiro relacionado ao tratamento. O número de internações por ano supera 350.000 casos, tornando a asma quarta causa de hospitalização no Brasil, cuja prevalência na população gira em torno de 20%.<sup>2</sup>

Com os avanços da medicina nas últimas três décadas, os conhecimentos iniciais sobre a doença, que até então eram restritos, passaram a esclarecer melhor as causas de desenvolvimento dos problemas asmáticos, assim como dos mecanismos fisiológicos envolvidos, e sobre os medicamentos e tratamentos mais apropriados. No entanto, apesar de todos os progressos, a asma ainda hoje pode levar à morte.<sup>3</sup>

O manejo farmacológico da asma teve grande avanço nas últimas décadas, a partir do entendimento de que a asma é uma doença heterogênea e complexa, com diferentes fenótipos e endótipos. Esse conhecimento modificou as estratégias de manejo da doença, abrindo espaço para o surgimento de novas drogas de controle. Apesar desses avanços, o nível de controle da doença continua baixo, com morbidade elevada, independentemente do país estudado.<sup>4</sup>

A principal característica fisiopatogênica da asma é a inflamação brônquica, na qual estão envolvidas diversas vias biológicas, como células inflamatórias e mediadores inflamatórios, que desempenham papel variado em diferentes fenótipos da doença. As características imuno-histopatológicas incluem infiltração celular inflamatória, envolvendo neutrófilos, eosinófilos,

linfócitos, ativação de mastócitos e lesão celular epitelial. O padrão mais estudado é o que envolve os eosinófilos.

A resposta inflamatória alérgica é iniciada pela interação de alérgenos ambientais e os linfócitos T auxiliares-2 (Th-2). Estes produzem citocinas responsáveis pelo início e manutenção do processo inflamatório. A interleucina (IL)-4 tem papel importante no aumento da produção de anticorpos IgE específicos ao alérgeno. Os mastócitos e os basófilos, quando estimulados pela IgE, liberam mediadores químicos (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, fatores estimulantes de colônias de macrófagos e granulócitos, interferon gama e fator de necrose tumoral alfa, que levam à broncoconstrição e recrutamento de outras células inflamatórias como neutrófilos, linfócitos T e macrófagos, que também liberam mediadores inflamatórios contribuindo para a cascata inflamatória.<sup>4</sup>

Este processo leva a alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle autonômico e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea. Em alguns pacientes, o processo inflamatório ocasiona alterações estruturais persistentes nas vias aéreas, incluindo fibrose sub-basal, hipersecreção de muco, lesão de células epiteliais, hipertrofia de musculatura lisa e angiogênese.

Dentre os critérios clínicos para o diagnóstico da asma está a dispneia, a qual está relacionada a um sintoma cardinal de doenças cardiorrespiratórias, e é caracterizada pela sensação subjetiva de desconforto respiratório sofrendo influência de múltiplos fatores, os quais determinam sua intensidade, tanto emocionais quanto comportamentais<sup>2; 5; 6</sup>. A avaliação da dispneia por meio de métodos objetivos, permite a quantificação dos sintomas e têm assumido importância crescente na área das ciências médicas. Identificar os indivíduos com baixa percepção de dispneia, assume relevância teórico/prática, visto que essa condição está significativamente associada a desfechos precários de morbidade e mortalidade.<sup>7</sup>

De acordo com essa tratativa, o teste de dispneia por meio do sistema de cargas resistivas simula uma dificuldade na respiração por um aumento da carga inspiratória. Trata-se de uma abordagem prática, simples e segura para avaliar, de forma objetiva, a percepção da dispneia de cada paciente<sup>8</sup>, que por

sua vez é relatada por meio da escala de Borg, método que pode objetivar a sensação subjetiva de dispneia, utilizada principalmente para pacientes com doenças pulmonares como a asma. De acordo com essa escala, pacientes com baixa percepção da dispneia teriam maior risco de morbimortalidade na vigência de um evento cardiorrespiratório, ou de uma exacerbação da doença de base, devido ao retardo na identificação da causa e na instituição do tratamento.<sup>9</sup>

O estudo de percepção da dispneia, utilizando cargas resistivas inspiratórias, assumiu particular importância em estudos sobre a asma, onde a identificação de um grupo de pacientes com baixa percepção do sintoma se associou a desfechos precários quanto à morbidade e à mortalidade, além de declínio na qualidade de vida.<sup>10; 11</sup> Portanto, tendo em vista a relevância médica das avaliações de dispneia em indivíduos asmáticos, estudos sistemáticos promovem a integralização de resultados obtidos por pesquisa randômica, por exemplo, promovendo apoio teórico aos profissionais que buscam validação de seus conhecimentos em literatura específica.

Diante desse cenário, emana a questão de pesquisa de qual é o grau de percepção da dispneia em pacientes asmáticos e como o sistema de cargas resistivas respiratórias vem sendo validado por profissionais da saúde?

### **1.1 Objetivo Geral:**

Avaliar o grau de percepção da dispneia em pacientes asmáticos e como o sistema de cargas resistivas respiratórias vem sendo validado por profissionais da saúde.

### **1.2 Objetivos Específicos:**

- Comparar a percepção do indivíduo asmático com indivíduos normais por meio do sistema com sete níveis de cargas resistivas inspiratórias;
- Analisar a tolerância dos pacientes asmáticos ao uso das cargas resistivas em sete níveis.

### 1.3 Justificativa do Estudo

O estudo de percepção da dispneia, utilizando métodos objetivos para quantificar este sintoma, assumiu particular importância na asma, onde a identificação de um grupo de pacientes com baixa percepção do sintoma se associou com desfechos precários quanto à morbidade e à mortalidade. A utilização de sistema de cargas resistivas inspiratórias se constitui em uma abordagem prática, simples e segura em avaliar de forma objetiva a percepção da dispneia.<sup>12</sup>

Os autores deste estudo buscam analisar a utilidade de um sistema de cargas resistivas inspiratórias previamente descrito<sup>12,13</sup> para estudar a importância clínica da avaliação da percepção da dispneia em pacientes asmáticos e para estudar a relação da percepção da dispneia em relação à gravidade da doença.

A meta do tratamento da asma é o controle dos sintomas. Cerca de metade dos pacientes não aderem ao tratamento.<sup>2;14</sup> Alguns pacientes apresentam má percepção dos sintomas de obstrução do fluxo aéreo, o que acarreta no tratamento inadequado, seja por prescrição insuficiente de medicação ou má adesão ao tratamento, levando ao aumento do risco de hospitalizações e morte.<sup>14;15;16;17</sup>

Assim, a avaliação da percepção da dispneia em asmáticos é um tema importante a ser melhor avaliado. Atualmente, a grande quantidade de publicações científicas nas diferentes áreas da saúde sobre uma mesma temática, torna as revisões sistemáticas recomendáveis como método explícito e sistematizado capaz de captar, reconhecer e sintetizar as evidências científicas para fundamentar as propostas de práticas qualificadas em saúde e implementar a prática baseada em evidências.<sup>18</sup>

## **2 Referencial Teórico**

### **2.1 Asma**

#### **2.1.1 Definição**

É uma doença heterogênea, usualmente caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas. É definida pela história de sintomas respiratórios como sibilância, falta de ar, constrição torácica e tosse, que variam ao longo do tempo em caráter e intensidade, estando associada com limitação variável do fluxo aéreo expiratório.<sup>1</sup>

Possui diferentes processos fisiopatológicos subjacentes. O reconhecimento de “clusters” de características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas constitui o que tem sido denominado fenótipos de asma. Em pacientes com asma mais grave, existe a possibilidade de tratamento guiado pelo fenótipo.<sup>1</sup>

Os fenótipos de asma mais frequentemente definidos são: a) asma alérgica; b) asma não alérgica; c) asma de início tardio ou de início na vida adulta; d) asma com limitação persistente do fluxo aéreo; e) asma e obesidade.<sup>1</sup>

#### **2.1.2 Epidemiologia**

Asma é uma doença respiratória crônica muito comum que afeta 1% a 18% da população em diferentes países e se constitui em importante problema de saúde mundial que afeta todas as faixas etárias. Sua prevalência está aumentando em muitos países, especialmente entre crianças.<sup>2</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (The Global Asthma Report, 2018), 235 milhões de pessoas sofrem de asma ao redor do mundo. Asma é a doença crônica mais comum entre crianças. A asma é um problema de saúde pública em todos os países, independente da renda ou do desenvolvimento. Cerca de 80% das mortes por asma ocorrem em países de baixa ou média renda. Globalmente, 250.000 pessoas morrem por asma a cada ano.

Segundo a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), 20 milhões de pessoas no Brasil são acometidas pela asma atualmente <sup>6</sup>.

A prevalência de sintomas de asma entre adolescentes no Brasil, de acordo com estudos internacionais, foi de 20%, uma das mais elevadas do mundo. Um estudo da Organização Mundial da Saúde entre adultos de 18 a 45 anos indicou que 23% dos brasileiros tiveram sintomas de asma no último ano.<sup>19</sup>

Um estudo descritivo no Brasil<sup>22</sup>, de 2008 e 2013, analisou as hospitalizações e óbitos por asma, bem como o custo das hospitalizações. Em 2013, 2.047 pessoas morreram de asma no Brasil (5 óbitos/dia), com mais de 120.000 hospitalizações por asma. Durante o período de estudo, o número absoluto de óbitos e hospitalizações por asma diminuiu 10% e 36%, respectivamente. No entanto, a taxa de mortalidade hospitalar aumentou aproximadamente 25%. A subanálise geográfica mostrou que as regiões Norte/Nordeste e Sudeste apresentaram as maiores taxas de hospitalização e mortalidade hospitalar por asma, respectivamente.<sup>22</sup>

Durante o período de estudo, as hospitalizações por asma custaram US\$ 170 milhões ao sistema público de saúde. Assim, embora os óbitos e hospitalizações por asma no Brasil estejam diminuindo desde 2009, os números absolutos ainda são altos, com elevados custos diretos e indiretos para a sociedade, o que mostra a relevância do impacto da asma em países de renda média.

De acordo com a OMS, a prevalência da asma aumentou continuamente a partir da década de 1970. Estima-se que, nos últimos anos, o custo para o Sistema Único de Saúde (SUS) foi em torno de 72 milhões de reais, referente a 200.000 hospitalizações, sendo elevado quando comparado aos causados por custos decorrentes do infarto agudo do miocárdio ou da hipertensão arterial sistêmica.<sup>21; 23</sup>

Apesar de sua prevalente ascensão tem havido um declínio na mortalidade de pacientes asmáticos. A asma está entre as principais causas de hospitalização de crianças, e a condição crônica número 1 que acarreta absenteísmo no ensino elementar, promove gastos excessivos em cuidados médicos e perda de produtividade devido ao grande número de internações.<sup>24</sup> Essas consequências geram problemas para a economia, já que elevam os custos do sistema público por internações e tratamento, e no âmbito social, pois asmáticos são impedidos de realizar atividades físicas tais como futebol, vôlei, basquete, assim como participar de brincadeiras que promovem relações de grupo entre os infantes, tais como o pega-pega ou picula.

Existem diferenças relacionadas ao sexo em crianças, a prevalência de asma é duas vezes maior no sexo masculino. Com o crescimento, a diferença diminui e, na vida adulta, a prevalência é maior no sexo feminino. A asma é uma das doenças crônicas mais comuns da infância, e ocorre mais frequentemente em meninos antes da puberdade e em meninas após a puberdade.<sup>6</sup>

### **2.1.3 Fisiopatologia**

A patogênese da asma é variada compreende diversas vias biológicas, células inflamatórias e mediadores que desempenham papel variado em diferentes fenótipos da doença. As características imuno-histopatológicas incluem infiltração celular inflamatória, envolvendo neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, ativação de mastócitos e lesão celular epitelial. O padrão mais estudado é o que envolve os eosinófilos.<sup>25</sup>

Este processo leva a alterações na integridade epitelial, anormalidades no controle autonômico e no tônus da via aérea, alterações na permeabilidade vascular, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea. Em alguns pacientes, o processo inflamatório ocasiona alterações estruturais persistentes nas vias aéreas, incluindo fibrose sub-basal, hipersecreção de muco, lesão de células epiteliais, hipertrofia de musculatura lisa e angiogênese.<sup>25</sup>

A asma grave tem uma patogênese distinta e é caracterizada por um fenótipo misto Th2\Th1, com uma provável contribuição também das células Th17<sup>26</sup>. Pacientes com asma grave são refratários ao tratamento com esteroides e, em geral, as infecções bacterianas e virais são responsáveis pela indução e progressão da doença (Horvat et al, 2010). Entre 30 e 45% de todos os pacientes asmáticos, não apresentam melhora na função pulmonar com altas doses de esteroide inalado, terapia considerada padrão-ouro no tratamento destes pacientes<sup>27</sup>.

#### **2.1.4 Etiologia e Manifestações Clínicas**

A asma é uma doença caracterizada por inflamação, em geral crônica, das vias respiratórias, desencadeada por diversos estímulos, podendo resultar em broncoconstrição parcial ou completamente reversível. Possui caráter complexo, pode estar relacionada às características hereditárias ou associada a um espectro clínico variado no que diz respeito à gravidade da doença, sintomas e resposta ao tratamento.<sup>4</sup>

Pacientes com asma podem ter dificuldade de reconhecer o grau de obstrução das vias aéreas<sup>27</sup>, contribuindo para a falta de percepção da dispneia. Dessa forma, os profissionais de saúde, se não utilizarem medida objetiva do fluxo aéreo como a espirometria ou medida do pico de fluxo expiratório, também podem subestimar a gravidade da asma.

A asma possui um componente hereditário que se apresenta de forma complexa. Múltiplos genes estão envolvidos na patogênese da asma. Os genes podem interagir tanto com outros genes como com fatores ambientais para determinar a suscetibilidade da asma. Além disto, diferentes genes podem estar envolvidos em diferentes grupos étnicos.<sup>6</sup>

A obesidade se constitui em fator de risco para asma. Alguns mediadores como as leptinas podem alterar a função das vias aéreas e aumentar a probabilidade do surgimento de asma<sup>27</sup>.

Assim, no paradigma atual, o indivíduo com predisposição genética poderia desenvolver o quadro clínico de asma após exposição a algum fator desencadeante inicial. Sobreposição entre os fatores ambientais que influenciam o risco de desenvolver asma e os fatores que desencadeiam os sintomas da doença. Os alérgenos de ambientes internos e externos são fatores de exacerbação da asma, porém o seu papel específico no surgimento da doença não está bem esclarecido.

Enquanto alguns estudos sugeriram que a exposição a alérgenos seja um fator causal no surgimento da asma, outros estudos propõem que a exposição precoce da criança a determinados alérgenos poderia protegê-la contra a sensibilização e contra o surgimento da asma (teoria da higiene). Infecções virais na primeira infância, em especial por vírus sincicial respiratório (VSR) e por vírus para influenza, estão associadas com o surgimento de asma. Sensibilizantes ocupacionais contribuem para o surgimento de asma em centros urbanos. A exposição pré e pós-natal à fumaça do cigarro se associa com maior risco de desenvolver asma na primeira infância. O papel de poluentes atmosféricos como fator causal da asma permanece controverso.<sup>6</sup>

A asma pode estar relacionada a estímulos desencadeantes, que podem ser ambientais, tais como exposição a alergênicos (ex. pó oriundo de ácaros, baratas e animais de estimação), dieta (ex. alimentação com baixo teor de vitaminas C, vitamina E e ácidos graxos como o ômega 3), ou fatores perinatais (ex. baixa idade materna, nutrição materna precária, prematuridade, baixo peso ao nascer e ausência de aleitamento materno). Dentro desse contexto, componentes genéticos e ambientais podem interagir. É possível que lactentes tenham predisposição para desenvolver respostas imunes TH2 pró-inflamatórias e pró-alérgicas, caracterizadas pelo crescimento e pela ativação de eosinófilos e produção de IgE.<sup>28</sup>

### **2.1.5 Controle e Gravidade da Asma**

O conceito de controle da asma compreende dois domínios distintos: a) controle das limitações clínicas atuais, como sintomas mínimos durante o dia e ausência de sintomas à noite, necessidade reduzida de medicação de alívio dos sintomas; ausência de limitação das atividades físicas; e b) redução de riscos futuros, como exacerbações, perda acelerada da função pulmonar e efeitos adversos do tratamento. Com base nesses parâmetros, a asma pode ser classificada em controlada, parcialmente controlada e não controlada. A avaliação do controle, em geral, é feita em relação às últimas 4 semanas.<sup>4</sup> A ferramenta mais largamente utilizada na prática clínica para avaliar o controle da asma.

Outra abordagem para avaliar controle é o Teste de Controle da Asma (Asthma Control Test – ACT) (Roxo JPF, 2010) A avaliação do controle também é feita em relação às últimas 4 semanas. O escore do ACT é calculado pela soma de pontos para cada questão, que variam de 1 a 5. As questões que indicam melhor controle da asma recebem maior pontuação. Assim, o escore do questionário varia de 5 a 25 pontos. Escores maiores indicam melhor controle da asma. O escore igual ou maior que 20 pontos indicam asma controlada.

Ainda, como alternativa para avaliar o controle da asma, pode ser utilizado o Questionário de Controle da Asma (Asthma Control Questionnaire, ACQ) (Juniper EF, 1999) que foi especificamente elaborado para medir o controle da asma em adultos com idade igual ou superior a 17 anos.

A avaliação da gravidade da asma é feita de forma retrospectiva, a partir da etapa de tratamento necessária para controlar sintomas e exacerbações. A avaliação da gravidade deve ser realizada após pelo menos 3 meses de tratamento medicamentoso de manutenção. A gravidade não é estática e pode mudar ao longo dos meses ou anos. A asma leve envolve as etapas 1 e 2 proposta pelo GINA<sup>1</sup>. A asma moderada envolve a etapa 3. A asma grave envolve as etapas 4 e 5. Em cada uma das etapas a asma pode ser classificada como controlada, parcialmente controlada e não controlada.<sup>1</sup>

### **2.1.6 Terapêutica da Asma**

Os objetivos do tratamento da asma envolvem: controle dos sintomas; manter atividades normais no trabalho, escola e lazer; manter função pulmonar normal ou no melhor nível melhor possível; prevenir limitação crônica ao fluxo aéreo; evitar crises, idas à emergência e hospitalizações; reduzir a necessidade do uso de broncodilatador para alívio; minimizar efeitos adversos da medicação; e prevenir a morte.<sup>1</sup>

Segundo o GINA (2021), algumas medidas não farmacológicas devem ser sempre consideradas no tratamento da asma:

1. Encorajar fortemente a cessação do tabagismo dos pacientes e seus familiares.
2. Aconselhar as pessoas com asma a evitar ambientes com exposição à fumaça.
3. Incentivar as pessoas com asma a praticar atividades físicas regulares.
4. Investigar a história ocupacional, para identificar e eliminar os sensibilizantes ocupacionais.
5. Lembrar que, em alguns casos, a aspirina e os anti-inflamatórios não esteroides podem piorar os sintomas de asma. Embora não sejam contraindicados na maior parte dos asmáticos.
6. Considerar o potencial agravamento da asma com a prescrição de betabloqueadores orais e oftálmicos.
7. A redução da umidade ou mofo nos domicílios pode reduzir sintomas de asma e uso de medicamentos para asma em adultos.
8. Considerar prevenção e tratamento para a obesidade.
9. Evitar fontes de aquecimento e fogão a lenha que poluem o ar do domicílio.

A base do tratamento medicamentoso da asma é constituída pelo uso de corticoide inalado (CI), associado ou não a um broncodilatador  $\beta$ 2-agonista de longa duração (long-acting  $\beta$ 2 agonist – LABA). Esses medicamentos estão disponíveis para uso em diversas dosagens e dispositivos inalatórios. Na prática clínica, a escolha da droga, do dispositivo inalatório e da respectiva dosagem deve ser baseada na avaliação do controle dos sintomas, nas características do paciente (fatores de risco, capacidade de usar o dispositivo de forma correta e custo), na preferência do paciente pelo dispositivo inalatório, no julgamento clínico e na disponibilidade do medicamento.<sup>4</sup>

O tratamento de controle da asma é dividido em etapas de 1 a 5, nas quais a dose de CI é aumentada progressivamente e outros tratamentos de controle são adicionados.<sup>4</sup>

A etapa 1 atualmente abrange os pacientes com sintomas em frequência menor que 2 vezes ao mês. Em adolescentes e adultos, a opção preferencial de tratamento é o formoterol com baixa dose de CI, conforme a necessidade e de preferência no mesmo inalador. Outra opção inclui uso de CI sempre que for necessário e utilizar agonistas beta2 de ação curta como medicação de alívio. Em crianças de 6 a 11 anos, a opção preferencial é uso de CI sempre que for necessário e utilizar agonistas beta2 de ação curta como medicação de alívio.<sup>1</sup>

A etapa 2 do tratamento farmacológico envolve os pacientes com sintomas mais frequentes que 2 vezes ao mês, mas menos que diariamente. A terapêutica de controle recomendada em adultos e adolescentes é CI em baixa dose diariamente ou associação do formoterol com CI em baixa dose conforme a necessidade. Outras opções com benefício menor incluem o uso diário dos antagonistas de leucotrienos ou o uso do CI em baixa dose sempre que for necessário utilizar agonistas beta2 de ação curta como medicação de alívio.<sup>1</sup>

Em crianças de 6 a 11 anos a terapêutica de controle recomendada é CI em baixa dose diariamente associado a agonistas beta2 de ação curta como medicação de alívio. Outras opções com menor benefício incluem o uso diário dos antagonistas de leucotrienos ou o uso do CI em baixa dose sempre que for necessário utilizar agonistas beta2 de ação curta como medicação de alívio.<sup>1</sup>

A etapa 3 do tratamento farmacológico envolve os pacientes com frequência de sintomas na maior parte dos dias, com despertares noturnos por asma 1 vez ou mais por semana. A terapêutica de controle recomendada em adultos e adolescentes é a LABA associada a CI em dose baixa diariamente. Outras opções incluem o uso diário de CI isoladamente em dose média ou CI em dose baixa associado a antagonistas de leucotrienos. A terapêutica de alívio preferencial é o formoterol associado a baixa dose de CI, conforme a necessidade, de preferência no mesmo inalador. Ainda, outra opção de alívio inclui o uso de CI associado a agonistas beta2 de ação curta como medicação de alívio. A terapêutica de controle recomendada em crianças de 6 a 11 anos é LABA associado a CI em dose baixa diariamente ou uso diário de CI

isoladamente em dose média. Outra opção é a CI em dose baixa associada a antagonistas de leucotrienos. A terapêutica de alívio preferencial é uso de agonistas beta2 de ação curta.<sup>1</sup>

A etapa 4 do tratamento farmacológico envolve os pacientes com frequência de sintomas na maior parte dos dias, com despertares noturnos por asma 1 vez ou mais por semana e com função pulmonar reduzida. A terapêutica de controle recomendada em adultos e adolescentes é a LABA associada a CI em dose média diariamente. Outras opções incluem o uso diário de CI isoladamente em dose alta, acréscimo de tiotrópio ou acréscimo de antagonistas de leucotrienos. A terapêutica de alívio preferencial é o formoterol associado a baixa dose de CI, conforme a necessidade, de preferência no mesmo inalador. Ainda, outra opção de alívio inclui o uso de agonistas beta2 de ação curta como medicação de alívio. A terapêutica de controle recomendada para crianças de 6 a 11 anos é a LABA associada a CI em dose média. Outra opção com menor grau de evidência é CI em dose baixa associado a antagonistas de leucotrienos.

A terapêutica de alívio preferencial é uso de agonistas beta2 de ação curta. Observar que o tiotrópio (antagonista muscarínico de longa ação) pode ser utilizado a partir desta etapa como terapia aditiva em adultos e adolescentes (idade  $\geq 12$  anos) com história de exacerbações. Esta conduta melhora modestamente a função pulmonar e modestamente aumenta o tempo até a exacerbação grave. Estudo recente mostra evidência de uso em crianças acima de 6 anos.<sup>1</sup>

Na etapa 5, os pacientes devem ser encaminhados para um especialista ou para um centro de referência em asma grave. Entre as opções para o tratamento nessa etapa estão o tiotrópio em adultos, adolescentes e crianças > 6 anos; terapia anti-imunoglobulina E (omalizumabe, o primeiro anticorpo monoclonal para tratamento da asma);<sup>1,21</sup> terapia anti-interleucina 5 (mepolizumabe subcutâneo para pacientes com idade  $\geq 12$  anos; reslizumabe intravenoso para pacientes com idade  $\geq 18$  anos ou anti-receptor da interleucina 5 (benralizumabe subcutâneo para pacientes com idade  $\geq 12$  anos) em pacientes com asma eosinofílica; antibióticos macrolídeos (azitromicina 500 mg 3 vezes na semana); termoplastia brônquica; ou a adição de corticosteroide oral (prednisona  $\leq 7,5$  mg ao dia).<sup>1</sup>

Antes de escalonar o tratamento, revisar a técnica inalatória, a adesão ao tratamento, exposições ambientais, comorbidades e confirmar que os sintomas são decorrentes da asma. Realizar controle clínico e funcional pulmonar a cada 3 a 6 meses para ajustar o tratamento. A meta é o controle da asma, com normalização funcional pulmonar e mínimo ou nenhum efeito adverso ao tratamento.<sup>4</sup>

## **2.2 Dispneia**

### **2.2.1 Definição**

A respiração é um ato inconsciente. O indivíduo somente se torna consciente da dificuldade ou do desconforto respiratório quando ocorre uma perturbação no processo respiratório. Este sintoma é conhecido pela palavra médica “dispneia”. Entretanto, o significado literal desta palavra não capta completamente a experiência sensorial de um indivíduo com o sintoma.<sup>29</sup>

A dispneia é definida como uma percepção indolor, porém incômoda, do ato da respiração, inadequada às circunstâncias fisiológicas. É um sintoma e, portanto, somente o paciente pode relatar dispneia. É uma sensação de dificuldade respiratória experimentada por pacientes acometidos por diversas moléstias e por indivíduos sadios em condições de exercício extremo. A experiência deriva de interação entre múltiplos fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais, podendo induzir respostas comportamentais e fisiológicas secundárias.<sup>30</sup>

A dispneia é um sintoma complexo que alerta a iminência de um perigo à homeostase da respiração, levando a uma resposta adaptativa como ficar em repouso ou como buscar atendimento médico. A dispneia prolongada ou intratável causa sofrimento e prejuízo da performance e da qualidade de vida. Na maioria dos pacientes, o início é um prejuízo fisiológico que leva ao

estímulo dos receptores aferentes pulmonares e extrapulmonares, resultando na transmissão desta informação aferente ao córtex cerebral, onde a sensação é percebida como um desconforto ou como uma sensação desagradável. Em termos clínicos, múltiplos estímulos aferentes podem contribuir para gerar o sintoma. Há evidências de que distúrbios fisiológicos diferentes geram sensação qualitativamente diferente e a análise destas diferenças na qualidade da dispneia podem contribuir para determinar a causa e o tratamento do desconforto.<sup>2</sup>

A manifestação da dispneia varia muito de paciente para paciente e não é totalmente explicada pelas diferenças no tipo e na gravidade da doença de base que dá origem a este sintoma. Pacientes com doença pouco grave, com pouca repercussão funcional pulmonar, podem manifestar dispneia muito intensa. Por outro lado, pacientes com doença muito grave funcionalmente, podem expressar dispneia pouco intensa. Isto sugere que a percepção da dispneia não é necessariamente relacionada de forma linear com o grau de estímulo sensorial. Diversos fatores, dentre eles fatores cognitivos e afetivos, modulam a percepção do estímulo sensorial.<sup>31</sup>

### **2.2.2 Epidemiologia**

A dispneia é um problema comum que afeta cerca da metade dos pacientes admitidos por doenças agudas em hospitais terciários e cerca de um quarto dos pacientes ambulatoriais.<sup>32</sup>

A dispneia crônica é um sintoma muito comum, com prevalência variando de 9 a 61%, dependendo da população estudada e da definição do termo dispneia investigado.<sup>32</sup>

Uma pesquisa em domicílio na comunidade no sul da Austrália encontrou prevalência de dispneia crônica, definida como presente do sintoma por pelo menos em 3 meses nos últimos 6 meses e com pontuação do sintoma na escala modificada de dispneia do Conselho Britânico de Medicina (Modified

Medical Research Council – mMRC) maior que 1 ponto, de 9%, sendo a principal causa atribuída a doenças pulmonares. <sup>33</sup>

O inquérito de saúde na Inglaterra em 2011 <sup>34</sup> identificou que 15% dos homens e 26% das mulheres haviam experimentado dispneia (definida como pontuação > 2 na escala mMRC) em algum momento no último ano. Outro estudo com base populacional identificou que 13% dos indivíduos tinham dispneia moderada ao exercício. <sup>34</sup>

A dispneia é relatada mais frequentemente em mulheres e em pessoas idosas, nas quais cerca de um terço delas é afetada pelo sintoma. <sup>35;36</sup> Algumas subpopulações estudadas apresentaram alta prevalência de dispneia, como por exemplo mulheres idosas tabagistas. <sup>37</sup>

Em um estudo <sup>33</sup> a causa mais comum de dispneia foi doença pulmonar crônica. As pessoas com dispneia permanecem mais tempo em seus domicílios ou estão em clínicas geriátricas, e são atendidas mais frequentemente em serviço de emergência. <sup>33</sup>

Em um inquérito nacional nos serviços de emergência dos Estados Unidos <sup>38</sup>, a dispneia foi a razão primária de atendimento em 2,7% de todos os casos (incluindo todas as faixas etárias). A dispneia é um sintoma que se constitui em preditor de mau prognóstico<sup>33</sup>

### **2.2.3 Fisiopatologia**

A compreensão dos mecanismos relacionados com a gênese da dispneia envolve o conhecimento detalhado dos sistemas de controle da ventilação e das alterações da mecânica respiratória e das trocas gasosas observadas, tanto em condições fisiológicas como em patológicas. A atividade motora respiratória emana de grupos de neurônios, localizados no bulbo. As descargas respiratórias eferentes ativam os músculos respiratórios, que expandem a caixa torácica, inflam os pulmões e levam à ventilação. <sup>2</sup>

Embora os mecanismos precisos da dispneia não sejam completamente esclarecidos, um modelo neurobiológico tem sido utilizado para descrever a

nossa compreensão da percepção da dispneia em paralelo com o controle da respiração. Quando um ou mais receptores (quimiorreceptores, mecanorreceptores, receptores dos músculos respiratórios ou receptores da parede torácica) são ativados, impulsos aferentes são transmitidos para o tronco cerebral, para o sistema límbico e para o córtex cerebral para processamento e integração. Fatores psicológicos, particularmente ansiedade, estados emocionais e depressão, podem intensificar a percepção da dispneia. O sistema nervoso central, então, emite um comando motor eferente via nervo frênico e nervos torácicos espinhais aos músculos da respiração.

Com base no conhecimento atual, a dispneia surge quando ocorre desequilíbrio entre a demanda da respiração (drive neural central) e a capacidade de respirar (função muscular respiratória). Assim, a experiência da dispneia envolve três diferentes domínios: sensorial (intensidade e qualidade), afetivo (desconforto ou sofrimento) e a carga ou impacto do sintoma sobre a capacidade de realizar as atividades da vida diária.<sup>29</sup>

### ***2.2.1.1 Receptores Sensoriais Centrais e Periféricos***

Os receptores sensoriais centrais e periféricos são responsáveis pela fisiologia respiratória, recebendo impulsos aferentes a serem transmitidos para o córtex.<sup>29</sup>

Os quimiorreceptores centrais, localizados no bulbo cerebral, recebem estímulos da hipercapnia, da hipoxemia e do esforço realizado ao exercício e emitem impulsos para comando da respiração automática. Os quimiorreceptores periféricos (corpúsculos carotídeos e aórticos) recebem estímulos da hipercapnia, hipoxemia e acidose<sup>51</sup>. Os sinais originados nos quimiorreceptores são transmitidos de volta para o tronco cerebral, para que ocorra ajuste na respiração e manutenção da homeostase acidobásica.<sup>39</sup>

Os mecanorreceptores pulmonares incluem os receptores de estiramento pulmonar de adaptação lenta (ativados pela insuflação pulmonar) e os receptores de estiramento pulmonar de adaptação rápida (ativados pelo colapso das vias aéreas, substâncias irritantes e insuflação/deflação

pulmonar rápida/súbita), os quais recebem inervação por fibras mielinizadas do nervo vago. Ainda, incluem as fibras C vagais localizadas nas vias aéreas condutoras, denominadas fibras C brônquicas ou fibras C das vias aéreas (ativadas por substâncias irritantes), e as fibras C localizadas mais profundamente na estrutura pulmonar, incluindo receptores J e denominadas em conjunto de fibras C pulmonares (ativadas por congestão vascular pulmonar).<sup>29; 30</sup>

Os receptores sensoriais localizados nos músculos respiratórios também contribuem na geração de estímulos para a dispneia. São classificados em mecanorreceptores musculares, que incluem os fusos musculares (ativados pela variação de comprimento da fibra muscular frente ao movimento respiratório) e os corpos tendinosos (ativados pela intensidade da força muscular frente ao movimento respiratório), e em receptores metabólicos (ativados pela atividade metabólica na musculatura respiratória).<sup>29; 30</sup>

Os receptores vasculares pulmonares e cardíacos contribuem na geração de estímulo aferente através da distensão dos vasos pulmonares e câmaras cardíacas<sup>40</sup>.

Os receptores cutâneos trigeminais contribuem na geração de estímulos através do esfriamento de temperatura facial.<sup>30</sup>

Os receptores localizados nas articulações e na pele da parede torácica geram estímulos conforme a variação do volume de ar corrente.<sup>30</sup> Os receptores localizados no esôfago e fundo gástrico também podem gerar estímulos que contribuem para o processo de dispneia.<sup>29</sup>

#### **2.2.4 Centro de Processamento**

Embora o conhecimento sobre as vias aferentes da percepção da dispneia seja relativamente vasto, o conhecimento sobre o circuito cerebral que media esta percepção é ainda muito pequeno.<sup>29</sup>

A dispneia serve como alarme para alertar o indivíduo a buscar uma correção comportamental imediata para o desequilíbrio homeostático, quando a

resposta reflexa falha em corrigir o desequilíbrio. Assim, a despeito das numerosas etiologias clínica primária da dispneia, a consciência deste sintoma ocorre através de um processamento neural dentro de um circuito cerebral comum final. Este circuito cerebral sofre influência e modulação de características individuais, as quais torna esta percepção uma experiência subjetiva única. Conseqüentemente, a natureza subjetiva da dispneia resulta em complexidade para a sua avaliação e para o seu manejo, já que há pacientes que percebem menos ou percebem exageradamente o sintoma.<sup>41</sup>

As considerações iniciais sobre o processamento cerebral da dispneia foram feitas no último século, porém as estruturas responsáveis pela percepção desta sensação permaneceram desconhecidas até o ano 2000. O mapeamento cerebral da representação da percepção da dispneia foi muito atrasado pelas dificuldades técnicas da eletroencefalografia e da falta de modelos animais e de modelos de lesões humanas. A localização da atividade relacionada com a dispneia nas estruturas corticais, subcorticais e no tronco cerebral somente se tornou possível com a utilização de técnicas tridimensionais de mapeamento cerebral, utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (do inglês, positron emission tomography - PET) e a ressonância nuclear magnética funcional (RMf). O surgimento destas técnicas de neuroimagem nas últimas duas décadas contribuiu de forma muito importante para a compreensão de uma grande variedade de processos cerebrais básicos. Com o explosivo e rápido desenvolvimento das técnicas de neuroimagem, foi o campo da dor que mais evoluiu, com mais de uma centena de publicações sobre este sintoma. Em contraste, a pesquisa da neuroimagem da dispneia permanece ainda embrionária, totalizando apenas uma dúzia de estudos específicos.<sup>30</sup>

Os métodos de neuroimagem primariamente utilizados para estudar a percepção da dispneia foram: o PET com água marcada com oxigênio-15 (PET O-15) para medir as alterações no fluxo sanguíneo regional; e a RMf avaliando a oxigenação cerebral nível dependente (sinal BOLD) para medir as variações no conteúdo de oxigênio vascular cerebral. Cada uma destas técnicas infere ativação neural a partir das variações no fluxo sanguíneo regional, permitindo mapeamentos estatísticos que refletem a atividade sináptica. (Banzett RB et.al, 2000)

Banzett e seus colaboradores<sup>2</sup> realizaram o mapeamento cerebral através de PET do mesencéfalo em indivíduos saudáveis com falta de ar induzida pela limitação da ventilação durante hipercapnia leve constante e evidenciaram uma forte ativação do córtex insular anterior direito.<sup>2</sup>

Peiffer et al utilizaram Sistema de cargas resistivas inspiratórias para induzir dispneia em indivíduos normais e evidenciaram ativação do córtex insular anterior direito e do cerebelo. (Peiffer C, et.al 2001)

Evans et al (Evans KC, 2002) também utilizaram a dispneia induzida pela restrição da ventilação frente à hipercapnia leve, mas mapearam o cérebro interior empregando a RNMf. As vantagens de usar a avaliação pela RNMf são: possibilidade de mapear todo o cérebro, maior resolução espacial e ausência de exposição à radiação ionizante, permitindo experimento controle nos mesmos indivíduos estudados. Neste estudo, também foi evidenciado ativação insular anterior com ativações adicionais límbicas e para límbicas, notadamente no giro cingulado e na amígdala. Ainda, neste estudo foi observada ativação na linha média cerebelar.

O medo e a ansiedade também estão associados a ativações do sistema límbico na amígdala e na ínsula anterior (Shin LM, 2009). Medo e ansiedade também originam ou amplificam a dispneia. Estudos têm avaliado as ativações cerebrais na associação entre emoções e sensação respiratória. O estímulo de emoções negativas através de imagens fotográficas em indivíduos submetidos a cargas resistivas inspiratórias aumenta a ativação da ínsula anterior direita bem como de uma extensão da amígdala não associada com a dispneia. (von Leupoldt A, et.al 2008)

Com base no conhecimento atual de neuroimagem sobre a dispneia, o modelo proposto para o processamento desta sensação é o denominado corticolímbico. Este modelo deve ser considerado ainda como preliminar, dado o limitado número de estudos em que ele é baseado. Este modelo pressupõe que os elementos primários da percepção da dispneia incluem o córtex insular anterior e o opérculo associado, o córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal dorsolateral e o cerebelo. A ínsula e o opérculo são considerados os elementos essenciais no processamento da dispneia. A ínsula, em particular, tem papel estabelecido na interocepção (capacidade de detectar estímulos provenientes da homeostase fisiológica ou do estado orgânico interno). Há uma densa rede

de conexões recíprocas entre a ínsula e centros respiratórios no tronco cerebral, amígdala, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal dorsolateral. Tem sido sugerido que a modulação emocional e cognitiva do processo interoceptivo da dispneia seja processada na ínsula e modulado por sinais de excitação procedentes de regiões envolvidas na atenção e em estados afetivos (amígdala, córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal dorsolateral).<sup>41</sup>

A interação do córtex pré-frontal dorsolateral e da ínsula com estruturas como área motora suplementar, área motora pré-suplementar, núcleos da base, tálamo e cerebelo, facilitam processo inibitório para estímulos respiratórios ou tarefas aversivas.<sup>41</sup> O córtex cingulado anterior, o córtex pré-frontal dorsolateral e a ínsula também parecem atuar na inibição da dispneia.<sup>41</sup>

### ***2.2.5 Medidas objetivas da dispneia***

Diversas escalas foram desenvolvidas e são utilizadas para avaliar a intensidade da dispneia.<sup>42</sup> A escala analógica visual consiste em uma linha vertical de 10 cm com as extremidades variando da ausência total de dispneia até a sensação máxima de dispneia já imaginada ou sentida.<sup>42</sup>

A escala de Borg consiste em escala numérica para graduação da intensidade de desconforto. Inicialmente foi descrita com valores de 6 a 20 que posteriormente foram modificados para escores de 0 a 10.<sup>43</sup>

A escala modificada do Conselho Britânico de Pesquisa Médica (mMRC) envolve a avaliação da dispneia em relação às atividades da vida cotidiana, utilizando questionário específico com objetivo de avaliar a limitação imposta por este sintoma. A escala de 0 a 4 e caracteriza na sua descrição a dispneia durante atividades diárias. O grau 0 representa aquele paciente com dispneia apenas nas atividades físicas extenuantes e grau 4 o paciente com limitação para as atividades mais simples como se vestir e sair de casa.<sup>44</sup>

A magnitude clínica da dispneia é inversamente relacionada à intensidade do exercício que provoca os sintomas, ou seja, a dispneia no repouso é considerada mais grave do que a dispneia durante o exercício. Os

testes de exercício podem ser utilizados para avaliar a limitação imposta pela dispneia. Os testes de esforço máximo envolvem a realização de um estresse físico programado no paciente, com finalidade de avaliar a resposta clínica, hemodinâmica, eletrocardiográfica e metabólica ao esforço máximo no exercício.

A ergoespirometria é considerada o padrão áureo e avalia parâmetros ventilatórios e metabólicos como: ventilação pulmonar, consumo máximo de oxigênio, produção de dióxido de carbono, razão das trocas gasosas e pulso ventilatório. A vantagem principal dos testes de esforço máximo consiste em verificar de modo mais abrangente e acurado a limitação ao exercício e a real condição física de cada paciente. A percepção da dispneia é avaliada em repouso, a cada minuto e ao final do teste através da escada de Borg.<sup>42</sup>

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) pode ser utilizado para avaliar os sintomas limitantes do exercício e na indução da dispneia em pacientes com doença cardiopulmonar. É um teste simples e barato, rápido e de fácil aplicação onde o grau de dispneia é determinado no início e no final do teste de caminhada utilizando a escala de Borg.<sup>43</sup>

#### ***2.2.6 Sistema de Cargas Resistivas para Avaliar a Percepção da Dispneia***

O teste de dispneia através de sistema de cargas resistivas simula uma dificuldade na respiração através de um aumento da carga inspiratória. Constitui-se em uma abordagem prática, simples e segura para avaliar de forma objetiva a percepção da dispneia. A dispneia é relatada através da escala de Borg. Os indivíduos com baixa percepção da dispneia teriam maior risco de morbimortalidade na vigência de um evento cardiorrespiratório ou de uma exacerbação da doença de base, devido ao retardo na identificação da causa e na instituição do tratamento.<sup>46</sup>

A percepção do incremento das resistências inspiratórias está diretamente relacionada com o pico de pressão nas vias aéreas durante a inspiração e indiretamente relacionada com as resistências impostas no momento.<sup>47</sup>

A sensação de dispneia observada através do sistema de resistências inspiratórias progressivas pode ainda ser diferenciada quanto ao seu aspecto afetivo, ou seja, a sensação subjetiva de desconforto, e seu aspecto de intensidade sensorial, ou seja, a percepção do aumento da carga imposta durante o teste. Essa diferenciação auxilia no avanço do conhecimento da natureza multifatorial da dispneia. Estudo realizado por Leupoldt et al.<sup>48</sup> avaliou dez voluntários adultos saudáveis com o objetivo de verificar se o grupo conseguiria diferenciar o aspecto afetivo do aspecto sensorial da percepção da dispneia utilizando uma escala visual com valores variando de 0 a 10. Como resultado eles observaram que a percepção do desconforto foi maior que a percepção do incremento das resistências impostas e concluíram que os indivíduos saudáveis são capazes de identificar essa diferença.

Estudos têm demonstrado que a hipóxia pode suprimir a percepção da dispneia, avaliada através do dispositivo de resistências inspiratórias progressivas, em indivíduos normais ou com asma<sup>49</sup>. As sensações respiratórias também podem ser afetadas pela frequência respiratória, pelo tempo inspiratório, presença ou ausência de fadiga respiratória, trabalho respiratório e relações de comprimento-tensão muscular.<sup>8</sup>

### 3. Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura seguindo as diretrizes do Protocolo PRISMA, com a seguinte pergunta de pesquisa: “qual é o grau de percepção da dispneia em pacientes asmáticos?”. Os critérios de inclusão e exclusão da revisão são mencionados na tabela 1.

Quadro 1. Critério de inclusão e exclusão

<b>Critérios de Inclusão</b>	<b>Critérios de Exclusão</b>
Estudos Experimentais	<i>Estudos com animais</i>
Ensaio Clínico	Artigos de Revisão
Artigos Originais	
Pesquisas associadas à asma ou à dispneia Estudos em português ou inglês Avaliar as cargas resistivas respiratórias por meio de válvula unidirecional	

### **3.1 Diretrizes de Pesquisa**

A pesquisa foi realizada por meio das bases de dados da Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Cochrane Library. Todos os pesquisadores estavam envolvidos no processo de busca. Os estudos foram selecionados para a revisão com base nos critérios de inclusão, tais como (1) estudos experimentais; (2) ensaios clínicos; (3) artigos originais; (4) pesquisas associadas à asma ou à dispneia; (5) estudos que avaliassem as cargas resistivas respiratórias, tanto inspiratória quanto expiratória, utilizando válvula unidirecional; (6) estudos em português ou inglês; e (7) que respondessem à pergunta da pesquisa. A pesquisa foi realizada entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021. As publicações não foram limitadas a um período.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves, em inglês ou português, isoladas ou em combinação entre si, utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”: “Dispneia”, “Asma” e “Cargas Resistivas”.

### **3.2 Diretrizes de Triagem**

As diretrizes de triagem do Protocolo PRISMA foram utilizadas para o processo de revisão. Os resumos selecionados foram revisados para o processo de revisão. Artigos completos de resumos elegíveis foram recuperados e avaliados pelos critérios de inclusão e se respondia à pergunta de pesquisa.

As referências formatadas do Sistema de Informação de Pesquisa (RIS) foram exportadas das bases de dados, onde os estudos foram automaticamente selecionados com base nos critérios de inclusão e depois importadas para o Mendeley. Os estudos importados no Mendeley foram acessados com base no título e nos resumos. Após discussão, os pesquisadores concordaram que 9 estudos deveriam ser selecionados para compor a revisão. Os estudos foram organizados de acordo com o método utilizado na avaliação da dispneia, ao uso de cargas resistivas, ao desfecho e

aos resultados e conclusões obtidos de acordo com os dados de maior relevância para esta, como: autores, ano de publicação, tipo de estudo e amostragem (Tabela 2). O fluxograma do PRISMA (Figura 1) exibe o processo de busca e inclusão para a revisão sistemática.

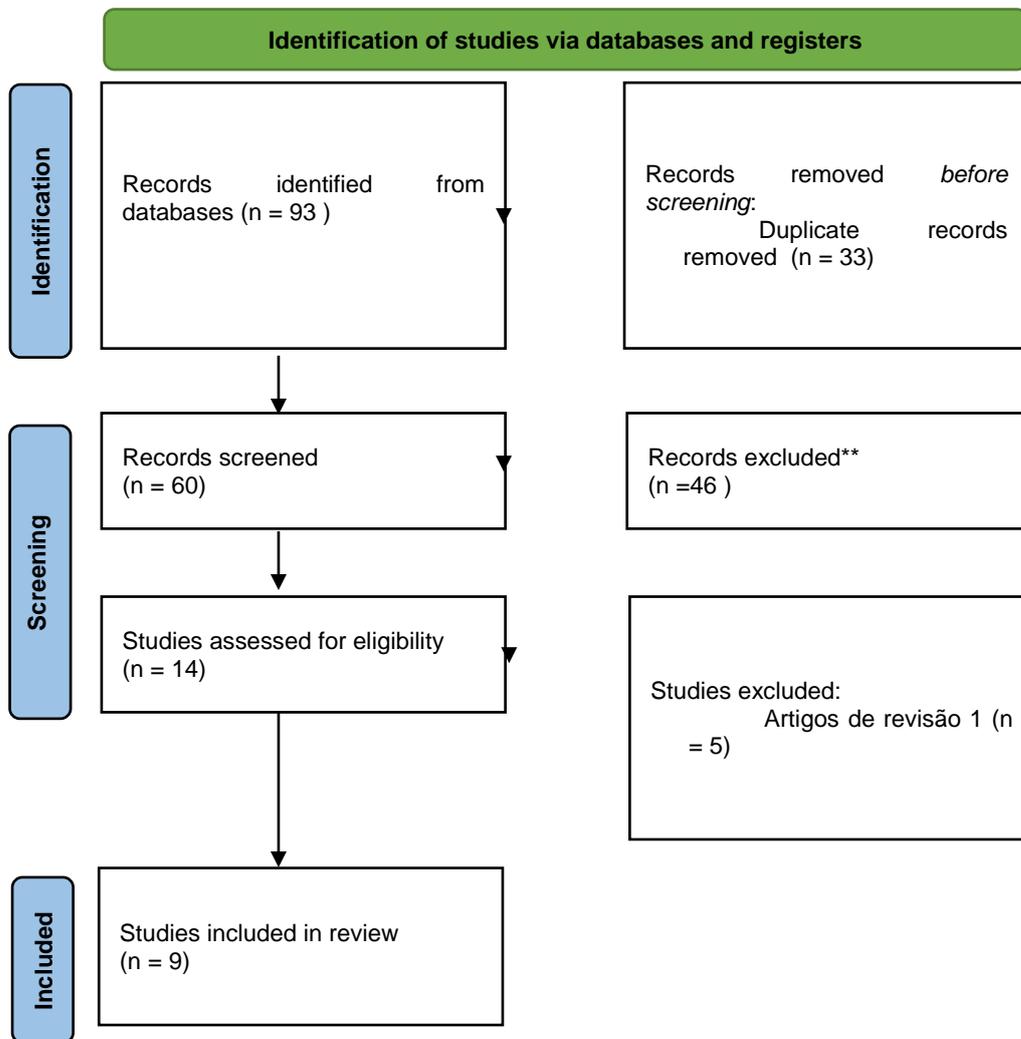


Figura 1: Fluxograma PRISMA

### 3.3 Teste de dispneia com cargas resistivas

O teste de dispneia com cargas resistivas é um método utilizado para avaliar a tolerância ao exercício e a sensação de falta de ar em pacientes com doenças respiratórias. Durante o teste, o paciente é conectado a um dispositivo

que impõe uma carga resistiva ao fluxo de ar durante a respiração. Esse dispositivo pode ser um aparelho de resistência inspiratória ou expiratória, dependendo do objetivo do teste.

O paciente realiza uma série de respirações através do dispositivo, enquanto são registrados parâmetros como a taxa de fluxo de ar, a pressão respiratória, a frequência respiratória e a oxigenação sanguínea. Ao longo do teste, a carga resistiva é ajustada para aumentar gradualmente a dificuldade respiratória.

Durante o teste, o paciente é solicitado a relatar sua sensação de falta de ar ou dispneia usando escalas de avaliação subjetiva, como a Escala de Borg. Essas escalas permitem ao paciente classificar sua percepção de esforço respiratório ou desconforto.

## 4. Resultados e Discussão

Os resultados e discussões da presente dissertação serão apresentados por meio da estrutura de um artigo científico “**A percepção da dispneia em pacientes asmáticos através de sistema de cargas resistivas respiratórias**”.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo conclui que a percepção de dispneia pode estar reduzida em alguns pacientes asmáticos, em geral associada a outros componentes, como aumento do nível de opioides e quimiossensibilidade reduzida à hipóxia. Porém em um contexto geral, a dispneia é percebida de forma semelhante entre asmáticos e indivíduos normais.

Ainda, a dispneia é uma das principais queixas dos pacientes com asma e pode afetar significativamente a qualidade de vida. A avaliação da percepção de dispneia em pacientes asmáticos é importante para a avaliação da gravidade da doença e para o ajuste do tratamento. A escala modificada de Borg é uma ferramenta útil para avaliar a percepção de dispneia em pacientes asmáticos durante testes de função pulmonar.

Além disso, o tratamento da asma deve ser individualizado e baseado na gravidade da doença, bem como na resposta do paciente ao tratamento. O uso de medicamentos broncodilatadores e anti-inflamatórios pode ser eficaz no controle dos sintomas de dispneia em pacientes com asma.

Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde estejam familiarizados com a avaliação e o tratamento da dispneia em pacientes com asma, a fim de melhorar a qualidade de vida desses pacientes e reduzir a morbidade e mortalidade associadas à doença.

### REFERÊNCIAS

1. Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=multidimensional+dyspnea+profile+an+intrument+for+clinical+an+laboratory+research>
2. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132006001100002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132006001100002)
3. Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban community: a 30-year follow-up. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=respiratory+symptom+as+predictors+of+all-cause+mortality+in+an+urban+community>

4. Ziegler B, Fernandes AK, Sanches PRS, Konzen GL, Dalcin PTR. Variabilidade de percepção da dispneia medida através de um sistema de cargas resistivas inspiratórias em indivíduos saudáveis. *J Bras Pneumol* 2015; 41(2): 143-150.
5. Ebihara S, Niu K, Ebihara T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori-Matsuda K, et al. Impact of blunted perception of dyspnea on medical care use and expenditure, and mortality in elderly people. *Front Physiol* 2012; 3: 238.
6. Má percepção da limitação aos fluxos aéreos em pacientes com asma moderada a grave. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v27n4/9192.pdf>
7. Relation of the perception of airway obstruction to the severity of asthma. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10343625>
8. Poor perception of dyspnea following methacholine challenge test in patients with asthma. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=poor+perception+of+dyspnea+following+methacholine+challenge+test+in+patients+with+asthma>
9. A percepção do controle dos sintomas em pacientes asmáticos. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132007000600005](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132007000600005)
10. Fernandes AK, Ziegler B, Konzen GL, Sanches PRS, Muller AF, Pereira RR, Dalcin PTR. Repeatability of the Evaluation of Perception of Dyspnea in Normal Subjects Assessed Through Inspiratory Resistive Loads. *Open Respir Med J* 2014: 41-47.
11. Burdon JG, Killian KJ, Campbel EJ. Effect of ventilatory drive on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Apl Physiol* 1982; 53(4): 901-907
12. Ziegler B, Fernandes AK, Sanches PRS, Silva Jr DP, Thome PRO, Dalcin PTR. Percepção da dispneia em pacientes com fibrose cística. *Bras J Med Res* 2013; 46(10): 897-903
13. Burki NK, Mitchell K, Chaudhary BA, Zechman FW: The ability of asthmatics to detect added resistive loads. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:71-75
14. Gottfried. S.B.; Altose. M.D.; Kelson, S.G.; Fogarty. C.M.; Cherniack, N.S.: The perception of changes in airflow resistance in normal subjects and patients with chronic airways obstruction. *Chest* 73 : 286-288(1978)
15. Kelsen, S.G.; Prestel, T.F.; Cherniack. N.S.; Chester, E.H.; Deal, E.C.: Comparison of the respiratory responses to external resistive loading and bronchoconstriction. *J. clin. Invest.* 67: 1761-1768(1981).
16. Chapman KR, Rebuck AS. Inspiratory and expiratory resistive loading as a model of dyspnea in asthma. *Respiration* 1983;44(6):425-32. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/194580>
17. Bonnel AM, Mathiot MJ, Grimaud C: Inspiratory and expiratory resistive load detection in normal and asthmatic subjects. *Respiration* 1985;48:12-23.
18. Montserrat JM, Picado C, Lloberas P, Serra J, Lucngo M, Agusti-Vidal A: Ability of asthmatics with and without respiratory arrest to detect added resistive loads. *J Asthma* 1988;25:131— 135

19. Kikuchi, Y., Okabe, S., Tamura, G., Hida, W., Homma, M., Shirato, K., and Takishima, T (1994). Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *New Engl. J. Med.* 330: 1329-1334. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199405123301901>
20. Isenberg S, Lehrer P, Hochron S. Defensiveness and perception of external inspiratory resistive loads in asthma. *J Behav Med* 1997; 20(5):461-72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9415856>
21. Turcotte H, Tahan M, Leblanc P, Boulet LP. Perception of acute or progressive resistive loads in normal and asthmatic subjects. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 1993, 60(4), 203-211.
22. Maia LA, Fioravanti DC, Rodrigues-Machado MG, Marinho LS, Freitas CG, Menezes SL Jr. Rudolph valve in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* 2020;46(3):e20190211.
23. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, et al. Perception of dyspnea during resistive breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respiration.* 2008;75(1):39-45. doi:10.1159/000108301
24. Chonan, T., & Mulholland, M. (2015). Perception of breathlessness during exercise in patients with respiratory disease. *Frontiers in Physiology*, 6, 195. doi: 10.3389/fphys.2015.00195
25. Gandevia, S. C. (2016). Perception of motor command by the senses that report body position and movement. *Journal of Physiology*, 594(22), 6567-6582. doi: 10.1113/JP271891
26. Guz, A. (2010). Perception of respiratory sensation. *Handbook of Physiology, The Respiratory System, Mechanics of Breathing*, 1, 139-164. doi: 10.1002/cphy.cp030103
27. O'Donnell, D. E., Laveneziana, P., & Webb, K. A. (2017). Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(3), 282-292. doi: 10.1164/rccm.201603-0530PP
28. Parshall, M. B., Schwartzstein, R. M., Adams, L., Banzett, R. B., Manning, H. L., Bourbeau, J., Calverley, P. M., Giff, A. G., Harver, A., Lareau, S. C., Mahler, D. A., Meek, P. M., O'Donnell, D. E. (2012). An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(4), 435-452. doi: 10.1164/rccm.201111-2042ST
29. Barros RV, Barbosa ALG, Ferreira LCS, et al. Comparação da percepção de dispneia em pacientes asmáticos usando a Válvula de Rudolph e a Válvula Otis-McKerrow modificada. *J Bras Pneumol.* 2018;44(6):477-483



## 5. Considerações Finais

Os resultados dos estudos incluídos nessa revisão sistemática sugerem que a percepção da dispneia em pacientes asmáticos pode ser reduzida em alguns casos, principalmente em pacientes com asma grave ou quase fatal. Essa redução na percepção da dispneia pode estar associada a uma diminuição da quimiossensibilidade à hipóxia, bem como a um alto nível de opióides no organismo desses pacientes, como apontado por Isenberg e Burki.

No entanto, é importante destacar que essa redução na percepção da dispneia não é uma característica comum a todos os pacientes asmáticos. Na verdade, os estudos incluídos nessa revisão sugerem que, em geral, a percepção da dispneia em pacientes asmáticos é semelhante à de indivíduos normais. Além disso, é importante lembrar que a percepção da dispneia pode ser influenciada por diversos fatores, como o método utilizado para avaliá-la, a gravidade da asma e a quantidade de carga imposta na avaliação.

Portanto, embora seja possível que alguns pacientes asmáticos apresentem uma redução na percepção da dispneia, essa não é uma característica geral da doença.

É crucial que os médicos estejam cientes dessas possíveis limitações na percepção da dispneia em pacientes asmáticos e que considerem outros sinais e sintomas clínicos, juntamente com os resultados dos testes de função pulmonar e outros exames diagnósticos, para avaliar adequadamente a gravidade da doença e prescrever um tratamento apropriado. Faz-se necessário levar em consideração as limitações de cada estudo e a heterogeneidade dos resultados antes de extrapolar as conclusões para a prática clínica.

Por fim, mais estudos são necessários para investigar os mecanismos subjacentes à percepção reduzida da dispneia em pacientes asmáticos e como isso pode afetar a avaliação clínica e o tratamento da doença. Além disso, novas pesquisas podem avaliar outras modalidades de avaliação da percepção da dispneia em pacientes asmáticos para obter uma compreensão mais completa da percepção da dispneia nessa população de pacientes.

## Referências

1. GINA - Global Initiative for Asthma. (2021). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Recuperado de <http://ginasthma.org>. Acesso em: 02 mar. 2022. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
2. Banzett RB, O'Donnell CR, Guilfoyle TE, Parshall MB, Schwartzstein RM, Meek PM, Gracely RH, Lansing RW. Multidimensional Dyspnea Profile: an instrument for clinical and laboratory research. *Eur Respir J*. 2015 Jun;45(6):1681-91. doi: 10.1183/09031936.00128814.
3. Guimarães, MAP., & Fonseca, M. de A. (2014). Sintomas asmáticos e fatores associados em crianças escolares. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 38(4), 821-836.
4. Antunes AA. Determinação de citocinas da via TH17 e da atividade imunomoduladora de novos derivados tiazolidínicos em PBMCs de crianças asmáticas. [Determining TH17 cytokines and the immunomodulatory activity of new thiazolidine derivatives in PBMCs of asthmatic children]. [dissertação de doutorado] Recife: Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal de Pernambuco; 2013.
5. Gronseth, R et al., 2014. Predictors of dyspnoea prevalence: results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2014 Jun;43(6):1610-20. doi: 10.1183/09031936.00036813. Epub 2013 Oct 31
6. SBPT. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/>. Acesso em: 20 mar. 2022.
7. Ebihara, S., Niu, K., Ebihara, T., Kuriyama, S., Hozawa, A., Ohmori-Matsuda, K., ... & Matsuo, Y. (2012). Impact of blunted perception of dyspnea on medical care use and expenditure, and mortality in elderly people. *Frontiers in Physiology*, 3, article 238, 1-8.
8. Burdon JG, Killian KJ, Campbell EJ. Effect of ventilatory drive on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982 Oct;53(4):901-7. doi: 10.1152/jappl.1982.53.4.901.
9. Cavallazzi TG de L, Cavallazzi Rodrigo S, Tatiana de Medeiros Colletti Cavalcante, Ana Rita de Cássia Bettencourt, Solange Diccini. Avaliação do uso da Escala Modificada de Borg na crise asmática. [Evaluation of the use of the Modified Borg Scale during asthma exacerbations]. *Acta Paul Enferm*. 2005 Jan-Mar;18(1):39-45. doi: 10.1590/s0103-21002005000100007.
10. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(19):1329-1334.

11. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Junior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34(10):756-763.
12. Taguchi O, Kikuchi Y, Hida W, Iwase N, Satoh M, Chonan T, et al. Effects of bronchoconstriction and external resistive loading on the sensation of dyspnea. *J Appl Physiol*. 1991;71:2183-90.
13. Okabe S, Chonan T, Hida W, Satoh M, Kikuchi Y, Takishima T. Role of chemical drive in recruiting upper airway and inspiratory intercostal muscles in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:190-5.
14. Carvalho-Pinto MMMPRM de, Rubin JEDCAS, Cardoso ACNAP, Fernandes AACALG, Vianna DCBEORGCJJA, Ballini CLGFLS, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – 2020. *J Bras Pneumol*. 2020;46(1S):1-46.
15. Souza-Machado A, Cavalcanti MN, Cruz AA. Má percepção da limitação aos fluxos aéreos em pacientes com asma moderada a grave. *J Pneumol*. 2001;27(4):185-92.
16. Bijl-Hofland ID, Cloosterman SGM, Folgering HTM, Akkermans RP, Van Schayck CP. Relation of the perception of airway obstruction to the severity of asthma. *Thorax*. 1999;54(1):15–9.
17. Ponte EV, Petroni J, Ramos DCB, Pimentel L, Freitas DN, Cruz AA. [Perception of asthma control in asthma patients]. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Mar 31];33(6):635–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18200362>
18. Canessa PA, Cinti C, Bancalari L, Lavecchia MA, Capecchi V. Perception of methacholine-induced airway obstruction in asthmatics. *Monaldi Arch chest Dis = Arch Monaldi per le Mal del torace*. 2000 Oct;55(5):365–70.
19. Sofaer N, Strech D. The need for systematic reviews of reasons. *Bioethics*. 2012;26(6):315–28.
20. Bochner BS, Udem BJ, Lichtenstein LM. Immunological aspects of allergic asthma. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:295-335. doi: 10.1146/annurev.iy.12.040194.001455.
21. Rabahi MF. Epidemiologia da DPOC: enfrentando desafio. *Pulmão*. 2013;22(2):4-8.
22. Cardoso TA, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):163-168. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000352>
23. Ministério da Saúde – DATASUS. Disponível em: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br). Acesso em: 25 fev. 2021.
24. IFF/Fiocruz. (2021). Asma: o que você precisa saber. Recuperado de <http://www.iff.fiocruz.br/index.php/8-noticias/760-asma2021>. Acesso em: 25 fev. 2022.
25. ATS Statement Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102. PMID: 12091180.

26. Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST et al. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 1;171(3):224-30. doi: 10.1164/rccm.200406-754OC.
27. Martin RJ, Szefer SJ, King TS et al. The Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy (PRICE) trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(1):73-80.
28. Ortega VE, Genese F. Asma. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-pulmonares/asma-e-doenças-relacionadas/asma>. Acesso em: 21 mar. 2022.
29. Mahler DA, Harver A. Do you speak the language of dyspnea? *Chest*. 2000;117(4):928-9.
30. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American thoracic society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(4):435-452.
31. Ziegler B, Fernandes AK, Sanches PRS, Konzen GL, Dalcin PTR. Variabilidade de percepção da dispneia medida através de um sistema de cargas resistivas inspiratórias em indivíduos saudáveis. *J Bras Pneumol*. 2015;41(2):143-50.
32. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):321-40.
33. Ekman I, Boman K, Olofsson M, Aires N, Swedberg K. Gender makes a difference in the description of dyspnoea in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2005;4(2):117-21.
34. Frostad, A., Søyseth, V., Andersen, A., & Gulsvik, A. (2006). Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban community: a 30-year follow-up. *Journal of Internal Medicine*, 259(5), 520-529.
35. Fernandes, AK. (2010). Repetibilidade da avaliação do grau de dispneia através de um sistema de cargas resistivas inspiratória em indivíduos normais. (Dissertação de Mestrado). Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
36. Machado AS, Cavalcanti MN, Cruz AA. Má percepção da limitação aos fluxos aéreos em pacientes com asma moderada a grave. *Jornal de Pneumologia*. 2001;27(4):185-192.
37. Horvat, JC., Starkey, MR., Kim, RY., et al. (2010). Early-life chlamydial lung infection enhances allergic airways disease through age-dependent differences in immunopathology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(3), 617-625.
38. Sin, D.D., R.L. Jones, and S.F. Man, Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med*, 2002. 162(13): p. 1477-81.

39. Burki NK, Mitchell K, Chaudhary BA, Zechman FW: The ability of asthmatics to detect added resistive loads. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:71-75
40. Lurie A, Golan Y, Feyerabend C, Hakim F, Zaninovich N, Tal A, et al. Patients' perception of asthma severity. *Respir Med*. 2007;101(10):2145-52.
41. Tomasini, KS. Percepção da dispneia em pacientes com obesidade mórbida candidatos a cirurgia bariátrica. UFRGS, 2015.
- 42.
43. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
44. Spector S. Omalizumab: efficacy in allergic disease. *Panminerva Medica*. 2004;46(2):141-148.
45. Von Leupoldt A, Dahme B. Differentiation between the sensory and affective dimension of dyspnea during resistive load breathing in normal subjects. *Chest*. 2005;128(5):3345–9. doi:10.1378/chest.128.5.3345.
46. Eckert DJ, Catcheside PG, McEvoy RD, Campbell AJ. Undiagnosed obstructive sleep apnea is independently associated with reductions in quality of life in middle-aged, but not elderly men of a population cohort. *Sleep Breath*. 2005 Dec;9(4):173–80. doi:10.1007/s11325-005-0024-y.
47. Eckert DJ, Catcheside PG, Smith J, et al. Evaluation of a single-channel nasal pressure device to assess obstructive sleep apnea risk in laboratory and home environments. *J Clin Sleep Med*. 2004 Nov 15;1(4):386–92. PMID: 17566178.
48. Rubinfeld AR, Pain MC. Perception of asthma. *Lancet*. 1976;1(7965):882-4.
49. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med*. 1994;330(19):1329-34.
50. Martinez-Moragon E, Plaza V, Torres I, Rosado I, Urrutia I, Barbe F, Casan P. [Evolution over time in over perceivers of dyspnea in asthma]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(3):120-4.
51. Biblioteca Virtual em Saúde. Ministério da Saúde. [Virtual Health Library. Ministry of Health]. Available from: <https://bvsmis.saude.gov.br/>. Accessed March 2, 2022.
52. Diniz JMT. Representações sociais, culturais, afetivas e lúdicas da asma para crianças asmáticas e seus cuidadores. [Social, cultural, affective and playful representations of asthma for asthmatic children and their caregivers]. [dissertação de mestrado] Recife: Centro de Ciência da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco; 2014.
53. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. [Brazilian guidelines for asthma management]. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 7:S447-74. doi: 10.1590/s1806-371320060013
54. Do Carmo, AIC. (2010). Asma Brônquica: uma revisão. *Uningá Review*, 4(5), 12-21.

55. Gass, R. (2017). Investigação dos efeitos de dois níveis de pressão expiratória positiva nas vias aéreas sobre a dispneia, hiperinsufla o pulmonar e tolerância ao exercício em portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Cr nica. (Disserta o de Mestrado). Pós-Gradua o em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
56. Gr nseth, R., Vollmer, WM., Hardie, JA., et al. (2014). Predictors of dyspnoea prevalence: results from the BOLD study. *European Respiratory Journal*, 43, 1610–1620.
57. Holgate, ST. (2008). Pathogenesis of asthma. *Clinical and Experimental Immunology*, 38(6), 872-97.
58. Todo-Bom A, Pinto AM. Fisiopatologia da asma grave. *Rev Port Imunoalergol*. 2006;14(Suppl 2):43-8.
59. Trauthman SC, Biudes MFerro, Mello AF de. Métodos de avalia o da adesão farmacoterapêutica adotados no Brasil. *Infarma*. 2014;26(4):12-26.
60. Vieira AA, Santoro IL, Dracoulakis S, Caetano LB, Fernandes ALG. Ansiedade e depressão em pacientes com asma: impacto no controle da asma. *J Bras Pneumol*. 2011;37(1):13-8.
61. WHO. Asthma [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2022 Mar 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>
62. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):321-40.
63. Eckert DJ, Catcheside PG, Smith J, George KE, Matheson MC, Mcevoy RD. Hypoxia suppresses symptom perception in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(11):1224-30.
64. Nannini, L.J., et al., Breath-holding test in subjects with near-fatal asthma. A new index for dyspnea perception. *Respir Med*, 2007. 101(2): p. 246-53.
65. Magadle, R., N. Berar-Yanay, and P. Weiner, The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest*, 2002. 121(2): p. 329-33.
66. Thomson, C.C., S. Clark, and C.A. Camargo, Jr., Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department. *Chest*, 2003. 124(3): p. 795-802.
67. Schachter, L.M., et al., Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*, 2001. 56(1): p. 4-8.
68. Skobeloff, E.M., et al., The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA*, 1992. 268(24): p. 3437-40.
69. Weiner, P., et al., Influence of gender and inspiratory muscle training on the perception of dyspnea in patients with asthma. *Chest*, 2002. 122(1): p. 197-201.

## ANEXO 1

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71