

Índice

Resumo-----	2
Abstract-----	3
Introdução-----	4
Epidemiologia-----	6
Fisiopatologia-----	11
Diagnóstico-----	19
História Clínica-----	20
Testes de estimulação-----	23
Tratamento-----	34
Terapêutica não farmacológica-----	35
Terapêutica farmacológica-----	39
Terapêuticas emergentes e de futuro-----	46
<i>Doping</i> -----	47
Conclusão-----	48
Bibliografia-----	50

Resumo

A asma de esforço é uma patologia muito frequente e cuja prevalência e incidência têm vindo a aumentar. A população jovem e, em particular, os atletas, são quem mais sofre com esta patologia, estimando-se que até 70% dos atletas de alta competição de desportos de Inverno sejam afectados. Estudos têm demonstrado que a prevalência desta patologia não é uniforme nas várias modalidades desportivas.

A AIE é caracterizada por crises de dispneia, tosse e ruídos adventícios com início 3-5 min após o exercício, picos de 5-10 min e resolução espontânea em 30 a 45 min. Estas crises têm tradução na espirometria com diminuição da função respiratória com queda do FEV1.

Na base desta patologia está a broncoespasmo induzido pelo esforço. Muito se tem debatido e têm sido propostos vários mecanismos fisiopatológicos para explicar este fenómeno mas, os vários estudos realizados não têm permitido tirar conclusões claras, pelo que estes mecanismos são ainda desconhecidos. No entanto, duas teorias principais são propostas: a teoria hiperosmolar e a teoria do reaquecimento das vias aéreas.

Pelo impacto que esta patologia tem na qualidade de vida das pessoas e pelo aumento progressivo dos índices de morbilidade e mortalidade associados, torna-se extremamente importante um diagnóstico correcto e terapêutica adequada.

São objectivos deste trabalho, através de uma revisão bibliográfica e de artigos procurar determinar a incidência e prevalência desta patologia, conhecer melhor os factores e mecanismos fisiopatológicos que estão na base do processo de broncoconstrição induzido pelo esforço e, finalmente quais os meios de diagnóstico e tratamento disponíveis e o que se pode fazer para prevenir.

Palavras-chave: Asma induzida pelo esforço; Broncospasmo induzido pelo esforço; exercício; Prova de esforço; terapêutica farmacológica; função pulmonar

Abstract

Exercise-induced Asthma (EIA) is a quite common condition whose prevalence and incidence have been increasing over time. Young people, especially athletes, are those who most suffer from this condition and it is estimated that up to 70% of elite winter-sports athletes are actually estimated to be prone to being affected, although studies have shown that the prevalence of this condition varies greatly from sport to sport.

EIA is characterised by crises of dyspnea, coughing and wheezing, which occur about 3-5 minutes after physical exercise, reaching peaks of 5-10 minutes and coming to a spontaneous end after 30-45 minutes. Spirometry shows a diminished pulmonary function with a decrease in FEV1.

Exercise-induced Bronchospasm is the core of this pathology. This phenomenon has been widely discussed and several physiological mechanisms have been put forward in order to explain it. Notwithstanding, the studies that have been carried out have been inconclusive, and, therefore these mechanisms remain unknown. However, two main theories have been proposed: the hyposmolar theory and the airways re-warming theory.

Due to the impact that this condition has on people's welfare and quality of life, and to the significant increase in both morbidity and mortality levels, it is of the utmost importance to make a correct diagnosis, as well as give adequate treatment.

Through bibliographic and article revision, this work seeks to achieve several primary goals: to determine the incidence and prevalence of this condition; to understand how the

physiological factors and mechanisms behind exercise-induced bronchospasm function; summarize the means of diagnosis and treatment currently available to counter EIA and to make suggestions for prevention.

Keywords: Exercise-induced asthma; Exercise-induced bronchospasm; exercise; exercise challenge; pharmacotherapy; pulmonary function

Introdução

A asma induzida pelo esforço (EIA) pode ser definida como um síndrome caracterizado por tosse e/ou sibilos, “sensação de aperto torácico” e dor que surgem associados a um período de 5 a 8 minutos de exercício contínuo e extenuante, sobretudo em indivíduos asmáticos e que traduz uma obstrução transitória das vias aéreas que é reversível com a inalação de B2-agonistas. Tipicamente, estes sintomas têm início 3 a 5 minutos após o *terminus* do exercício, com picos de 5 a 10 minutos e que resolvem, a maioria das vezes, de forma espontânea em 30 a 45 minutos. Quando o estreitamento das vias aéreas ocorre apenas com o exercício, este fenómeno é melhor descrito como broncospasmo induzido pelo exercício (BIE). Este termo é auto-explanatório e é utilizado, frequentemente neste trabalho e pode ser definido, de forma convencional, como uma queda de 10% ou superior da função pulmonar, utilizando, preferencialmente, os valores do FEV1, em relação aos valores registados antes do exercício (43, 12, 48, 49).

É reconhecido desde o século I que o exercício pode precipitar uma crise de asma. O termo “asma induzida pelo esforço” tornou-se popular nos anos 60 e 70. O aparecimento de sintomas com o exercício (EIA) é, geralmente visto, como medida de controlo ou

manifestação de asma crónica e não como uma entidade distinta, embora esta seja uma situação controversa (21, 43).

Alguns autores sugerem que a EIA observada em indivíduos com asma crónica é substancialmente diferente da EIA observada em atletas que, de outra forma, não teriam asma já que (1) uma grande percentagem de pacientes com asma experencia uma queda no broncospasmo induzido pelo exercício (BIE) quando tratados com corticosteroides enquanto que a mesma resposta pode não ser observada em atletas; (2) estudos demonstram que 80 a 90% dos pacientes asmáticos com um teste de estimulação com metacolina positivo experienciam BIE enquanto que Holzer e colaboradores (5) demonstraram que apenas 9 de 42 atletas com queixas respiratórias apresentavam um teste de estimulação com metacolina positivo; e (3) a inflamação na asma está, frequentemente, associada a eosinofilia, enquanto que o BIE isolado em atletas de alta competição parece estar mais associada a inflamação mediada por neutrófilos ou mista (43, 9). Esta posição é bastante controversa e tem gerado discussão na comunidade científica não se tendo, ainda obtido um consenso.

O exercício é o desencadeante mais frequente do broncospasmo em 50-90% dos indivíduos com asma conhecida, em 40 a 50% dos indivíduos com rinite alérgica e em pelo menos 10% da população em geral sem história de asma ou atopia conhecida (3). O broncospasmo induzido pelo exercício é, muitas vezes, o primeiro sinal de asma subjacente e o último complexo sintomático a desaparecer. A EIA é uma situação, muitas vezes, subdiagnosticada e por isso subtratada (43, 48, 49, 3) já que os atletas frequentemente ocultam os sintomas negando e recusando-se a aceitar que possam estar doentes. No entanto, não podemos esquecer, também, que mesmo os casos de asma nos quais o exercício parece ser o único desencadeante da obstrução brônquica (EIA pura), podem ser manifestações de inflamação crónica das vias aéreas (21, 43)

Crítérios objectivos, nomeadamente a realização de testes de estimulação de exercício, são essenciais para o estabelecimento de um diagnóstico, uma vez que, quer o questionário, quer a história clínica são frequentemente dbios (42). Becker e col (109) documentaram 61 mortes, durante um período de 7 anos, associadas a asma durante actividades desportivas. 81% dessas mortes ocorreram em indivíduos com menos de 21 anos de idade, e 57% em atletas de alta competição com asma mal controlada.  de realçar, no entanto, que 10% mortes ocorreram em indivíduos sem história conhecida de asma ou de atopia. Embora as mortes não sejam sempre possíveis de prevenir, um diagnóstico e intervenção precoces nos casos de EIB são essenciais para que os prestadores de cuidados de saúde, treinadores e outras pessoas responsáveis pelos atletas sejam conhecedores da forma de apresentação, diagnóstico e tratamento dos atletas. Este trabalho de revisão pretende dar uma abordagem global sobre a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da EIA.

Epidemiologia

A prevalência de AIE não foi ainda muito bem descrita, variando de aproximadamente 5 a 20% na população em geral, cerca de 30 a 70% nos atletas de alta competição de desportos de Inverno e atletas que participam em desportos de resistência no Verão e até 90% em indivíduos com asma persistente (1,2,3,4,5). Pelo exposto, pode-se verificar que quase todos os indivíduos com asma crónica vão ser afectados por exacerbações de asma com determinada actividade física, apesar de alguns estudos sugerirem uma prevalência de AIE nesta população de 50-90% (1,3).

Em indivíduos com asma intermitente, a AIE pode ser a única manifestação de asma. Contudo, a maior parte dos indivíduos com asma e AIE têm uma inflamação de base

causando asma persistente que necessita de medicação diária com terapêuticas anti-inflamatórias. Num estudo recente efectuado a nível global, foram analisados mais de 10000 pacientes com asma que estavam a tomar medicação ou que tinham tido sintomas durante o último ano (70), sintomas de AIE forma reportados em cerca de 33 a 50% desses pacientes.

É importante realçar que a prevalência de AIE numa população depende do tipo de população em causa (Ex: atletas de alta competição vs atletas ocasionais), o método utilizado para detectar e diagnosticar AIE (teste da passadeira vs teste de exercício no local específico no qual os doentes participam) e da intensidade e duração do exercício, bem como da humidade e da temperatura do ar inspirado (1).

Por outro lado, a prevalência de AIE na população pode variar consoante tenha sido utilizado o ergómetro, a passadeira ou a corrida como meio de teste de estimulação (prova de esforço) e consoante tenha sido utilizado um teste de substituição indirecto (ex: hiperventilação voluntária eucapnica (HVE), AMP, solução salina hipertónica ou teste de manitol) ou um teste de prevenção directo (histamina ou metacolina) para sugerir o diagnóstico de AIE. Além disso, os critérios utilizados para definir a função pulmonar desempenham um papel importante na determinação da positividade de um teste de estimulação de exercício (3).

Vários autores estudaram atletas olímpicos e outros atletas de alta competição.

Os índices de prevalência do broncospasma associado ao exercício (BIE) varia entre os 11 e os 50% (3). Wilber e col (8) utilizaram um teste específico de exercício para atletas de desportos de Inverno e revelaram que 18 a 26% dos atletas olímpicos de desportos de Inverno e 50% dos esquiadores de fundo tinham BIE, com uma incidência global de 23%. Dos 50 atletas de alta competição de desportos de Verão estudados, Holzer e col (9) descobriram que 50% tinham BIE. Mannix e col (10) estudaram 124 patinadores no gelo de alta competição e

testaram-nos na pista de gelo durante as suas sessões de treino habituais. Nos resultados obtidos, 35% dos atletas apresentavam uma queda significativa dos valores do FEV1 pós exercício em relação aos valores basais pré-exercício e poucos dos que demonstraram a presença de AIE durante o programa de treino estavam conscientes da magnitude do seu problema respiratório e do potencial que este tem de afectar a sua performance no gelo durante os treinos ou competição.

Voy e col (6) revelaram que cerca de 11% dos atletas que participaram na equipa dos EUA dos Jogos Olímpicos de 1984 tinham EIA. Weiler e col (7) revelou que 17% dos atletas que integraram a equipa dos EUA nos Jogos Olímpicos de 1996 tinham história de asma, usavam medicação para a asma ou ambos, sendo que esta prevalência aumentou para 28% quando os atletas que autoreportavam sintomas asma-like foram incluídos na análise. Em 1998 nos Jogos Olímpicos de Inverno de Nagato (17), a incidência global de AIE foi de 17%. Nos Jogos Olímpicos de Inverno de Salt Lake City em 2002, 14% dos esquiadores de fundo usavam B-agonistas para o tratamento de AIE. Rundell e Jenkinson (3) observaram que a prevalência global de AIE nos atletas de desportos de Inverno era de 33%, prevalência essa que atingia os 50% nos esquiadores de fundo.

Muitos destes estudos realizados em atletas foram baseados em questionários, história clínica e uso de medicação. No entanto alguns investigadores foram mais detalhados na sua avaliação, tendo realizado espirometrias antes e depois de um teste de exercício específico (tendo em conta as modalidades dos atletas). A razão pela qual foi realizado este tipo de teste ao invés de um teste de passadeira, ergómetro ou outro foi porque atletas de alta competição podem não evidenciar AIE quando sujeitos a um teste de exercício padrão mas podem evidenciar anomalias se forem submetidos a um teste “de campo” na sua modalidade desportiva.

De realçar que a AIE é mais prevalente nos desportos aeróbios de alta intensidade, particularmente naqueles em que existe maior exposição ao ar frio nomeadamente no hóquei no gelo e nos esquiadores de fundo, e menos prevalente em desportos menos exigentes do ponto de vista físico como os desportos de raquetes (ténis, etc) ou basebol.

Apesar dos numerosos estudos que investigaram a prevalência de BIE em atletas, muitos ou incluíram os pacientes asmáticos à partida na análise dos dados ou não indicaram a prevalência dos que eram asmáticos antes do desenvolvimento do estudo, o que torna ainda mais difícil uma estimativa precisa da prevalência de BIE em atletas não asmáticos.

Poucos estudos investigaram a prevalência de AIE em grupos de atletas sem história conhecida de asma ou BIE. Rupp e col (11) avaliaram 230 atletas do liceu e universitários e, depois de excluírem aqueles com BIE conhecida, descobriram que 29% tinham uma queda no FEV1 após exercício superior ou igual a 15%. Weiler e col (12) descobriram que 12% dos jogadores de futebol universitários da Universidade de Iowa admitiram uma história de asma, 19% tinham sintomas respiratórios pós exercício e 50% apresentavam evidência de hiperreactividade brônquica após broncoprovocação. Quando membros de um centro urbano de fitness foram estudados, Mannix e col (13) descobriram que 41 dos 212 indivíduos estudados (19%), nenhum dos quais tinha previamente um diagnóstico de asma, tinham BIE. Estes estudos sugerem que o BIE ocorre frequentemente em indivíduos que não são conhecidos por serem asmáticos e muito provavelmente este encontra-se subdiagnosticado clinicamente.

Por outro lado, a prevalência de AIE nos atletas pode estar ainda mais subapreciada uma vez que os indivíduos com asma e hiperreactividade das vias aéreas não se apercebem muito bem dos sintomas de broncospasmo. Os atletas, muitas vezes, experienciam uma falta de consciência dos sintomas que são sugestivos de BIE. Isto poderá estar relacionado com o

facto de serem, geralmente, indivíduos saudáveis e, por isso, a presença de problemas médicos significativos não é considerada. Muitas vezes estes atletas são vistos como estando em baixo de forma e sintomas vagos como desconforto torácico, dispneia e cansaço podem não ser interpretados como manifestação de AIE. Os próprios atletas não pensam que possam ter um problema físico. Para além disso, mesmo quando reconhecem que têm um problema médico, muitas vezes não querem admitir que esse problema existe ao pessoal de saúde (14).

Estudos em crianças em idade escolar que não eram atletas de alta competição mostraram que uma percentagem significativa destas crianças tinha AIE determinada por testes de função pulmonar antes e após exercício. Hallstrand (15) constatou que 9% das crianças em idade escolar tinham AIE e Rupp (16) constatou que 12% tinham AIE. Estes resultados mostraram que a AIE ocorria em muitas crianças que, de outra forma, não seriam reconhecidos como asmáticos.

Ainda a salientar que a AIE parece ser mais prevalente em indivíduos de raça negra residindo em áreas pobres o que pode traduzir alguma influência de factores genéticos e ambientais. Kukafka e col (17) estudaram 238 atletas, 92 EA, 140 AA, 5 hispânicos e 1 nativo americano com idades médias de 16 anos; 24 tinham história de asma tratada e verificaram que a prevalência de BIE nos restantes 214 atletas foi de 19/214 sendo que a proporção de AA (afro-americanos) afectados foi maior do que nos EA (“european americans”). No entanto, estes dados não são muito fiáveis na medida em que foram testados poucos indivíduos de raça branca residindo em áreas mais pobres e também porque o estudo foi restringido à cidade de Philadelphia.

Fisiopatologia

A asma crónica e a AIE são causadas, muito provavelmente, por mecanismos diferentes. A fisiopatologia da asma crónica é caracterizada por: inflamação da mucosa e submucosa brônquicas; hiperreactividade a vários estímulos inalados e estreitamento das vias aéreas. A fisiopatologia da AIE é, muito provavelmente, multifactorial e ainda não é completamente conhecida, sendo, provavelmente, causada pela hiperventilação induzida pelo exercício e as correspondentes alterações na fisiologia das vias aéreas (35, 36, 37). Actualmente existem duas teorias referentes à patogénese e fisiopatologia da AIE. Pelo consenso actual, pensa-se que os mecanismos que estão na base da AIE não são os mesmos que os responsáveis pela asma crónica persistente, na qual a inflamação das vias aéreas é o principal evento fisiopatológico subjacente. Na AIE, as duas teorias que foram propostas são a teoria hiperosmolar (18) a teoria do reaquecimento das vias aéreas (19).

Segundo a teoria hiperosmolar, a perda de água das vias aéreas ocorre durante a hiperventilação causada pelo exercício e que essa água provém do líquido superficial dos brônquios. Devido a essa perda de água, ocorre uma hipertonicidade e hiperosmolaridade no interior das células que revestem superficialmente as vias aéreas. Foi demonstrado que estes estímulos podem causar tosse e produção de muco (30). Pensa-se que esta situação esteja na base da libertação de mediadores responsáveis pela broncoconstrição. Estes mediadores incluem a histamina, prostaglandinas, leucotrienos e quimiocinas (36). Pelo exposto, tratamentos que bloqueiam a actividade destes mediadores são, logicamente, usados como terapias efectivas no controlo da AIE (38, 39). À medida que o exercício se torna mais intenso como acontece nos atletas de alta competição, o ar torna-se mais seco e mais frio e uma maior percentagem de água é derivada das regiões subfaríngeas o que requer um maior recrutamento

das pequenas vias aéreas resultando em broncospasmo ou BIE sem asma. Este recrutamento das pequenas vias aéreas serve como um processo de acondicionamento à medida que a frequência da ventilação se torna mais elevada, a duração do exercício mais longa e as vias aéreas mais secas. E isto determina a severidade do estreitamento das vias aéreas dos atletas asmáticos ou não (48, 49). Anderson e col (48, 49) sugeriram que a perda de água por via respiratória durante o exercício pode levar a uma hipertonicidade do fluido intersticial e que o efeito osmótico e não o de arrefecimento devido à água evaporada é o mais importante factor na determinação da AIE. Sugeriram ainda que a hipertonicidade do líquido intersticial das vias aéreas promove a libertação de mediadores pelos mastócitos. O edema da submucosa ocorre em resposta ao processo de desidratação. Este edema serve para exacerbar o estreitamento das vias aéreas secundário à contracção do músculo liso brônquico, gerando o BIE nos atletas de alta competição. Anderson e col (48, 49) descobriram que o ATP e a adenosina são reguladores significativos do líquido superficial das vias aéreas estando a libertação de adenosina associada à broncoconstrição. Se esta perda de água ocorrer em indivíduos que tenham asma crónica persistente e em que existe uma inflamação das vias aéreas subjacente, esta inflamação pode agravar o broncospasmo pós-exercício causado pela hiperosmolaridade induzida pelo exercício. Pensa-se que, em indivíduos saudáveis sem história prévia de asma, o BIE desenvolve-se, principalmente, por este mecanismo relacionado com a hiperventilação de ar seco durante o exercício.

A teoria do reaquecimento das vias aéreas diz que a hiperventilação causada pelo exercício leva a um arrefecimento das vias aéreas. Durante o exercício, são trocados grandes volumes de ar que, muitas vezes, estão a temperaturas inferiores à temperatura corporal. Estes grandes volumes de ar mais frio muitas vezes superam a capacidade das vias aéreas superiores de aquecer o ar de forma eficaz e, conseqüentemente, o ar frio vai atingir as vias aéreas distais. O arrefecimento das vias aéreas estimula os receptores colinérgicos, aumentando o

tónus e as secreções das vias aéreas. A inalação de ar frio resulta em vasoconstricção pulmonar. Após o *terminus* do exercício, ocorre um reaquecimento das vias aéreas causado pela dilatação dos pequenos vasos bronquiolares que se espalham em volta da árvore brônquica. O influxo de sangue quente para estes vasos torna-os congestionados, o que por sua vez desencadeia uma exsudação de fluido para a submucosa da parede das vias aéreas e a mediadores com a conseqüente broncoconstricção (21, 43). McFadden e col (37) demonstraram que a perda de calor respiratório durante o exercício, que causa arrefecimento das vias aéreas seguida de um rápido reaquecimento, pode actuar como estímulo para a AIE. O rápido reabastecimento de calor pelas vias aéreas pode causar asma através de uma hipirémia exagerada e edema brônquico. Kanazawa e col (23) revelaram que existe uma relação entre o aumento da permeabilidade vascular das vias aéreas e a severidade da AIE em indivíduos asmáticos. Estes dados sugerem que respostas vasculares nos capilares distais estão, muito provavelmente, envolvidas no desenvolvimento de AIE. No entanto Zeitoun e col (56), constataram que a AIE ocorreu quando foi inalado ar aquecido e seco, sugerindo que o arrefecimento das vias aéreas não seria o único responsável pela AIE.

Nenhuma destas teorias considera a inflamação como evento fisiopatológico subjacente à AIE. No entanto, vários investigadores documentaram que os atletas em actividade têm níveis aumentados de mediadores químicos bem como aumentos nos marcadores celulares de inflamação das vias aéreas (eosinófilos (40), neutrófilos (20, 41), e células epiteliais (42) e existe evidência que a inflamação pode estar envolvida em alguns pacientes com AIE e pode mesmo desempenhar um papel importante na patogénese de BIE em pacientes asmáticos. A asma resulta de uma cascata inflamatória crónica que, em última instância, leva a inflamação das vias aéreas, produção de muco, hipertrofia do musculo liso e broncospasmo (31). Foi demonstrada uma correlação significativa entre a severidade de BIE e o grau de eosinofilia no sangue periférico e também a inflamação eosinofílica na expectoração induzida em pacientes

asmáticos (32,33). Estes marcadores inflamatórios não estão consistentemente relacionados com a hiperreactividade brônquica e não respondem aos corticóides inalados como é característico da asma (41). Podem, por isso, representar indicadores não específicos de inflamação secundários somente ao exercício e podem melhorar com o encurtamento do exercício ou do treino nos atletas de alta competição (29).

Embora a inflamação seja um componente fundamental da asma e da AIE que ocorre em pacientes asmáticos, o papel desempenhado e o significado da inflamação na patogénese da AIE em indivíduos sem asma é incerto. O BIE que ocorre em atletas sem história de asma que têm uma função pulmonar basal normal pode ser um fenómeno diferente do broncospasmo que ocorre como manifestação de asma. Enquanto a relação entre a inflamação e a hiperreactividade das vias aéreas em indivíduos não asmáticos com BIE ainda não é bem conhecida, existe alguma evidência que sugere a presença de inflamação nas vias aéreas de indivíduos sem asma após o exercício ou teste de hiperventilação.

Sue-Chu (20) demonstrou a existência de elevação de algumas células inflamatórias nas vias aéreas de atletas com AIE; no entanto, nem todas as células inflamatórias associadas com asma crónica estavam elevadas. Karjalainen e col (21) estudaram 40 esquiadores de fundo de alta competição sem asma e procuraram evidência de inflamação das vias aéreas em biópsias brônquicas e também mediram a infiltração das células inflamatórias da mucosa para a membrana basal subepitelial. Os esquiadores tinham uma elevação dos linfócitos T, macrófagos e eosinófilos nas vias aéreas quando comparados com o grupo controlo. Tinham ainda um aumento de expressão de tenascina na membrana basal subepitelial que é um marcador de “airway remodeling”. Os autores concluíram que os esquiadores de fundo não só tinham sinais e sintomas de AIE após exercício, como também apresentavam evidência de inflamação crónica das vias aéreas que os autores relacionaram ser causada pelo exercício e hiperventilação constantes de ar frio. Larsson e col (34) revelaram que uma curta exposição

ao ar frio durante uma corrida induzia um aumento do número de granulócitos e macrófagos no lavado broncoalveolar de indivíduos saudáveis. Embora tenham sido identificadas células inflamatórias nas vias aéreas de indivíduos não asmáticos, ainda não é conhecido se estas desempenham algum papel directo no desenvolvimento de hiperreactividade das vias aéreas. Rundell e col (2) avaliaram atletas femininas de hóquei no gelo de alta competição para averiguar se o exercício contínuo, a longo prazo, em ambiente frio no ringue de gelo dos atletas poderia levar a anormalidades na função pulmonar de base e inflamação crónica das vias aéreas. Eles avaliaram jogadoras de hóquei no gelo que tinham sintomas de AIE e outras jogadoras que não apresentavam esses sintomas e efectuaram espirometrias antes e após o teste de exercício. Os autores constataram que as atletas que experienciavam sintomas de AIE tinham valores basais da função pulmonar mais baixos, o que sugere que o exercício prolongado no ambiente frio de um ringue de gelo pode levar a alterações inflamatórias crónicas semelhantes às observadas na asma crónica persistente. De notar ainda que os leucotrienos, sobretudo o leucotrieno E4 foram encontrados na urina de indivíduos durante o exercício (49) e que estes antagonizam o efeito relaxante das prostaglandinas E2 (48, 49).

Outros estudos revelaram existência de inflamação utilizando estes e outros marcadores de inflamação mas nem todos os investigadores concordaram. Gauvreau (22) estudou indivíduos com asma ligeira não descobriu nenhuma evidência de presença de células inflamatórias no lavado broncoalveolar ou no sangue após o teste de exercício. O NO é um marcador de inflamação asmática e pode ser medido no ar expirado e, uma vez que tem efeitos profundos nas vias aéreas e no tónus vasomotor, pode estar intimamente envolvido na mediação das consequências térmicas do exercício. Alguns autores descobriram variações nos níveis de NO no ar expirado pós exercício o que se relacionava com uma queda no FEV1 e sugeria a presença de inflamação nestes indivíduos com AIE (23-26). Kotaru e col (24) demonstraram que durante a hiperventilação os indivíduos asmáticos geravam

aproximadamente 55% mais NO por minuto do que os indivíduos saudáveis do grupo controlo, apesar do seu nível de ventilação ser 66% mais baixo. Em contraste com os indivíduos saudáveis, a produção de NO nos indivíduos asmáticos continuou durante o período de recuperação após terminado o teste e a fracção de NO exalado aumentou temporariamente à medida que se foi desenvolvendo a limitação do fluxo aéreo. Estes resultados sugerem que o NO desempenha um papel significativo no desenvolvimento da obstrução das vias aéreas que se segue à hiperventilação e que a quantificação do NO exalado pode ajudar a identificar atletas que estão em risco de experienciarem EIB. Tem sido também investigado o papel das mucinas no desencadear da AIE. Hallstrand et al descobriram que, a nível da expressão genética, a mucina MUC5AC predomina nas células obtidas por expectoração induzida em pacientes com asma e BIE, e que, existe um aumento da expressão e da transcrição de MUC5AC nas vias aéreas em resposta à estimulação desencadeada pelo exercício físico. Os autores identificaram ainda uma relação entre os níveis de MUC5AC e de cysLTs nas vias aéreas evidenciando que estes eventos são semelhantes e implicam um mecanismo em que a libertação de MUC5AC ocorre através da activação nervosa das vias aéreas por via da cysLT (62). Outro marcador substituto de inflamação na asma é o nível plasmático de adenosina. Vizi (27) identificaram aumento dos níveis de adenosina plasmática em pacientes com asma. Estes dados sobre a inflamação sugerem que os indivíduos que praticam exercício regularmente, especialmente ao ar frio, podem desenvolver alterações inflamatórias crónicas nas vias aéreas que são semelhantes às alterações inflamatórias observadas na asma crónica persistente. No entanto, isto pode não se aplicar a pacientes que tenham apenas AIE sem evidência de asma persistente.

A prevalência das alterações inflamatórias na AIE não é conhecida. Um estudo procurou dar resposta a esta questão procurando uma resposta asmática tardia pós exercício como a observada após testes de alérgenos; 50% dos pacientes com AIE apresentavam esta

resposta tardia (28). Se esta resposta reflectir uma inflamação das vias aéreas nestes pacientes, então podemos ter cerca de 50% de indivíduos com AIE com inflamação das vias aéreas. Helenius (29) avaliou nadadores de alta competição durante e após 5 anos de terminadas as suas carreiras competitivas. Alguns dos atletas continuaram a competir, apesar de a um nível mais baixo, e outros continuaram a nadar mas de uma forma lúdica e recreacional. Os atletas que continuaram a competir continuaram a apresentar sintomas asmáticos e hiperreactividade brônquica (determinada através do teste de estimulação com histamina). Por outro lado, os atletas que pararam com os treinos de alta competição reduziram os sintomas asmáticos e a hiperreactividade brônquica. Estes resultados sugerem que o exercício intenso prolongado pode iniciar alterações nas vias aéreas, reconhecidas como AIE, e que essas alterações podem resolver quando a intensidade do exercício é reduzida.

Outras substâncias parecem desempenhar um papel no desencadear da asma, dependendo do tipo de desporto em causa. Os nadadores de alta competição, que muitas vezes nadam pelo menos 30h semanais, inalam grandes quantidades de ar contaminado que se encontra imediatamente acima da linha de superfície da água. Este ar contém componentes derivados quer do gás clórico quer do líquido hipoclorito, sujeitando estes atletas a irritação continuada que pode causar inflamação das vias aéreas (44). De forma semelhante, a poluição criada pelo equipamento de preparação do gelo pode causar sintomas nos atletas de patinagem artística, o que pode ajudar a explicar a alta prevalência de asma nestes atletas (10).

A AIE pode ser modulada pelas condições baseline do paciente ou por características específicas do tipo de desporto praticado. Por exemplo, com inflamação pré-existente das vias aéreas ou hiperreactividade brônquica, uma amplificação destes mecanismos poderá ser esperada como um resultado da perda de água com inflamação da mucosa e porque as células inflamatórias respondem ao ambiente hiperosmolar. A qualidade do ar inspirado pode, também, ser influenciada pelo tipo de exercício (em recinto fechado ou ao ar livre) (45) e

condições específicas do tipo de desporto em causa (exemplo dos desportos de Inverno ou desportos aquáticos) (29). Também a coexistência de rinite vai diminuir as capacidades de condicionamento das vias aéreas superiores em paralelo com um aumento d ventilação pela boca (46). Um outro factor, individual e específico do exercício, pode ser a desregulação autonómica associada com a alta intensidade e com o treino físico prolongado (47).

Outros factores podem ainda contribuir para a fisiopatologia da AIE. Burney (50) propôs uma associação entre a ingestão de sal e a asma, sugerindo que asmáticos apresentam uma tendência a ingerir mais sal do que os não asmáticos. Gotshall et al (53) e Mickleborough e col (51, 52) demonstraram que o elevado consumo de sal pode representar um factor de risco, pois o sal potencializa a AIE, presumivelmente por ocorrer uma saturação de Na^+/K^+ ATPase na musculatura lisa das vias aéreas, sobrecarregando a Ca^{++} ATPase como reguladora do influxo/efluxo de electrólitos na célula muscular lisa. Silva e col (54) avaliaram os efeitos do ciclo circadiano ou variações diurnas na resposta ao treino em crianças asmáticas que foram divididas em três grupos: treino pela manhã, treino pela tarde, e um grupo sem treino. Avaliações pré e pós intervenção envolveram teste de corrida de 9 min, frequência cardíaca de repouso e força abdominal. Ambos os grupos apresentaram melhorias significativas quando comparados com o grupo sem treino, no entanto não houve diferença entre os grupos do treino de manhã e da tarde, o que sugere que não há uma diferença na resposta ao treino quando este é realizado pela manhã ou pela tarde. Stanford e col (55) observaram a influência do ciclo menstrual sobre a função pulmonar de atletas asmáticas. 7 mulheres com ciclo menstrual regular de 28 dias realizaram testes de exercício até à exaustão, no 5º dia e no 21º dia. Os testes de função pulmonar foram realizados antes e depois do teste de exercício. Foi observada uma queda significativa nos parâmetros espirométricos FEV1 e no fluxo expiratório forçado de 25 a 75% da capacidade vital forçada (FEF25-75%) no 21º dia de ciclo menstrual. Isso sugere que atletas asmáticas podem precisar de ajustes no seu

calendário de treinos e de competições de acordo com o seu ciclo menstrual, em função dos potenciais efeitos negativos da fase lútea no seu rendimento.

O peso de cada uma destas hipóteses na ocorrência da AIE permanece ainda sem conclusão, sabendo-se no entanto que elas não actuam isoladas no desencadeamento desse fenómeno, sugerindo que a interacção desses factores é determinante para o evento da AIE.

Diagnóstico

O diagnóstico de AIE é baseado em sinais clínicos e em sintomas, bem como na presença de obstrução reversível das vias aéreas documentada com provas de função respiratória. A presença de AIE tem sido difícil de comprovar clinicamente uma vez que os sintomas são, muitas vezes, inespecíficos. Também os achados ao exame físico e a história são, geralmente, vagos e inespecíficos. Em alguns casos, testes de estimulação que detectam a hiperreactividade das vias aéreas a vários estímulos, podem ser um importante auxílio para o estabelecimento de um diagnóstico correcto (110).

É, por isso, fundamental, a realização de uma história clínica e exame físico cuidados em todos os indivíduos que apresentem queixas respiratórias associadas ao exercício.

A enorme variabilidade na prevalência de AIE consoante o tipo de desporto em causa é, parcialmente, atribuída à variabilidade ou falta de consenso nos métodos diagnósticos. De notar, no entanto, que outros problemas médicos podem mimetizar a AIE.

História Clínica

As características clínicas da AIE incluem tosse, sibilos, dispneia, “sensação de aperto” torácico e produção excessiva de muco durante ou após um período de exercício aeróbio intenso e contínuo (3, 4). Em atletas de alta competição como atletas femininas de hóquei, Rundell e col (73) descobriram que a tosse era o sintoma mais frequente. Neste estudo os sintomas não se relacionavam de forma fiável com a positividade do teste de estimulação; contudo, a tosse e a “sensação de aperto” torácico foram os sintomas mais sugestivos de AIE. Rundell e col (58) também compararam a presença de sintomas auto-reportados com a positividade de uma prova de esforço numa população de atletas de alta competição e descobriram que a tosse era o sintoma mais comumente reportado em atletas que tinham provas de esforço positivas.

No entanto, é de realçar que muitas pessoas não reconhecem estas manifestações como sintomas pensando, pelo contrário, que estão apenas “em baixo de forma” e nunca procuram assistência médica a não ser que alguém os incite a fazelo. Daí a importância de que todas as pessoas que lidam com atletas estejam alerta para qualquer sintoma respiratório que surja associado ao exercício e que chamem a atenção dos próprios atletas para que estes possam procurar ajuda médica.

Existem outros sintomas para além da tosse, sibilos e “sensação de aperto” torácico que podem ocorrer em alguns pacientes devido à AIE. Storms (74) também descreveu mais sintomas inespecíficos como uma má performance, sensação de “estar em baixo de forma”, cefaleias, dor abdominal, câibras musculares, fadiga ou tonturas como sendo sintomas sugestivos de AIE. Crianças saudáveis e adolescentes podem apresentar toracalgia como manifestação de AIE. Outros sintomas mais subtis incluem dificuldade prolongada em eliminar doenças do trato respiratório superior, “locker room cough”, dificuldade em dormir

por sintomas nocturnos, sensação de pernas pesadas, flutuações sazonais de sintomas *asma-like* especialmente relacionadas com a humidade, o conteúdo de pólenes ou a concentração de poluentes atmosféricos, evicção de actividade física e incapacidade de acompanhar os colegas (1, 11, 16). Desencadeantes que podem piorar a AIE incluem o pó da casa, fumo de cigarro e outros tipos de fumo, contacto com alguns animais, pólenes, poluição, mudanças no tempo e químicos voláteis.

Embora os sintomas sejam o que, habitualmente, desencadeia a procura de cuidados de saúde por parte dos atletas, foi demonstrado que os sintomas nem sempre se correlacionam bem com a presença de AIE. Quer Thole e col (57) quer Rundel e col (58) demonstraram que os sintomas auto-diagnosticados são um mau indicador de AIE dando resultados falsos-positivos e falsos-negativos. No caso de Rundel e col (58) foi demonstrado que apenas 61% dos atletas com AIE relatavam sintomas, enquanto 45% dos atletas com função pulmonar normal reportavam sintomas. De forma semelhante, Hallstrand e col (15) revelaram, através da análise de várias histórias clínicas, que apesar de 39,5% dos indivíduos terem sintomas ou um diagnóstico sugestivo de AIE, apenas 12,9% tinham, efectivamente, AIE. De forma surpreendente, ainda neste estudo, 7,8% dos adolescentes com uma apresentação global dos sintomas de asma negativa tinham afinal AIE. Também Holzer e col (9) verificaram que apenas 60% dos atletas com um resultado positivo num teste de estimulação de exercício reportavam sintomas.

Existe alguma informação na história do paciente que pode ajudar a suportar o diagnóstico de EIA e que pode fazer aumentar a probabilidade deste diagnóstico, nomeadamente a intensificação dos sintomas com a exposição ao ar frio e com alguns desportos específicos. Esses desportos incluem: corrida, patinagem artística e o esqui de fundo. Uma história de aparecimento de sintomas específicos em ambientes muito particulares ou durante actividades específicas é também sugestiva. Também uma história

familiar de asma e uma história pessoal de rinite alérgica recorrente ou sinusite aumentam a probabilidade de estarmos perante um caso de AIE.

Após o interrogatório sobre os aspectos acima referidos deve ser realizado um exame objectivo com particular destaque para o exame físico do nariz, ouvidos e faringe no sentido de procurar sinais de alergia nasal, sinusite ou otite. Importante também a realização de auscultação cardíaca no sentido de detectar possíveis sopros ou arritmias e ainda a auscultação pulmonar para avaliar a presença de sibilos, ralas ou roncos. Na maior parte dos indivíduos com AIE, a auscultação pulmonar será totalmente normal sem qualquer evidência de sibilos ou outros ruídos adventícios. Quaisquer indícios positivos no exame físico devem ser investigados de forma mais aprofundada e tratados de acordo com o preconizado para cada situação.

Como já foi referido atrás, a AIE pode não ser fácil de diagnosticar através da história clínica e do exame físico, (muitas vezes normais nos atletas com AIE) o que significa que é necessário um seguimento continuado para garantir que o tratamento está a ser eficaz. Se o tratamento não estiver a ser eficaz é importante proceder a uma investigação mais aprofundada. Também em pacientes com um diagnóstico prévio de asma, é importante continuar a seguir o plano de tratamento com medicação diária pré-exercício de acordo com o prescrito. Se estes tratamentos não forem efectivos, uma avaliação mais aprofundada, incluindo a realização de prova de esforço ou testes de estimulação de exercício podem ser necessários.

Tabela 1 - Apresentação clínica da AIE

Sinais ou Sintomas
Mais comuns
Tosse
Sibilos
Dispneia
Sensação de “aperto” torácico
Toracalgia
Menos comuns
Dor abdominal (sobretudo crianças)
Sensação de “garganta seca” (sobretudo crianças)
Fadiga acentuada com exercício apropriado para a idade
Doença respiratória prolongada
Cãibras musculares
Dor lateral
Cefaleias
Exacerbação sazonal de quadros de asma particularmente associados ao exercício

Testes de estimulação

A falta de sensibilidade e especificidade da história e do exame físico na avaliação da AIE requerem que sejam utilizados testes diagnósticos objectivos quando existe uma suspeita

válida. Os dois testes de estimulação utilizados de forma mais abrangente são a prova de esforço e o teste de estimulação com metacolina.

Sendo assim, o passo diagnóstico seguinte consiste na realização de espirometria antes e após a administração de broncodilatadores inalados de acção curta (B-agonistas). O objectivo desta espirometria consiste em diagnosticar o atleta asmático com valores de base anormais e a resposta ao broncodilatador. Contudo, muitos atletas, vão apresentar valores basais normais (5, 11, 63). Neste conjunto de atletas, a espirometria isoladamente não é adequada para o diagnóstico de BIE. Para todos estes atletas com um exame físico normal e uma função pulmonar de base normal, é necessário proceder à espirometria de estimulação brônquica. Um teste de estimulação brônquica cujo resultado seja positivo implica iniciar o tratamento para AIE. Um declínio do FEV1 (superior a 10%) ou, embora de forma menos fiável, um declínio no PEF entre os resultados pré e pós estimulação brônquica confirmam o diagnóstico de BIE (5, 11, 63). Diagnósticos alternativos têm de ser considerados se a história, exame físico, espirometria e teste de estimulação brônquica forem todos negativos em atletas que apresentam sintomas associados ao exercício. Sendo assim, nos indivíduos com AIE pura, é esperado que os valores do FEV1 na espirometria sejam normais, ou seja, superiores a 90% do esperado. Se os valores do FEV1 registados por espirometria forem inferiores a 90% do esperado pode sugerir a existência de uma asma crónica ligeira persistente não diagnosticada e, neste caso, a terapêutica anti-asmática diária deve ser instituída.

Os testes de estimulação são importantes em várias circunstâncias: confirmar o diagnóstico de AIE quando existem dúvidas; monitorizar os atletas em desportos em que a incidência de AIE seja elevada; em estudos de monitorização epidemiológica para avaliar a incidência de AIE e para provar a presença de AIE em atletas olímpicos para que estes possam utilizar medicação anti-asmática. Existem vários testes de estimulação diferentes que podem ser realizados para confirmar o diagnóstico de AIE, sendo que o tipo de teste escolhido

pode ser determinado pela disponibilidade e preferência do médico responsável pelo tratamento.

Os vários tipos de testes de estimulação brônquica incluem métodos farmacológicos directos (provocam broncoconstrição por acção directa no músculo liso das vias aéreas) e incluem o teste de estimulação com metacolina, histamina, ar frio, soluções salinas, AMP, adenosina que são bastante sensíveis mas não muito específicos; por outro lado, os métodos de estimulação indirectos (que actuam desencadeando a libertação de mediadores endógenos que geram a contracção do músculo liso das vias aéreas) (75) incluem a prova de esforço nas suas várias modalidades (cicloergómetro, passadeira) e o “free running” e, contrariamente aos métodos directos, têm uma boa especificidade mas uma sensibilidade mais reduzida.

O teste de estimulação directa mais utilizado em atletas é o teste de estimulação com metacolina. A metacolina estimula os receptores da acetilcolina, o que desencadeia contracção das fibras musculares lisas das vias aéreas. A queda nos valores do FEV1 é dose dependente e providencia, assim, um índice de sensibilidade à metacolina. No entanto, como indivíduos saudáveis podem, também, ter uma resposta positiva a este teste, é necessário seleccionar uma dose adequada para definir a hiperreactividade brônquica.

Novos testes indirectos de estimulação hiperosmolar incluem o teste de hiperventilação eucápnica voluntária (HEV), aprovado pelo Comité Olímpico Internacional, e o teste de estimulação com manitol que tem uma sensibilidade de 96% e uma especificidade de 92% de confirmar uma resposta positiva à HEV. Holzer e col (61) analisaram a resposta ao manitol inalado em 27 atletas de alta competição com diagnóstico já conhecido de AIE. 25 desses 27 indivíduos tinham um teste HEV positivo, 26 desses 27 tinham um teste de inalação com manitol positivo e 24 destes indivíduos apresentavam ambos os testes positivos. Os autores sugeriram que o teste de inalação com manitol pode ser o melhor teste para avaliar a AIE

porque é, pelo menos, tão sensível como o teste HEV e é mais barato e fácil de executar. Para além disso, é também mais fácil e menos dispendioso de executar do que o teste de estimulação desporto-específico no campo. No entanto, a inalação de manitol é um substituto do exercício (da prova de esforço) e apenas uma investigação documentou BIE especificamente em atletas (64-67). Os testes de estimulação indirectos parecem ser a estratégia preferida para a monitorização da eficácia da terapêutica anti-asmática uma vez que a hiperreactividade das vias aéreas está associada a inflamação e esta é reduzida pela administração de corticóides inalados. Como se pensa que os testes de estimulação indirectos causam a libertação de mediadores pelas células inflamatórias que são responsáveis pela contracção do músculo liso das vias aéreas, estes testes reflectem o nível de inflamação.

O teste, presumivelmente, mais indicado (mais sensível e específico) para documentar a presença de AIE consiste em testar o atleta no recinto no desporto por este praticado e onde surgem os sintomas. Rundel e col (2, 60) demonstraram que este tipo de teste é mais específico do que a prova de esforço realizada em laboratório, contudo, algumas variáveis como a temperatura e a humidade não podem ser controladas no teste de exercício (prova de esforço) realizada no campo/recinto. No entanto, como nem sempre é possível proceder às provas de esforço no recinto desportivo, outros testes de estimulação laboratoriais têm sido avaliados para tentar detectar melhor a AIE. Wilber e col (8) utilizaram testes de exercício desporto-específicos para identificar BIE em atletas participantes nos Jogos Olímpicos de Inverno.

No entanto, se o teste estiver a ser efectuado num paciente sem antecedentes de queixas sugestivas de BIE, então estes pacientes devem efectuar uma prova de esforço com 8 minutos de corrida numa passadeira (11, 63). O exercício deve ser feito de modo a que os pacientes atinjam uma frequência cardíaca de, no mínimo, 80 a 90% da frequência cardíaca máxima prevista ao fim de 2 minutos (idealmente mais de 90%) e que, durante os 6 minutos restantes

do exercício, a mantenham. A ventilação deve também ser tida em conta uma vez que deverá oscilar, no mínimo, entre os 40 e os 60% da frequência ventilatória máxima (68) mas, idealmente, deve ser de pelo menos 85%. As condições de temperatura e humidade devem ser monitorizadas e controladas para que o ar inalado seja seco, com valores de humidade inferiores a 50% e frio (15-20°C), a inalação deste ar deve provir de um cilindro de gás com um saco reservatório e deve ser utilizada uma válvula bucal unidireccional e cliques para ocluir o nariz, ambos previamente aquecidos. Um declínio de, no mínimo, 10% no FEV1 é adequado para fazer o diagnóstico, particularmente, se existirem sintomas a acompanhar essa queda do FEV1 (68). Nestes casos, a função pulmonar deve ser monitorizada, através da realização de espirometrias, antes do exercício e aos 0, 2, 5, 10, 15, 20, 25 minutos pós exercício e, de seguida, durante mais 30 minutos para assegurar que não se menospreza uma possível queda tardia do FEV1 (68). No entanto, as recomendações da Comissão Médica IOC ditam que os valores do FEV1 devem ser registados durante, pelo menos, 3 minutos após o exercício e devem-se manter durante 5 minutos para serem consistentes com BIE. Se os sintomas não forem reproduzidos durante o teste, então é necessário proceder a uma prova de esforço no ambiente e com as condições ideais de exercício, nomeadamente no que diz respeito à intensidade deste, sob as quais os pacientes relatam experienciar sintomas, ou seja, torna-se necessário um teste de estimulação desporto-específico (2).

Os testes de estimulação de exercício (provas de esforço) realizados em ambiente fechado que usam o exercício de corrida são uma forma simples, eficiente e custo-efectiva de diagnosticar a AIE em crianças que não sejam desportistas de alta competição (76). Contudo, o mesmo não é válido para os adultos com AIE, uma vez que o risco de doença coronária requer monitorização cardíaca e equipamento de ressuscitação para o caso de ser necessário. Além disso, a prova de esforço realizada com base neste protocolo (ATS) pode não atingir uma intensidade de exercício suficiente para desencadear uma resposta em todos os

indivíduos. Isto é particularmente válido para as populações de atletas de alta competição em que é necessária uma intensidade de exercício superior sob condições de ar seco para desencadear uma resposta.

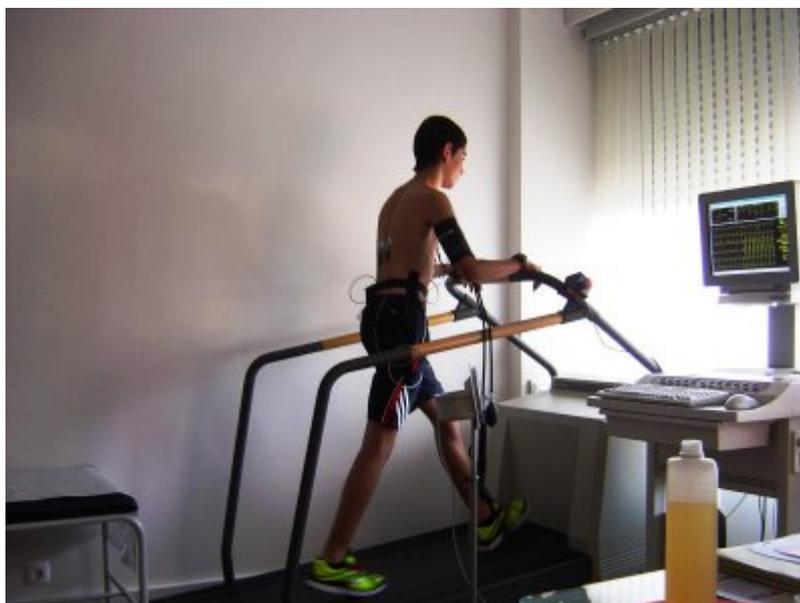


Fig 1 - Prova de esforço na passadeira (112)



Fig 2 - Ciclo-ergómetro utilizado nas provas de esforço (113)

O teste de Hiperventilação Eucápnica Voluntária (HEV) com ar frio tem sido usado para diagnosticar a AIE em atletas (18). É o teste de estimulação de substituição mais semelhante aos mecanismos fisiopatológicos da AIE, porque replica a parte da hiperventilação do teste de exercício como o desencadeante do broncospasmo (18). Este teste requer a hiperventilação de uma mistura de 5% de CO₂ e 21% de O₂ a 85% da ventilação voluntária máxima durante 6 minutos e a avaliação do FEV₁ em intervalos específicos após o teste. No entanto, a utilização da HEV não é satisfatória para os adultos sem grande preparação física, nem pode ser utilizada em todos os adultos, uma vez que requer algum equipamento especializado o que delimita, de alguma forma, a sua utilização. Embora os atletas de alta competição, nos quais este teste foi estudado, não tenham dificuldades em manter o ritmo respiratório a 85% da ventilação voluntária máxima durante 6 minutos, um número significativo de crianças e adultos com menor preparação física pode não tolerar ventilar a 85% da ventilação voluntária máxima.

Foi demonstrado que a HEV tem uma maior especificidade para a detecção de BIE (69). Contudo, ao contrário de outros métodos indirectos, com excepção do manitol, a HEV tem uma maior sensibilidade para detectar a BIE do que o teste com metacolina (5) (daí que, apesar de o teste de metacolina ser utilizado na asma à vários anos para classificar a sua severidade nos pacientes, como não prevê a resposta à estimulação com HEV não é utilizado no diagnóstico de AIE), e os testes de estimulação quer de laboratório quer de campo (69, 70). Como o teste de HEV é portátil, não muito dispendioso, está estandardizado entre laboratórios e tem uma alta especificidade e sensibilidade (64), é um teste altamente recomendável como diagnóstico e monitorização como foi aprovado pelo Comité Olímpico Internacional. O HEV poderá proporcionar um aumento da detecção de BIE superior ao previamente descrito. Mannix e col (65) descobriram uma prevalência de 38% de BIE entre 79 estudantes universitários usando o teste de HEV. O teste de metacolina detectou uma prevalência de 21%

(9/42) de BIE em 42 atletas de alta competição com queixas respiratórias, ao passo que o teste com HEV detectou 60% num estudo de Holzer e col (5).

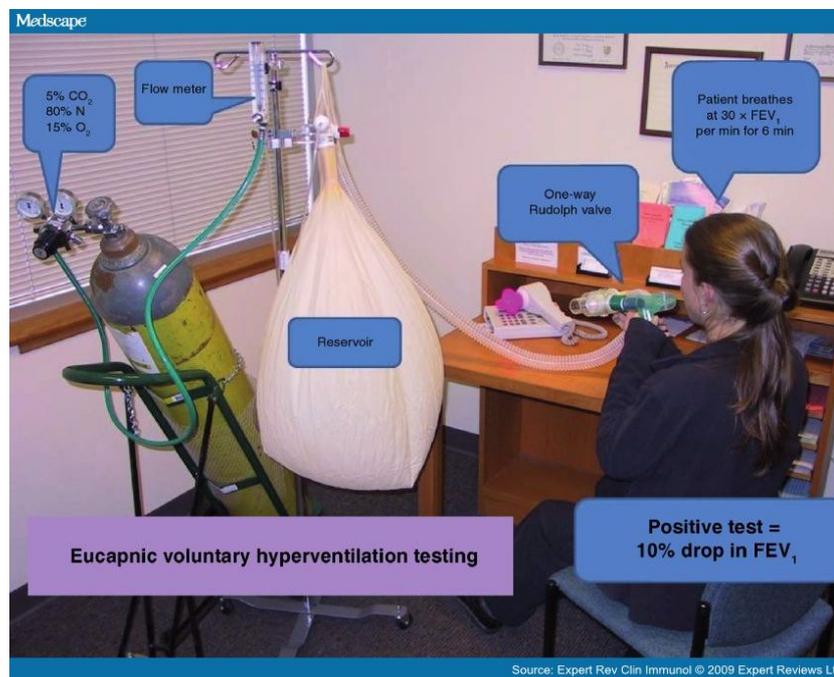


Fig 3 - Teste de HEV (114)

Tanto os testes de estimulação farmacológica como os testes de estimulação com a histamina ou a metacolina têm uma sensibilidade inferior ao teste de HEV para a detecção de BIE em atletas de alta competição e, por isso, não são testes de primeira linha recomendados para a avaliação de BIE nos atletas. Holzer e col (9) demonstraram que de 42 atletas de alta competição com sintomas respiratórios, o teste HEV detectou 25 (60%) como tendo AIE enquanto que o teste de estimulação com metacolina detectou apenas 9 (21%).

Por outro lado, os testes de estimulação com solução salina hipertónica consistem na realização de uma mensuração, via espirometria, da função pulmonar basal seguida da inalação de uma solução salina hipertónica. A maioria dos investigadores concluiu que uma concentração de 4,5% da solução salina é apropriada para atingir resultados rápidos (15 a 20 minutos) com quedas severas nos valores do FEV1 (111). A exposição inicial à solução salina

é de 30 segundos. No caso da percentagem de queda dos valores do FEV1 em relação aos níveis basais for inferior a 10% o tempo de exposição é duplicado. Os protocolos utilizados indicam que o FEV1 deve ser mensurado a cada 60 segundos após a inalação da solução. O teste é terminado após uma queda de 15% ou mais dos valores do FEV1. O teste de estimulação com manitol é um exemplo deste método.

Uma nova técnica promissora envolve a inalação de manitol na forma de pó seco. Holzer e col (61) estudaram 50 atletas e demonstraram que o teste de estimulação osmótica utilizando o manitol sob a forma de pó seco tem quer uma alta especificidade quer uma alta sensibilidade, podendo, assim, ser uma alternativa ao teste com HEV para identificar BIE quando este não for possível de realizar. O teste de estimulação com manitol pode ser o substituto mais prático para a prova de esforço com mais de 90% de sensibilidade e de especificidade (5, 66). Este teste tem várias vantagens sobre os testes de estimulação directos e, também, sobre outros testes de estimulação indirectos. É uma opção prática, fácil de administrar e que não necessita de equipamento especializado. Para além disso, este teste demora menos tempo do que outros e pode ser providenciado sempre que possível. A preparação do manitol inclui um processo de capsulação para administração através de um dispositivo que permita a inalação de pó seco (111). O manitol é administrado em doses progressivamente crescentes (5, 10, 20, 40, 80, 160, 160, 160mg) com uma dose total acumulada máxima de 635mg dependendo da resposta das vias aéreas. Um minuto após a inalação de cada dose os valores do FEV1 são medidos em duplicado. O teste é parado quando é atingida uma queda igual ou superior a 15% nos valores do FEV1 em relação aos valores basais. Este teste está ainda em última fase de ensaios nos Estados Unidos tendo, no entanto, já sido aprovado na Austrália (5).

Estudos com o óxido nítrico (NO) indicaram que este agente pode ser utilizado a 12ppb ou a 21ppb em crianças como um substituto de cut-off do teste de estimulação com exercício

(71). Estudos recentes utilizando as medições da quebra de resistência para avaliação de AIE em crianças demonstraram confiança desta técnica, usada individualmente, no diagnóstico de BIE em crianças. Contudo, uma queda no FEV1 de, no mínimo, 7% ou superior após uma prova de esforço, efectuada em laboratório com condições controladas, pode ser suficiente em atletas de alta competição, contrariamente ao que se passa nos testes de estimulação (provas de esforço) desporto-específicos em é necessário uma queda de 10% ou superior do FEV1 para o diagnóstico de AIE (60).

No entanto, enquanto os testes de estimulação indirectos como a HEV ou a prova de esforço têm uma melhor correlação com a AIE do que os testes de estimulação farmacológicos directos como a metacolina, não são suficientemente sensíveis para diagnosticar asma ligeira ou clinicamente inaparente (72).

Foi sugerida a utilização do “*3-minute step test*” se não for possível a utilização da prova de esforço na passadeira ou no cicloergómetro (59), contudo, estes testes podem não ser suficientemente sensíveis para fazer o diagnóstico. Tancredi e col (78) revelaram que apesar do “*3-minute step test*” ter sido rápido e simples de efectuar nas crianças asmáticas que foram estudadas, este era menos eficiente no diagnóstico de AIE do que a prova de esforço (97/154 versus 87/154). Uma das razões propostas pelos autores para o sucedido foi a duração, uma vez que a duração do “*3-minute step test*” é bastante curta, as crianças em estudo alcançavam e mantinham frequências cardíacas mais elevadas após a prova de esforço em relação ao “*3-minute step test*”.

Recentemente, têm sido desenvolvidos aparelhos electrónicos portáteis, precisos, baratos e que registam e reproduzem os valores do PEF e do FEV1 (77). Os adultos com acesso a este tipo de dispositivos podem medir os seus valores de FEV1 antes e após as actividades que estão associadas com os sintomas, no decurso normal das suas vidas. Uma

vez estabelecidos valores pré exercício de base pelos pacientes, os valores obtidos que se associam com os sintomas podem ser comparados para determinar o quanto as alterações do FEV1 são ou não compatíveis com AIE. O FEV1 deve ser medido 2,5, 5, 10, 15 e 30 minutos após o exercício. Este teste não sujeita os pacientes aos riscos do teste de estimulação de exercício (prova de esforço) tradicional. Talvez estes dispositivos usados fora das instalações hospitalares possam providenciar uma base mais precisa para o diagnóstico de AIE (77). No entanto isto está, ainda, por provar.

Em resumo: a prova de esforço deve, por si própria, ter uma intensidade suficiente para que o paciente possa atingir 40 a 60% da ventilação voluntária máxima durante não mais do que 6 a 8 minutos de exercício (68), quer isto seja conseguido na passadeira, em condições de laboratório ou no recinto onde, habitualmente, surgem os sintomas (60). A temperatura e a humidade devem ser controladas para que o ar inalado seja seco e frio (12-20°C). Um teste positivo conduzido desta maneira denota a presença de AIE, por definição, se existir uma queda de, pelo menos, 10% do FEV1 em relação aos valores de base ou que seja reprodutível num paciente que tenha também sintomas a acompanhar esta queda do FEV1.

Tabela 2 – Diagnóstico de AIE

Métodos de diagnóstico
História clínica e exame físico
Testes objectivos com espirometria
Indirectos: mais específicos
Passadeira
Cicloergómetro ou bicicleta
Corrida livre
Teste de estimulação desporto-específico
Hiperosmolares: sensíveis e específicos (laboratoriais)
Solução salina
Hiperventilação eucápnica EVH
Manitol
Directos: sensíveis mas não específicos (laboratoriais)
Metacolina
Histamina
AMP

Tratamento

O tratamento da AIE envolve: (1) a educação do paciente, incluindo os tipos de exercício a escolher e programa de aquecimento antes do exercício; (2) o tratamento com

agentes farmacológicos; (3) a monitorização do tratamento durante o “follow up” e das alterações da AIE.

Terapêutica não farmacológica

A primeira fase de tratamento envolve o aconselhamento do paciente em relação aos tipos de exercício que poderão ser menos passíveis de causar asma.

Embora não existam limitações absolutas na selecção de desportos para pacientes com AIE, ao seleccionar um desporto com baixo potencial asmogénico, os sintomas podem ser reduzidos. Como exemplo, crianças que desejam participar em desportos poderão escolher a natação ao invés do esqui uma vez que a natação é bastante menos asmogénica. Isto pode ser útil para lidar com atletas recreativos que não sejam de alta competição, contudo, os atletas de alta competição já escolheram o seu desporto de eleição e é difícil mudar o desporto no qual estão a competir. Alguns atletas evitam treinar e fazer exercício em dias muito frios uma vez que o ar frio agrava a AIE. Alguns evitam também fazer exercício em dias em que o nível de pólen se encontra mais elevado (9).

Tabela 3 – Desportos de maior e menor risco de desencadear AIE: exemplos

Menor Risco	Maior risco
Futebol	Esqui de gelo
Golf	Hóquei no gelo
Basebol	Patinagem artística no gelo
Ténis	Hóquei de campo
Desportos de pista de curta distância	Corridas de fundo
Natação	

Contudo, é importante que os indivíduos mantenham actividade física já que uma melhor condição física aumenta a tolerância ao exercício e a capacidade de exercício, resultando num aumento do aporte de oxigénio, redução do esforço ventilatório, da frequência cardíaca e da produção de ácido láctico em qualquer nível de esforço. E, embora não haja nenhuma evidência consistente de que o exercício físico regular diminua a incidência de AIE ou melhore a função pulmonar, permite aos atletas aumentar a sua capacidade de trabalho antes de atingirem o limiar para a AIE (108).

A segunda parte educacional do tratamento envolve as rotinas de aquecimento no sentido de tentar mitigar, pelo menos parcialmente, a AIE. Algumas rotinas de aquecimento podem reduzir a AIE se realizadas convenientemente antes do exercício. Os atletas devem tentar aquecer durante 10 a 15 minutos até atingirem 50 a 60% da frequência cardíaca máxima antes de começarem o exercício propriamente dito ou antes de competirem (4). Este tipo de aquecimento antes do exercício reduz a severidade da AIE (79). A associação deste processo com um B2-agonista deve ser utilizada se se desenvolverem sintomas *asma-like* e o exercício deve ser recommençado quando os sintomas desaparecerem (4). Este fenómeno tem sido referido como “período refractário” de protecção contra a AIE, sendo devido a um aquecimento intensivo e podendo durar até 2 a 3 horas (4, 79, 98). Pensa-se que este período refractário é secundário à libertação de catecolaminas como a epinefrina ou a norepinefrina (que actuam como agentes broncodilatadores) e à depleção dos níveis de mediadores dos mastócitos como a histamina (que causam broncoconstrição). Contudo, este período refractário não foi consistentemente provado nas diferentes populações desportistas e não foi ainda bem documentado em atletas com BIE que não sejam asmáticos (99). Este efeito pode ter uma variabilidade inter-individual muito elevada, bem como uma variabilidade no próprio indivíduo em dias diferentes. Ainda assim, esta manobra pode ser usada em alguns atletas

para prevenir crises de AIE. Muitos atletas chegam a esta conclusão sem necessitarem de ser aconselhados por médicos ou outros profissionais de saúde. Os sintomas de BIE ocorrem, maioritariamente, alguns minutos após o exercício e alguns atletas que este tipo de aquecimento mais intenso antes do exercício actua como agente profilático contra mais episódios significativos de BIE durante o exercício. No entanto, mesmo quando esta manobra é bem sucedida, só consegue prevenir parcialmente os sintomas de EIA nos atletas de alta competição.

Os atletas podem também tentar outras estratégias para ajudar a reduzir a frequência e a severidade dos sintomas da AIE. A utilização de uma máscara facial transferidora de calor durante a prática de exercício físico permite um melhor aquecimento e humidificação do ar inspirado quando as condições anteriores são adversas (ar frio e seco), e a sua utilização reveste-se de particular importância nos atletas recreacionais ou de alta competição que pratiquem desportos de Inverno. Beuther e col (100) revelaram que a utilização da máscara é extremamente eficiente na prevenção da queda da função pulmonar subsequente à prática de desporto ao ar frio.



Fig 4 - máscaras utilizadas nos praticantes de desportos ao ar frio. (115)

Neste estudo, todos os indivíduos avaliados com a utilização da máscara apresentavam melhor função pulmonar do que os do grupo controlo. Os autores sugerem também que este método tem uma eficácia equivalente ao da utilização de salbutamol pré-tratamento e que os pacientes devem preferir a utilização desta máscara ao invés do salbutamol ou utilizar a máscara em combinação com o salbutamol para melhorar os sintomas que ocorrem apesar da utilização adequada do salbutamol e para reduzir a dosagem e a frequência com que o salbutamol é utilizado em desportos que exijam exercício prolongado ao ar frio. No entanto, uma importante limitação deste estudo prende-se com o pequeno tamanho da amostra estudada.

Importante é, também, a instituição de rotinas de abrandamento/arrefecimento gradual após o exercício, sendo que um abrandamento/arrefecimento gradual e progressivo com 10 a 15 minutos de duração pode evitar o rápido reaquecimento das vias aéreas que é um dos principais desencadeantes da AIE.

Ventilar pelo nariz é também bastante importante uma vez que permite uma melhor humedificação, filtragem e aquecimento do ar inalado o que, conseqüentemente reduz o arrefecimento das vias aéreas e a desidratação. De realçar, contudo, que, para aumentar a eficácia da ventilação nasal, patologias ou condicionantes nasais do foro alérgico ou ambiental devem ser previamente tratadas. A congestão nasal pode limitar, directamente, a performance bem como a qualidade de vida e a qualidade do sono, mesmo nos casos em que não agrava a AIE (97).

Por outro lado, os possíveis alergéneos desencadeantes, quando controlados, podem levar a uma diminuição das necessidades farmacológicas para o tratamento da EIA.

Terapêutica farmacológica

A terapêutica farmacológica é o próximo passo a seguir à educação do paciente. A terapêutica farmacológica para a AIE tem sido extensamente estudada. Contudo, a maioria dos estudos incluiu atletas asmáticos e não existem, actualmente, guidelines disponíveis para guiar a terapêutica farmacológica em atletas não asmáticos com BIE. Não se sabe, ainda, exactamente se a terapêutica recomendada para a AIE em atletas asmáticos é igualmente eficaz em atletas não asmáticos com BIE.

Tradicionalmente, a pré-medicação com B2-agonistas por via inalatória ou estabilizadores dos mastócitos administrados 15 minutos antes do exercício é a terapêutica mais frequentemente recomendada para minimizar ou prevenir profilaticamente os sintomas da AIE (87). O fármaco mais comumente utilizado na AIE é o salbutamol por via inalatória (74). Os B2-agonistas são considerados a terapêutica mais eficiente para a prevenção de sintomas de BIE em pacientes asmáticos (101). Os B2-agonistas de acção curta são, muitas vezes, usados no período pré-exercício; contudo, os B2-agonistas de acção longa são também eficazes e actuam de forma farmacologicamente semelhante aos de curta duração de acção (88). O início de acção do formoterol é rápido e semelhante ao do salbutamol e, por isso, pode ser utilizado pouco tempo antes do início do exercício (84). Contrariamente, o início de acção do salmeterol é mais retardado e pode ser necessário um período de cerca de 90 minutos após a sua administração para que se atinjam os níveis máximos de protecção por este proporcionados durante o exercício (89). Estes resultados sugerem que existem diferenças significativas nas farmacocinéticas destes dois fármacos. Foi demonstrado que também os antagonistas dos receptores dos leucotrienos como o montelukast podem beneficiar pacientes com AIE quando administrados de forma profilática (90).

Embora seja reconhecido que os B2-agonistas de acção longa e de acção curta sejam eficazes para o tratamento e a prevenção da AIE, podem surgir potenciais efeitos adversos com a utilização destes agentes, e os prestadores de cuidados de saúde devem, por isso, estar conscientes destes problemas quando são utilizados B2-agonistas diariamente quer como tratamento quer como profilaxia da AIE. Se os B2-agonistas forem utilizados diariamente, há o risco de surgimento de taquifilaxia ou perda parcial da eficácia (91,92). A perda de eficácia pode ser vista como uma resposta broncodilatadora mais ténue quando os B2-agonistas são utilizados para o tratamento dos sintomas ou como um encurtamento da duração de acção dos B2-agonistas quando utilizados diariamente. Atletas que utilizem o salbutamol, salmeterol ou formoterol como pré-tratamento antes do exercício podem notar o surgimento de taquifilaxia se recorrerem diariamente a este tipo de medicação; para além disso, a duração de acção pode reduzir-se de 12 horas para não mais do que 3 ou 4 horas após um mês de tratamento (93). Em alguns genótipos do receptor Beta, presentes em 15 a 20% da população, a utilização regular de B2-agonistas de acção curta ou de acção longa pode ser prejudicial (94). Consequentemente, a utilização isolada de B2-agonistas, quer de longa como de curta duração de acção, deve ser desencorajada e estes não devem ser utilizados mais de duas vezes por dia.

Os pacientes com AIE podem necessitar de terapêuticas de combinação (95). Em muitos pacientes, quando utilizados com regularidade e isoladamente, os B2-agonistas não previnem as exacerbações da AIE. Para além disso, a utilização regular do salmeterol leva a uma pequena, embora estatisticamente significativa, perda de broncoprotecção pelo salbutamol no teste de estimulação com metacolina. Apesar de tudo, a utilização regular de B2-agonistas acaba por ter um papel no tratamento a longo prazo da asma.

Outras opções terapêuticas incluem a utilização de antagonistas dos receptores dos leucotrienos (90), o zileuton (96) e os estabilizadores dos mastócitos. Contrariamente ao que se passa com os B2-agonistas, os benefícios do montelukast, zafirlukast ou do zileuton não

diminuem com o passar do tempo mesmo quando são utilizados regularmente em monoterapia (92). Os estabilizadores dos mastócitos previnem a sua desgranulação e a consequente libertação de histamina. Numa metanálise, quando administrados em dose única em atletas 15 a 20 minutos antes do exercício quer o cromoglicato quer o cromolin melhoraram os valores do FEV1 em cerca de 16% e diminuíram a duração dos sintomas de BIE para menos de 10 minutos (107). Muito embora estes fármacos sejam eficazes, são, muitas vezes, utilizados como agentes de segunda linha devido ao seu elevado custo bem como do facto das suas duração de acção e eficácia serem inferiores às dos B2-agonistas. Os anticolinérgicos ou as teofilinas são opções terapêuticas de 3ª linha e, raramente, são utilizados ou sugeridos (95). Alguns estudos sugerem que a vitamina C, furosemida inalada, hidratação e heparina podem também desempenhar um papel (4, 95).

Uma outra opção terapêutica que pode ser tentada antes da instituição da terapêutica anti-asmática diária consiste na utilização de anticolinérgicos por via inalatória antes do exercício. Ainda não existem muitos estudos disponíveis sobre esta opção terapêutica, mas um teste empírico com ipratropio ou tiotropio devem ser considerados.

Se a utilização de B2-agonistas, estabilizadores dos mastócitos ou outras opções terapêuticas não prevenir a AIE, deve-se proceder a uma nova avaliação do paciente e outros diagnósticos devem ser considerados. Se após nova avaliação a AIE ainda permanecer como hipótese mais provável, então a terapêutica anti-asmática deve ser iniciada em combinação com o pré-tratamento.

A possibilidade de estarmos perante uma situação de asma refractária à medicação e, por isso, pobremente controlada deve ser considerada em pacientes que sejam incapazes de desempenhar e suportar o exercício físico.

Quando é necessária a instituição de terapêutica anti-asmática diária, deve ser considerada a prescrição terapêutica de controlo utilizada na asma persistente. A medicação diária de controlo pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com: (1) corticóides inalados como o budesonido, triamcinolona, fluticasona, flunisolida; (2) antagonistas dos receptores dos leucotrienos como o zafirlukast ou o montelukast; (3) B2-agonistas de acção longa como o formoterol e o salmeterol; (4) ou teofilinas orais (38, 80-85).

A melhor abordagem sequencial para o tratamento consiste na adição, em primeiro lugar, dos corticóides inalados mantendo o doente o tratamento usual pré-exercício. Os corticóides inalados são recomendados como terapêutica de primeira linha em doentes que têm asma e experienciam BIE (86). A inflamação das vias aéreas também está presente em atletas não asmáticos com BIE e, por isso, os corticóides inalados podem ser fármacos efectivos para o tratamento (34, 102). Contudo, a eficácia dos corticóides nestes grupos de atletas ainda não foi bem estudada. Thio e colaboradores demonstraram que uma dose elevada e única de propionato de fluticasona inalado desempenhava um efeito protector efectivo nas alterações brônquicas desencadeadas pelo exercício num número significativo de pacientes asmáticos envolvidos no estudo. De forma semelhante, Jonasson e col (80) concluíram que pacientes com BIE significativo e que apresentavam asma moderada melhoraram quer a sua tolerância ao exercício, quer o controlo dos sintomas após 3 meses de tratamento com baixas doses de budesonido administradas 1 a 2 vezes por dia. Neste passo, o doente está a ser medicado com terapêutica de controlo de acção prolongada numa base diária para ajudar a prevenir a AIE; de alguma forma este tratamento é semelhante ao da asma crónica no sentido de que as doses das medicações são aumentadas se a asma não estiver controlada, mas o que se pretende, neste caso, é o controlo e a prevenção da AIE e não o controlo dos sintomas da asma.

Se os corticóides inalados não forem adequados como terapêutica diária de longo prazo, então devem ser adicionados os antagonistas dos receptores dos leucotrienos ou os B2-agonistas de acção prolongada. Os modificadores dos leucotrienos demonstraram, também, ser eficazes no controlo dos pacientes com AIE (103, 104, 105). Os modificadores dos leucotrienos tornaram-se uma opção terapêutica atractiva para a AIE como resultado da sua eficácia quando administrados em formulação oral uma vez por dia. Leff e col (90) avaliaram a capacidade do montelukast, um antagonista dos receptores dos leucotrienos, de protecção dos pacientes contra a AIE. Verificaram que a terapêutica com montelukast oferecia uma protecção significativamente maior contra a AIE quando comparada com a terapêutica com placebo e estava, também associada a uma melhoria significativa nos valores máximos de queda do FEV1 após o exercício. Para além disso, não se verificaram tolerância ou efeito *rebound* na função pulmonar após a descontinuação do tratamento. Rundell e col (106) revelaram que a administração de uma dose única de montelukast providenciava uma protecção adequada na atenuação da broncoconstrição como resultado quer do exercício quer do HEV. Os modificadores dos leucotrienos podem ser uma alternativa mais eficaz do que os B2-agonistas de acção prolongada. Villaran e col (107) avaliaram 192 pacientes asmáticos com BIE e descobriram que o efeito do montelukast era superior ao do salmeterol no tratamento a longo prazo da BIE durante um período de 8 semanas em pacientes com asma ligeira. O principal efeito adverso da utilização diária dos B2-agonistas de acção prolongada é a possibilidade de aparecimento de taquifilaxia, com menor eficácia na utilização crónica (86). Pelo facto de alguns fármacos combinarem salmeterol e fluticasona, têm também o potencial de poder causar taquifilaxia quando utilizado diariamente, potencial este idêntico ao do salmeterol isoladamente quando utilizado em monoterapia.

Se a associação de terapêutica diária com tratamento pré-exercício não conseguir prevenir a AIE, pode ser necessário reconsiderar o diagnóstico e se o paciente está ou não a

tomar a medicação de forma apropriada. Sendo que a utilização apropriada da medicação prende-se com a compliance em relação à dosagem proposta e com a correcta execução das técnicas para a toma de medicação por via inalatória. Por outro lado, se os doentes não estão a responder a este tipo de medicação, outros diagnósticos devem ser investigados incluindo a disfunção das cordas vocais, arritmias cardíacas, shunts cardíacos e pulmonares, hipoxia arterial idiopática do exercício, fibrose quística ou outros e, nestes casos, os doentes devem ser encaminhados para um especialista em asma. A referência para um especialista de asma está indicada em pacientes com asma moderada ou severa com implicações significativas na qualidade de vida e também nos casos em que existe uma incapacidade significativa na realização de exercício físico.

Por outro lado, os pacientes devem ser também avaliados, tendo em vista a presença de alergias, recorrendo a testes epicutâneos ou determinações dos valores plasmáticos de IgE (95). Os testes epicutâneos são os mais indicados nestes casos uma vez que os resultados estão disponíveis imediatamente e, a sensibilidade e a especificidade são elevadas. Em alguns casos, o controlo dos sintomas com vacinas anti-alérgicas pode melhorar o potencial para o atleta competir reduzindo as situações de rinite e as manifestações de sintomas asmáticos. De referir ainda que estas vacinas não estão restringidas pelas organizações que monitorizam os atletas de alta competição. Os casos de rinite devem ser tratados em pacientes que têm uma associação de rinite com AIE uma vez que os sintomas nasais podem ter um impacto na severidade da EIA (46).

Tabela 4 – Estratégias para lidar com a AIE

Farmacológicas	Não farmacológicas
Agonistas B2 de acção curta	Aquecimento adequado
Corticóides inalados	Evicção dos desencadeantes
Componentes de cromolyn	Ventilação pelo nariz
Modificadores dos leucotrienos	Utilização da mascara em ambientes frios

Na maioria dos casos, é necessária uma associação entre as abordagens farmacológicas e não farmacológicas para minimizar os efeitos adversos da AIE. É recomendado que os atletas, numa fase inicial, iniciem terapêutica com broncodilatadores de acção curta antes do exercício bem como sejam informados e instruídos sobre a importância de um aquecimento adequado e a evicção de desencadeantes conhecidos. Com este esquema consegue-se uma prevenção significativa da AIE em mais de 80% dos atletas (86). Se os sintomas persistirem, especialmente em atletas com asma, os corticóides inalados devem ser adicionados à terapêutica de manutenção (86). Apesar da eficácia da terapêutica com corticóides inalados em atletas não asmáticos ainda não ter sido avaliada de forma abrangente, é recomendada a sua utilização em atletas não asmáticos cujos sintomas não são completamente controlados com os broncodilatadores de acção curta, uma vez que existe evidência de maior inflamação (embora não a típica da asma clássica) nas vias aéreas de indivíduos não asmáticos como resultado da hiperventilação e do exercício (21, 34). Alternativamente, como descrito antes, outros fármacos podem ser utilizados em todos os atletas cuja asma não é adequadamente controlada com os B-agonistas.

Terapêuticas emergentes e de futuro

Os inibidores da fosfodiesterase-4 como o roflumilast e o cilomucast têm uma potencial eficácia na AIE. Heparinas de baixo peso molecular por via inalatória poderão estar disponíveis no futuro (87). Estudos efectuados com enoxaparina evidenciam que esta pode bloquear, parcialmente, a AIE. No entanto são necessários mais estudos para que se possam tirar ilações conclusivas.

Alguns estudos procuraram avaliar em que medida alguns suplementos dietéticos e alterações do regime alimentar podem melhorar os sintomas da AIE. Mickleborough e col (87) avaliaram 10 atletas de alta competição com AIE e outros 10 atletas de alta competição sem AIE que corresponderam ao grupo de controlo. Foi efectuado um estudo longitudinal, randomizado, duplamente cego com alterações dietéticas. Os materiais de teste foram cápsulas com óleo de peixe e as cápsulas placebo continham óleo de oliveira. Os indivíduos participantes no teste tomaram estes suplementos dietéticos diariamente durante 3 semanas. Os autores descobriram que, nos indivíduos que receberam suplementação com óleo de peixe, os valores da função pulmonar pré-exercício não registavam alterações significativas mas, nos indivíduos com AIE, registaram-se melhorias significativas dos valores da função pulmonar pós-exercício quando comparados com o grupo em que foi administrado o placebo. Os valores do FEV1 desceram 14% no grupo que tomou o placebo e 3% no grupo em que a dieta foi suplementada com óleo de peixe. Perante estes dados, os autores sugeriram que a suplementação dietética com óleo de peixe tem um efeito protector na supressão de AIE em atletas de alta competição.

Doping

O *Doping* em atletas é definido como a utilização de qualquer substância, produto ou aparelho que possa melhorar a performance do atleta ou que possibilite uma vantagem injusta em relação aos demais. No tratamento de atletas de alta competição, os médicos têm de enfrentar muitas vezes o dilema de providenciar alívio do problema em causa sem utilizar medicamentos melhoradores da performance em atletas que não têm asma. Os grupos directivos das várias organizações (Comité Olímpico Internacional e outras) identificam substâncias que são consideradas proibidas pelos seus efeitos melhoradores nas *performances* dos atletas.

No caso dos atletas com asma, isto inclui certos tipos de medicação oral e inalada. Estes atletas necessitam, frequentemente, de medicação com B2-agonistas e corticóides inalados para controlar a sua asma. Acontece que estas substâncias caem nas categorias dos “estimulantes” e dos “esteróides” respectivamente, na lista de substâncias proibidas.

Embora alguns clínicos não considerem algumas destas substâncias como sendo substâncias melhoradoras da performance, a Comissão Médica do Comité Olímpico Internacional identificou alguns medicamentos que são proibidos e outros que requerem isenções especiais. A questão dos potenciais efeitos ergogénicos dos B2-agonistas tem sido discutida ao longo de vários anos. Um documento relativamente recente divulgado pela Comissão Médica IOC refere que “não existe evidência científica que possa confirmar que os B2-agonistas inalados melhorem as performances nas dosagens utilizadas para inibir a AIE”.

Uma nova organização, a Agência Anti-Doping Mundial (WADA) foi formada para lidar com estas questões. Alguns órgãos reguladores do desporto a nível nacional têm regras e formas distintas que os atletas têm de completar para participar que podem ser diferentes dos formulários e listas usados pelo IO e USOC. É o médico que tem a responsabilidade de

assegurar que ao atleta não são prescritas substâncias proibidas e a responsabilidade de completar os formulários médicos requeridos para a participação, sendo que estes formulários devem ser preenchidos com antecedência antes do início de competições nas quais os atletas queiram estar envolvidos.

Para a asma, os B2-agonistas orais e os corticóides sistémicos estão banidos e apenas alguns B2-agonistas são permitidos. No entanto, estes só são aprovados se forem, devidamente, preenchidos os formulários de isenção terapêutica e se os atletas tiverem uma asma bem documentada de acordo com o estipulado pela Comissão Médica IOC. Também os corticóides inalados e nasais são permitidos mas apenas com uma isenção, que implica o preenchimento de um formulário especial e a notificação das entidades competentes antes da participação dos atletas em competição. Estas mesmas medicações não seriam, de forma alguma, permitidas em atletas sem asma.

Daí a importância de um correcto diagnóstico destas situações já que pode ter implicações importantes nas vidas dos atletas em causa.

O médico responsável pelas prescrições terapêuticas deve rever, regularmente, a lista de substâncias proibidas e completar os formulários apropriados para o atleta. Estes formulários devem ser dados aos atletas e depois enviados para a agência anti-doping. O site da WADA lista as várias substâncias que são proibidas.

Conclusão

A AIE é uma condição bastante comum que é, muitas vezes, subdiagnosticada, especialmente em crianças em idade escolar e em atletas de alta competição. Pode afectar atletas a qualquer nível, desde atletas recreacionais a atletas de alta competição.

Os mecanismos da AIE permanecem ainda inconclusivos, parecendo existir uma interacção entre vários mecanismos fisiopatológicos na base deste fenómeno.

O diagnóstico pode ser bastante óbvio, no entanto, muitos indivíduos podem apresentar sintomas atípicos, situações em que os sintomas podem ser facilmente confundidos com o facto de “estar em baixo de forma”. O prestador de cuidados de saúde pode ser bastante útil aos seus pacientes estando atento aos sinais e efectuando uma boa história clínica tendo em consideração os sintomas associados ao exercício. O teste de exercício é uma forma efectiva para o diagnóstico de AIE se comparado com os testes de reactividade brônquica induzida por fármacos como a metacolina e a histamina. No entanto, o melhor teste a realizar nestas situações é o teste de estimulação desporto-específico.

As consequências de um diagnóstico incorrecto podem resultar num impedimento da performance, podendo mesmo ser prejudiciais à saúde. Esta situação é particularmente importante no caso dos atletas de alta competição, uma vez que tem implicações na medicação e consequentemente nas questões relacionadas com o Doping.

O tratamento da AIE é, na maioria das vezes, simples e eficaz – 2 inalações de salbutamol antes do exercício. Na maioria das vezes, as situações de EIA são bem controladas, permitindo a participação dos atletas em qualquer tipo de desporto que escolham. Prestar atenção aos esquemas de medicação, efectuar as rotinas de aquecimento e de abrandamento/arrefecimento de forma gradual, ventilar pelo nariz, e tratar as possíveis condições alérgicas subjacentes resulta na capacidade de participação e nbo desfrutar da actividade física.

Quando isto não funciona, múltiplas medicações podem ser necessárias para prevenir a AIE. É relativamente frequente para os atletas de alta competição necessitarem de múltiplas medicações diárias devido ao seu exercício frequente.

Se a AIE não for facilmente tratada, outras condições devem ser investigadas, nomeadamente, a disfunção das cordas vocais, arritmias cardíacas e shunts direito-esquerdo.

Muitas questões permanecem sem resposta no que diz respeito à fisiopatologia da AIE e o quanto a terapêutica utilizada no combate à AIE em indivíduos com asma é ou não eficaz quando utilizada em indivíduos sem asma que experienciam AIE. É necessária uma investigação mais aprofundada sobre esta matéria, nomeadamente no que diz respeito aos grupos de atletas não asmáticos com fenómenos de AIE.

Bibliografia:

1. Weiler JM, (1996), Exercise-induced asthma: a practical guide to definitions, diagnosis, prevalence and treatment. *Allergy Asthma Proc* 17:315-25.
2. Rundell KW, Anderson SD, Spiering BA, Judelson DA, (2004), Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest* 125: 909-15
3. Rundell KW, Jenkinson DM, (2002), Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete. *Sports Med* 32:583-600
4. Miller MG, Weiler JM, Baker R, Collins J, D'Alonzo G, (2005), National athletic trainers' association position statement: management of asthma in athletes. *J Athl Train* 40:224-45

5. Holzer K, Brukner P, (2004), Screening of athletes for exercise-induced bronchoconstriction. *Clin J Sport Med* 14:134-8
6. Voy RO, (1986), The U.S. Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm, 1984. *Med Sci Sports Exerc* 18:328-30
7. Weiler JM, Layton T, Hunt M, (1998), Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol* 102: 722-6
8. Wilbert RL, Rundell KW, Szmedra L, et al, (2000) Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 32:732-737
9. Holzer K, Anderson SD, Douglass J, (2002) Exercise in elite summer athletes: challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 110:374-380
10. Mannix ET, Farber MO, Palange P, et al, (1996) Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest* 109:312-315
11. Rupp NT, Guill MF, Brudno DS, (1992), Unrecognized exercise-induced bronchospasm in adolescent athletes. *Am J Dis Child* 146:941-944
12. Weiler JM, Metzger WJ, Donnelly AL, et al, (1986), Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in highly trained athletes. *Chest* 90:23-28
13. Mannix ET, Roberts M, Fagin DP, et al, (2003) The prevalence of airways hyperresponsiveness in members of an exercise training facility. *J Asthma* 40:349-355
14. Moran W. Jackie Joyner-Kersey races against asthma. *USA Today* 1/31/2002; available at www.usatoday.com/news/health/sptlight/2002/01/31/spotlight-kersee.htm
Accessed October 1, 2004

15. Hallstrand TS, Curtis JR, Koepsell TD, et al, (2002) Effectiveness of screening examinations to detect unrecognized exercise-induced bronchoconstriction. *J Pediatr* 141:343-9
16. Rupp NT, Brudno DS, Guill MF, (1993) The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy* 70:339-42
17. Kukafka DS, Lang DM, Porter S et al, (1998), Exercise-induced bronchospasm in high school athletes via a free running test. *Chest* 114:1613-22
18. Anderson SD, Argyros J, Magnussen H, et al, (2001), Provocation by eucapnic voluntary hyperpnea to identify exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 35:344-7
19. McFadden ER, Gilbert IA, (1993) Vascular responses and thermally induced asthma. In: Holgate ST, Austen KF, Lichtenstein AM, Kay AB, editors. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. San Diego: Academic Press P. 337-55
20. Sue-Chu M, Karjalainen E-M, Laitinen A, et al, (2000) Placebo-controlled study of inhaled Budesonide on indices of airway inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration (Herrlisheim)* 67:417-25
21. Karjalainen E, Laitinen A, Sue-Chu M, et al, (2000), Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 161:2086-91
22. Gauvreau GM, Ronnen GM, Watson RM, et al, (2000), Exercise-induced bronchoconstriction does not cause eosinophilic airway inflammation or airway hyperresponsiveness in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 162:1302-7

23. Kanazawa H, Asai K, Hirata K, et al, (2002) Vascular involvement in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma. *Chest* 122:166-70
24. Kotaru C, Coreno A, Skowonski M, et al, (2000), Exhale nitric oxide and thermally induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 161:383-8
25. Scollo M, Zanconato S, Ongano R, e tal, (1999), Exhale nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1047-50
26. Terada A, Fujisawa T, Togashi K, et al, (2001) Exhale nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1879-84
27. Vizi É, Husár E, Csoma Z, et al, (2002), Plasma adenosine concentration increases during exercise: a possible contributing factor in exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 109:446-8
28. Chhabra SK, Ojha UC, (1998), Late asthmatic response in exercise-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 80:323-7
29. Helenius I, Ryttila P, Sarna S, et al, (2002), Effect if continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5.year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J Allergy Clin Immunol* 109:962-8
30. Dwyer TM, Farley JM, (1997), Mucus glycoconjugate secretion in cool and hypertonic solutions. *Am J Physiol* 272:L1121-L1125

31. National Asthma Education and Prevention Program, (1997), Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health, April 97-4051
32. Koh YI, Choi S, (2002), Blood eosinophil counts for the prediction of the severity of exercise-induced bronchospasm in asthma. *Respir Med* 96:120-125
33. Otani K, Kanazawa H, Fujiwara H, et al, (2004), Determinants of the severity of exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J Asthma* 41:271-278
34. Larsson K, Tornling G, Gavhed D, et al, (1998), Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *Eur Respir J* 12:825-830
35. Anderson SD, Daviskas E, (2000), The mechanism of exercise-induced asthma is... *J Allergy Clin Immunol* 106:453-9.
36. McFadden ER Jr, (1999), Exercise-induced asthma. New York: Marcel Dekker, Inc;
37. McFadden ER Jr, Nelson JA, Skowronski ME, Lenner KA, (1999), Thermally induced asthma and airway drying. *Am J Respir Crit Care Med* 160:221-6
38. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, McFadden ER Jr, (2000), Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 106:500-6
39. Hashimoto S, Gon Y, Matsumoto K, Takeshita I, Maruoka S, Horie T, (1998), Inhalant corticosteroids inhibit hyperosmolarity-induced, and cooling and rewarming-induced interleukin-8 and RANTES production by human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 158:597-601

40. Helenius I, Haahtela T, (2000), Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 106:444-52
41. Sue-Chu M, Larsson L, Moen T, Rennard SI, Bjermer L, (1999) Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without “ski asthma” *Eur Respir J*13:626-32
42. Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR Jr, (2005), Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 172:679-86
43. Helenius I, Lumme A, Haahtela T, (2005), Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports Med* 35:565-74
44. Thrickett KM, McCoach JS, Gerber JM, Sadhra S, Burge PS, (2002), Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air. *Eur Respir J* 19:827-32
45. Katelaris CH, Carrozzi FM, Burke TV, Byth K, (2000), A springtime Olympics demands special consideration for allergic athletes. *J Allergy Clin Immunol* 106:260-6
46. Capao-Filipe M, Moreira A, Delgado L, Rodrigues J, Vaz M, (2003), Exercise-induced bronchoconstriction and respiratory symptoms in elite athletes. *Allergy* 58:1196
47. Langdeau JB, Boulet LP, (2001), Prevalence and mechanisms of development of asthma and airway hyperresponsiveness in athletes. *Sports Med* 31:601-16
48. Anderson SD (2006) How does exercise cause asthma attacks? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6:37-42
49. Anderson S, (2005), Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Resp* 5:116-122

50. Burney PGJ, (1987), The causes of asthma – does salt potentiate bronchial activity?
J R Soc Med 80:365-7
51. Mickleborough TD, Gotshall RW, Kluka EM, et al, (2001), Dietary chloride as a possible determinant of the severity of exercise-induced asthma. Eur J Appl Physiol 85:450-6
52. Mickleborough TD, Gotshall RW, Rhodes J, Tucker A, Cordain L, (2001), Elevating dietary salt exacerbate hyperpnea-induced airway obstruction in guinea pigs. J Appl Physiol 91:1061-6
53. Gotshall RW, Mickleborough TD, Cordain L, (2000), Dietary salt restriction improves pulmonary function in exercise-induced asthma. Med Sci Sports Exerc 11(32):1815-9
54. Silva CS, Torres LAGMM, Rahal A, Terra Filho J, Vianna EO, (2006), Comparison of morning and afternoon exercise training for asthmatic children. Braz J Med Biol Resp 39:71-8
55. Stanford KI, Mickleborough TD, Ray S, Lindley MR, Koceja DM, Stager JM, (2006), Influence of menstrual cycle on pulmonary function in asthmatic athletes. Eur J Appl Physiol 96:703-10
56. Zeitoun M, Wilk B, Matsuzaka A, Knopfli BH, Wilson B, Bar-Or, (2004), Facial cooling enhances exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. Med Sci Sports Exerc 36(5):767-71
57. Thole, R.T, R. E. Sallis, A. L. Rubin, and G. N, (2001), Smith, Exercise-induced bronchospasm prevalence in collegiate cross-country runners. Med. Sci. Sports. Exerc. 33:1641-1646

58. Rundell, K W., J. Im, L. B. Mayers, R. L. Wilber, L. Szmedra, and H. R. Schmitz, (2001), Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33:208-213
59. Feinstein, R. A., C. S. Hains, M. P. Hemstreet, et al, (1999), A simple “step test” protocol for identifying suspected unrecognized exercise-induced asthma (EIA) in children. *Allergy Asthma Proc.* 20:181-188
60. Rundell, K W., R. L. Wilber, L. Szmedra, D. M. Jenkinsen, and L. B. Mayers, J. I, (1999), Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32:309-316
61. Holzer, K., S. D. Anderson, H-K. Chan, and J. Douglass, (2003), Manitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 167:534-537
62. Hallstrand T.S, Debley J.S, at al, (2007), Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 119:1092-8
63. Storms WW, (2005), Asthma associated with exercise. *Immunol Allergy Clin North Am* 25:31-43
64. Arygos GJ, Roach JM, Hurowitz KM et al, (1996), Eucapnic voluntary hyperventilation as a broncho provocation technique: development of a standardized dosing Schedule in asthmatics. *Chest* 109:1520-1524
65. Mannix ET, Roberts MA, Dukes HJ et al, (2004), Airway hyperresponsiveness in high school athletes. *J Asthma* 41:567-574

66. Holzer K, Anderson SD, Chan HK, Douglass J, (2003), Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in the athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 167:534-537
67. Randolph C, (2005), Making the diagnosis of asthma in the athlete. *Clin Rev Allergy* 29:112-123
68. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al, (2000), Guidelines for methacoline and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 161:309-329
69. Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR et al, (1992), Sensivity and specificity of bronchial provocation testing. Na evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm. *Chest* 102:347-355
70. Rabe KF, adachi M, Lai CK et al, (2004), Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 114:40-47
71. Buckvald F, Hermansen MN, Nelson KG, Bisgaard H., (2005), Exhaled nitric oxide predicts exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Chest* 128(4):1964-1969
72. Bonini S, Brusasco V, Carlsen KH et al, (2004), Diagnosis of asthma and permitted use of beta2-agonists in athletes. *Allergy* 59:33-36
73. Rundell KW, Spiering BA, Evans TM, Baumann JM, (2004), Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Med Sci Sports Exerc* 36:405-10
74. Storms WW. Review of exercise-induced asthma, (2003), *Med Sci Sports Exerc* 35:1464-70

75. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K, (2001), Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 35:344-7
76. Randolph C, Randolph M, Frazer B, (1991), Exercise induced asthma in school children. *J Allergy Clin Immunol* 87:341
77. Fonseca JA, Costa-Pereira A, Delgado L, Silva LN, Magalhaes M, Castel-Branco MG, et al, (2005), Pulmonary function electronic monitoring devices: a randomized agreement study. *Chest* 128:1258-65
78. Tancredi G, Quattrucci S, Scalercio F, De Castro G, et al, (2004), 3-Min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 23:569-574
79. McKenzie DC, McLuckie SL, Stirling DR, (1994), The protective effects of continuous and interval exercise in athletes with exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 26:951-6
80. Jonasson G, Carlsen K-H, Hultquist C, (2000), Low-dose budesonide improves exercise-induced bronchospasm in school children. *Pediatr Allergy Immunol* 11:120-125
81. Vidal C, Fernández-Ovide E, Piñero J, et al, (2001), Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 86:655-8
82. Edelman JM, Turpin JÁ, Bronsky EA, et al, (2000), Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Intern Med* 132:97-104

83. Bronsky EA, Pearlman DS, Pobiner BF, et al, (1999), Prevention of exercise-induced bronchospasm in pediatric asthma patients: a comparison of two salmeterol powder delivery devices. *Pediatrics* 104:501-5
84. Ferrari M, Balestreri F, Baratieri S, et al, (2000), Evidence of the rapid protective effect of formoterol dry-powder inhalation against exercise-induced bronchospasm in athletes with asthma. *Respiration (Herrlisheim)* 67:510-3
85. Iikura Y, Hashimoto K, Akasawa A, et al, (1996), Serum theophylline concentration levels and preventative effects on exercise-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 26:38-41
86. (1997), Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD): National Institutes of Health; Pub. No. 98-4051.
87. Mickleborough T, Murray R, Ionescu A, et al, (2003), Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1181-9
88. Vilsvik J, Ankerst J, Palmqvist M, Persson G, Schaanning J, Schwabe G, et al, (2001), Protection against cold air and exercise-induced bronchoconstriction while on regular treatment with Oxis. *Respir Med* 95:484-90. Erratum in: *Respir Med* 95:769
89. Ferrari M, Segattini C, Zanon R, Bertaiola M, Balestreri F, Brotto E, et al, (2002), Comparison of the protective effect of formoterol and of salmeterol against exercise-induced bronchospasm when given immediately before a cycloergometric test. *Respiration* 69:509-12
90. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al, (1998), Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 339:147-52

91. Hancox RJ, Subbarao P, Kamada D, Watson RM, Hargreave FE, Inman MD, (2002), Beta2-agonist tolerance and exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1068-70
92. Yates DH, Worsdell M, Barnes OJ, (1997), Effect of regular salmeterol treatment on albuterol-induced bronchoprotection in mild asthma. *Am J Respir Crit care Med* 156:988-91
93. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP, (1994), Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med* 88:363-8
94. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HÁ, Cherniack R, Craig TJ, et al, (2004), National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 364:1505-12
95. Weiler JM, Malloy C, (2005), Asthma and athletes: therapy to compete. *Clin Ver Allergy Immunol* 29:139-49
96. Meltzer SS, Hasday JD, Cohn J, Bleecker ER, (1996), Inhibition of exercise-induced bronchospasm by zileuton: a 5-lipoxygenase inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 153:931-5
97. Fisher L, Davies M, Craig TJ, (2005), Nasal obstruction, the airway, and the athlete. *Clin Ver Allergy Immunol* 29:151-8
100. Beuther DA, Martin RJ, (2006), Efficacy of a Heat Exchanger Mask in Cold Exercise-Induced Asthma. *Chest* 129:1188-93

101. National Asthma Education and Prevention Program, (2002), Expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma update on selected topics; 110:S141-S219
102. Helenius Ij, Ryttila P, Metso T, et al. (1998) Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 53:346-352
103. Kim JH, LS, Kim HB, Kim BS, et al. (2005) Prolonged effect of montelukast in asthmatic children with exercise-induced bronchoconstriction. *Pediatr Immunol* 39:162-166
104. Dahlen B, Roquet A, Inman MD, et al. (1999) Influence of zafirlukast and loratadine on exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 109:789-793
105. Sin DD, Man J, Sharpe H, et al. (2004) Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292:367-376
106. Rundell KW, Spiering BA, Baunmann JM, et al. (2005) Effect of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *Br J Sports Med* 39:232-236
107. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, et al, (1999), Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction: Montelukast/Salmeterol Exercise Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 104:547-553
108. Milgrom H. (2004) Exercise-induced asthma: ways to wise exercise. *Allergy Clin Immunol* 4:147-153

109. Becker JM, Rogers J, Rossini G et al. (2004) Asthma deaths during sports: report of a 7 year experience. *J Allergy Clin Immunol* 113:264-267
110. American Thoracic Society, (2000), Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 161:309–329
111. Anderson SD, Brannan JD, (2003), Methods for “indirect” challenge test including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 24:27-54.
112. <http://goncalopitarmablog.blogspot.com/2009/04/check-up-maquina.html>
113. <http://faculty.gvsu.edu/glassst/wingate.jpg&imgrefurl>
114. <http://img.medscape.com/article/708/059/708059-fig2.jpg&imgrefurl>
115. http://www.breathxchange.com/images/3_BreathXchange.jpg&imgrefurl