



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**INÊS SOFIA HENRIQUES VIEIRA**

***ASMA DO EXERCÍCIO:  
FOCO NA FISIOPATOLOGIA E FATORES DE RISCO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DOUTOR CELSO PEREIRA  
DOUTOR FREDERICO REGATEIRO**

**SETEMBRO / 2015**



# Índice

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>4</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>5</b>
<i>Abstract</i> .....	<b>6</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>7</b>
<b>Definição</b> .....	<b>9</b>
<b>Epidemiologia e Fatores de Risco</b> .....	<b>10</b>
<b>Fisiopatologia</b> .....	<b>12</b>
Teorias Explicativas.....	12
<i>Teoria Térmica/Vascular</i> .....	12
<i>Teoria Hiperosmolar</i> .....	13
<i>Hipótese Inflamatória Modificada</i> .....	14
Fatores relevantes na Fisiopatologia .....	16
<i>A importância do epitélio</i> .....	16
<i>A importância das alterações inflamatórias</i> .....	23
<i>A Importância do Sistema Nervoso</i> .....	28
<i>A importância do stress oxidativo</i> .....	29
<i>A Importância do Stress Mecânico</i> .....	30
<i>A Importância do Ambiente</i> .....	31
<i>A Importância das Comorbilidades</i> .....	32
Fenótipo e Genótipo da Asma do Exercício .....	36
<b>Manifestações Clínicas</b> .....	<b>39</b>
AIE/BIE <i>Breakthrough</i> – definição e fisiopatologia.....	39
Refratariedade ao exercício – definição e fisiopatologia.....	40
<b>Consequências e Complicações</b> .....	<b>42</b>
<b>Rastreio e Diagnóstico</b> .....	<b>43</b>
<b>Diagnóstico Diferencial</b> .....	<b>50</b>
<b>Tratamento e Prevenção</b> .....	<b>51</b>
Medidas Farmacológicas.....	51
<i>Agonistas <math>\beta_2</math></i> .....	51

<i>Corticosteróides inalados (ICS)</i> .....	52
<i>Estabilizadores dos mastócitos</i> .....	52
<i>Antagonistas dos receptores dos leucotrienos</i> .....	53
<i>Outros agentes</i> .....	53
<i>Utilização dos Fármacos</i> .....	54
<b>Medidas não Farmacológicas</b> .....	<b>54</b>
<i>Aquecimento</i> .....	55
<i>Exposição a alérgenos</i> .....	55
<i>Exercício Regular</i> .....	55
<i>Filtros respiratórios</i> .....	55
<i>Medidas Dietéticas</i> .....	56
<b>Prática de Desporto</b> .....	<b>58</b>
<b>Conclusão</b> .....	<b>59</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>61</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>62</b>

## Lista de Abreviaturas

- **AA** - ácido araquidónico
- **ADRB2** - receptor  $\beta$ 2-adrenérgico
- **AIE** - asma induzida pelo exercício
- **ALOX-5** - araquidonato lipooxigenase-5
- **Aqp5** - aquaporina 5
- **ATP** - adenosina trifosfato
- **ATS** – *American Thoracic Society*
- **BIE** - broncoconstrição induzida pelo exercício
- **COX** – ciclooxigenase
- **CysLTs** - leucotrienos cisteínicos
- **DEPs** - *diesel exhaust particles*
- **ECT** - *exercise challenge test*
- **ET-1** - endotelina-1
- **FEF<sub>25-75%</sub>** - volume respiratório forçado a 25-75%
- **FeNO** - óxido nítrico exalado
- **FEV<sub>1</sub>** - volume expiratório forçado num segundo
- **FVC** – capacidade vital forçada
- **FLAP** - proteína ativadora da 5-lipoxigenase
- **HETE** - ácido hidroxiieicosatetraenoico
- **HVA** - hiperreatividade das vias áreas
- **HVE** - hiperpneia voluntária eucápnica
- **ICS** - corticosteróides inalados
- **IL** - interleucina
- **IL-18R1** - receptor 1 da IL-18
- **IL-18RAP** - proteína acessória do receptor da IL-18
- **IMC** – índice de massa corporal
- **LABA** -  $\beta$  agonistas de longa duração de ação
- **LT** - leucotrienos
- **MAP** - *mitogen activated protein*
- **NK** - *natural killer*
- **NO** – óxido nítrico
- **PCR** – proteína C reativa
- **PG** – prostaglandinas
- **PLA<sub>2</sub>** - fosfolipase A<sub>2</sub>;
- **PTGDR** - receptor prostanoide da PGD<sub>2</sub>
- **RANTES** - *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*
- **ROS** - espécies reativas de oxigénio
- **SABA** -  $\beta$  agonistas de curta duração de ação
- **sPLA<sub>2</sub>-X** - fosfolipase A<sub>2</sub>-X secretada
- **TAE** – temperatura do ar expirado
- **TGM2** - transglutaminase 2
- **TNF/IL-1 $\beta$**  - *tumor necrosis factor*
- **Treg** - linfócitos T reguladores
- **TX** - tromboxano.

## Resumo

Hiperreatividade das vias aéreas ao exercício refere-se a um estreitamento transitório das vias aéreas após o exercício. Pode surgir em indivíduos asmáticos (asma induzida pelo exercício) ou isoladamente (broncoconstrição induzida pelo exercício). A prevalência desta patologia depende das características da população estudada, tendo sido reportados valores dispares, variando entre 4-20%.

As teorias clássicas para explicar a fisiopatologia focam-se na importância de alterações da osmolaridade ou da temperatura. Vários elementos parecem ter um papel determinante, entre os quais se destaca o epitélio das vias aéreas, a inflamação, a disautonomia, o *stress* mecânico e o *stress* oxidativo. Comorbilidades, fatores ocupacionais e exposição a certas condições ambientais parecem ser também relevantes.

Não foi ainda definido um *Gold standard* para o diagnóstico. As manifestações clínicas são inespecíficas e insuficientes para o seu estabelecimento, pelo que alguns protocolos têm vindo a ser propostos. Em relação ao tratamento, as medidas farmacológicas são no geral semelhantes às utilizadas na asma, com algumas adaptações nos doentes apenas com broncoconstrição induzida pelo exercício. Adicionalmente têm vindo a ser estudadas várias opções não farmacológicas.

Tendo em conta que um melhor conhecimento dos fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos poderá permitir uma abordagem mais adequada desta patologia, são objetivos deste trabalho reunir os mais recentes dados sobre estes dois pontos. Adicionalmente pretende-se também dar uma visão da prática clínica desta patologia, descrevendo-se as manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

**Palavras chave:** asma induzida pelo exercício, exercício, fisiopatologia, fatores de risco, hiperreatividade brônquica, epitélio, leucotrienos cisteínicos

## *Abstract*

Airway hyperreactivity is a transient narrowing of the airways that follows exercise. It may appear in asthmatic individuals (exercise-induced asthma) or as an isolated condition (exercise-induced bronchoconstriction). It's prevalence depends on the characteristics of the study population, with reported values ranging from 4-20%.

The classical theories to explain its physiopathology focus on the importance of either osmotic or thermal changes. Several elements seem to have a preponderant role including the epithelium, inflammation, dysautonomia, mechanical stress and oxidative stress. Comorbidities as well as occupational factors and exposure to some environmental conditions also seem to be relevant.

A gold standard for this disease's diagnosis has not yet been defined. The clinical presentation is unspecific and insufficient for it's establishment, therefore some protocols have been proposed. In relation to its treatment, the pharmacological measures are in general similar to those applied to asthmatic patients, with some adaptations being made in those with isolated exercise induced bronchoconstriction. Furthermore, non pharmacological measures have also been studied.

Since a better knowledge of the risk factors and physiopathological mechanisms may lead to a more adequate approach to this pathology, one of the objectives of this work is to gather the most recent data about these topics. Further, it's also intended to provide an insight on the clinical practise regarding this condition, describing it's clinical manifestations, diagnosis and treatment.

**Keywords:** exercise-induced asthma, exercise, physiopathology, risk factors, bronchial hyperreactivity, epithelium, cysteinyl leukotrienes

## Introdução

A asma é uma doença inflamatória multifactorial das vias aéreas caracterizada por sintomatologia respiratória, condicionada por uma panóplia de factores desencadeantes, nomeadamente exercício, exposição a alergénios, infeções virais, entre outros.

Asma do exercício representa um fenótipo específico de asma, caracterizado por uma hiperreatividade das vias aéreas relacionada com o esforço físico. Esta patologia afeta grande parte dos asmáticos, embora possa ocorrer também em indivíduos não asmáticos.

Os dados relativos à prevalência desta patologia são bastante variáveis conforme a população investigada e os métodos usados. No entanto, em termos globais a hiperreatividade das vias aéreas ao exercício é uma condição frequente, podendo afetar entre 4-20% da população e com repercussões potencialmente prejudiciais à saúde e bem estar.

Apesar da importância desta entidade, os mecanismos fisiopatogénicos não são completamente conhecidos, consignados em diferentes hipóteses. Destacam-se a teoria térmica, a teoria hiperosmolar e a mais recente teoria imunoinflamatória. Para uma abordagem abrangente da patogenia da asma do exercício é necessário analisar os diversos factores envolvidos no desenvolvimento desta resposta broncoconstritora. Vários mediadores inflamatórios, o epitélio, os leucócitos, o sistema nervoso, o *stress* mecânico e o *stress* oxidativo parecem ter um papel importante no desenvolvimento da asma do exercício. Para além dos factores descritos, esta patologia parece ser também influenciada por comorbilidades do indivíduo e por factores ambientais.

Uma compreensão mais aprofundada dos múltiplos mecanismos subjacentes poderá criar novas oportunidades para o rastreio, diagnóstico, tratamento e prevenção da asma do exercício. Neste contexto, o objetivo principal deste trabalho é compilar os dados mais recentes e atuais relativos à fisiopatologia da asma do exercício. Assim, pretende-se enumerar os principais factores de risco e agravamento bem como as condicionantes e comorbilidades

mais comuns que favorecem a expressão clínica de sintomas. Serão também focados os diferentes mecanismos que sustentam a multiplicidade de vias conducentes à neuro-imuno-inflamação e ao espasmo do músculo liso, bem como a contribuição do epitélio da via aérea.

Adicionalmente, para permitir uma visão contextualizada, serão abordados aspetos essenciais a qualquer patologia, entre os quais se destaca: manifestações clínicas, rastreio, diagnóstico e tratamento da asma induzida pelo exercício. Serão também tecidas algumas considerações relativamente à prática de desporto nestes doentes.

## Definição

Asma de exercício resulta do estreitamento das vias aéreas durante ou, mais frequentemente, após o exercício. **(1-4)** De acordo com a *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* e a *American Thoracic Society* (ATS) deve haver um declínio igual ou superior a 10% no volume expiratório forçado num segundo (FEV<sub>1</sub>) em relação ao valor basal. **(1,3,5)**

No projeto PRACTALL foi feita distinção entre asma induzida pelo exercício (AIE) e broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE). A primeira refere-se ao aparecimento, relacionado com o exercício, de sintomas de obstrução das vias aéreas inferiores, como tosse, sibilância e dispneia, em indivíduos com asma subjacente, enquanto a segunda designa os casos em que a clínica de broncoconstrição ocorre apenas com a prática de exercício. **(6)** Ao longo deste trabalho adoptar-se-á como termo genérico a designação AIE/BIE, sendo os termos AIE ou BIE usados quando se pretender referenciar indivíduos com ou sem asma de base, respetivamente.

## Epidemiologia e Fatores de Risco

Importa, antes de mais, referir que as prevalências estimadas de AIE/BIE dependem da população avaliada, do método utilizado para a deteção da patologia, da intensidade e duração do exercício, e de outras condições, tais como a humidade e a temperatura do ar inspirado. Desta forma, os dados referentes à prevalência desta patologia têm apresentado valores muito discrepantes, a variar entre os 4-20%. **(4,5,7)**

O exercício é um dos estímulos broncoconstritores mais frequentes em asmáticos. **(3)** Num estudo de base populacional verificou-se que a AIE/BIE estava presente em 8-10% da população em geral e em cerca de 35% da população com asma de base. **(8)** Outros estudos encontraram uma prevalência de AIE mais elevada, podendo estar presente em até 90% dos indivíduos diagnosticados com asma. **(3-5,9-12)** No entanto, num estudo de Ostrum *et al* a taxa mais elevada de AIE foi apenas de 33,9% (na faixa etária dos adolescentes). **(10)**

Alguns dados sugerem que a presença de BIE na infância identifica crianças com risco acrescido de desenvolver asma. **(13)** Em crianças e adolescentes a AIE/BIE é uma causa comum de sintomas respiratórios. Os dados relativos à prevalência são muito díspares tendo sido reportados valores desde 7,4% a 19,2%. **(14)** Outros autores referem que em crianças asmáticas a hiperreatividade ao exercício surge em cerca de metade dos casos. **(15)**

Prevalências mais elevadas, na ordem dos 30-70% têm sido encontradas nos atletas de alta competição, particularmente nos desportos de resistência como natação, remo ou *ski*. A hiperreatividade das vias aéreas (HVA) é o distúrbio crónico mais comum em atletas olímpicos. **(16-18)** Neste âmbito há ainda que referir que esta patologia parece ser mais frequente em praticantes de desportos de inverno do que de verão. Parece, também, existir uma maior tendência ao desenvolvimento desta patologia em praticantes de desportos ao ar livre do que em atletas que praticam exercício em ambientes com temperatura e humidade controladas. **(3,5,8,19)**

Num estudo transversal com 700 crianças entre os 10 e os 12 anos de idade, foi demonstrada uma correlação inversa entre o nível de adesão à dieta mediterrânica e a prevalência de sibilância induzida pelo exercício. **(20)**

Os sintomas respiratórios durante o exercício têm frequentemente vindo a ser considerados como tradutores de um mau controlo da asma. **(10,11,21,22)** No entanto, a relação entre este tipo de sintomas, AIE e asma não está ainda estabelecida. Num estudo com dados recolhidos numa amostra populacional de crianças realizado nos EUA, verificou-se uma correlação significativa entre um controlo “deficiente” ou “muito deficiente” da patologia asmática de base e um diagnóstico de AIE. Em adolescentes e adultos esta correlação não foi significativa. No entanto, verificou-se que a sintomatologia respiratória dependente do exercício tinha uma maior magnitude nos grupos com asma não controlada. **(10)**

## Fisiopatologia

A patogênese da AIE/BIE não é ainda completamente compreendida. No entanto, vários mecanismos têm vindo a ser identificados. A interação de fatores intrínsecos com vários fatores ambientais parece ter um papel de relevo no desenvolvimento desta patologia, **(23,24)** embora persista a dúvida se os mecanismos são os mesmos em asmáticos e não asmáticos. **(25)**

Classicamente são consideradas a teoria da hiperosmolar e a teoria térmica/vascular. Mais recentemente foi proposta uma nova teoria inflamatória.

## Teorias Explicativas

### Teoria Térmica/Vascular

Esta teoria defende que a inspiração de grandes quantidades de ar frio e seco ativa neurorreceptores brônquicos sensíveis à temperatura induzindo vasoconstrição. Após o *terminus* do exercício surgirá hiperémia reativa, extravasamento vascular e edema das vias aéreas. Consequentemente haverá um estreitamento do calibre das vias aéreas que levará aos sintomas característicos da AIB/BIE. **(1,2,26,27)**

Quando este fenómeno ocorre nas vias aéreas distais as consequências podem ser mais prolongadas, em resultado da diferença do revestimento líquido em relação às vias aéreas de maior calibre. Nas pequenas vias aéreas o líquido adquire características de surfatante (baixando a tensão superficial e prevenindo o colapso durante a expiração). Se este meio biológico for substituído por muco, com maior tensão superficial, as pequenas vias aéreas tornam-se mais suscetíveis ao colapso. **(28)**

Foi observado que a exposição a ar frio pode aumentar preferencialmente a expressão de citocinas Th<sub>2</sub> - interleucinas (IL) 4 e 5, criando um padrão semelhante ao encontrado na asma

alérgica e em outras reações de hipersensibilidade. Esta teoria não explica, no entanto, o facto de a AIB/BIE também poder acontecer após exposição a ar quente. Apesar de os fenómenos vasculares poderem ter um papel de relevo quando o exercício é realizado a baixas temperaturas, estes eventos serão menos relevantes em climas moderados ou quentes. **(26)**

### Teoria Hiperosmolar

Segundo esta teoria a principal causa de AIB/BIE consiste numa mudança na osmolaridade nas células residentes das vias aéreas.

Quando a taxa de ventilação excede um determinado limiar não é possível respirar apenas pela via nasal, sendo também utilizada a respiração bucal. Desta forma, há um menor condicionamento (aquecimento e humidificação) do ar antes da sua entrada nas vias aéreas. **(2,26)** A perda de água que advém da humidificação do ar inspirado gera uma superfície das vias aéreas hiperosmolar com aumento do  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Ca}^{2+}$  e da produção de muco. Esta alteração provoca difusão de água para o exterior das células para restaurar a osmolaridade da superfície. **(29)** O aumento da osmolaridade intracelular assim gerado desencadeará a desgranulação de mastócitos e eosinófilos com a libertação de mediadores como a histamina, leucotrienos (LT) e prostaglandinas (PG). Estes mediadores vão induzir constrição do músculo liso das vias aéreas e aumento da permeabilidade vascular, que conduzirá a um estreitamento do calibre das vias aéreas e edema. **(2,26)**

Há vários dados a favor desta teoria: foi encontrada uma correlação entre a gravidade da AIE/BIE, o conteúdo de água no ar inspirado e a quantidade de água perdida medida na cavidade oral; a HVA foi significativamente reduzida após a inspiração de ar pré-condicionado à temperatura corporal e saturado com vapor de água; os estabilizadores dos mastócitos inibem a obstrução pós-exercício; a inalação de manitol (agente osmótico) pode mimetizar os efeitos do exercício no calibre das vias aéreas; atletas com maior probabilidade

de ocorrência de desidratação (por exemplo, em desportos de resistência e de inverno) estão em maior risco de AIE/BIE; o conteúdo de sal na dieta é um modificador da severidade da AIE/BIE. **(2,13)**

### **Hipótese Inflamatória Modificada**

Numa publicação de Carlsen *et al* sustenta-se que as alterações bioquímicas provocadas pelo estímulo osmótico, com consequente alteração no volume celular, estão associadas à libertação de mediadores. **(30)** O arrefecimento do ar não é um pré-requisito para o desenvolvimento de AIE/BIE. Coloca-se, no entanto, a hipótese de que, em condições de perda de calor significativa no sistema respiratório, ambos os mecanismos possam contribuir para o broncospasmo. Inspirar ar frio e seco aumenta a área que fica desidratada e hiperosmótica. Adicionalmente, o engurgitamento vascular pode agravar o estreitamento causado pela contração muscular. **(2,30)**

Mais recentemente foi proposta uma teoria inflamatória modificada, que corrobora a importância da hiperosmolaridade e do arrefecimento do ar e acrescenta outro fator à patogénese da AIB/BIE. É defendido que a lesão das vias aéreas provocada por hiperpneia recorrente durante o exercício é um fator chave para o desenvolvimento desta patologia. Habitualmente o ar encontra-se totalmente humidificado até às 12<sup>a</sup> geração das vias aéreas. A ventilação excessiva, especialmente de ar seco, leva ao recrutamento das vias aéreas de pequeno calibre. Como resultado, surge lesão das células epiteliais das vias aéreas distais, levando a exsudação plasmática e induzindo uma resposta inflamatória. A recorrência do ciclo lesão-reparação terá bastante relevo. **(26,29)**

Em modelos animais foi observado que hiperpneia prolongada nas vias aéreas periféricas inicia uma sequência de danos na mucosa e alterações inflamatórias. Quando repetida leva a

desenvolvimento de edema na mucosa, com um período de recuperação de cerca de uma semana. **(23)**

Processos de reparação rápidos e bem orquestrados são críticos para assegurar que o epitélio respiratório consiga continuar a proteger o meio interno. **(2)**

Na presença de desencadeantes ambientais e de um epitélio suscetível (como o dos asmáticos) pode haver uma reparação aberrante. Esta alteração pode levar à produção de fatores de crescimento e a uma resolução inadequada da inflamação. A interação com o mesênquima subjacente, fatores de crescimento e citocinas pode promover *remodelling* e inflamação persistente. Adicionalmente, num epitélio suscetível, o influxo de células inflamatórias que precede a lesão tecidual pode também danificar o epitélio através da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). Kippelen e Anderson sugerem que em indivíduos não asmáticos, será essencialmente o ciclo de dano-reparação, acima discutido, que pode favorecer o aparecimento de BIE. Nestes indivíduos, a exsudação plasmática repetida pode, através da exposição do músculo liso a moléculas biológicas ativas, modificar as propriedades do músculo conduzindo à hiperreatividade. **(2)**

Há uma relação entre a incidência, o número de anos de treino e a intensidade do desporto o que sugere um papel para o dano cumulativo. **(31)**

Outra base importante desta teoria é o facto de o exercício, tanto agudo como crónico, provocar alterações no número e função das células imunitárias circulantes. Em alguns casos a resposta pró-inflamatória ao exercício tem o potencial de induzir sintomas do trato respiratório superior e de mimetizar infeções respiratórias. **(26)**

Geralmente há ainda aumento das citocinas pró-inflamatórias e, tal como nas restantes teorias, é destacada a importância da ativação preferencial do eixo Th2. **(26)**

Se se verificar que a inflamação tem efetivamente um papel central na AIE/BIE novas abordagens terapêuticas terão de ser equacionadas. Agentes farmacológicos como fatores de

crescimento epidérmico ou dos queratinócitos podem auxiliar a manter/restaurar a função epitelial normal e prevenir a instalação da doença ou alterar o seu curso. **(31)**

## Fatores relevantes na Fisiopatologia

### A importância do epitélio

O epitélio das vias aéreas é, simultaneamente, o alvo e o substrato anatômico que sustenta a persistências das alterações inflamatórias na parede brônquica em asmáticos. As células epiteliais são também fonte de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento. **(32)**

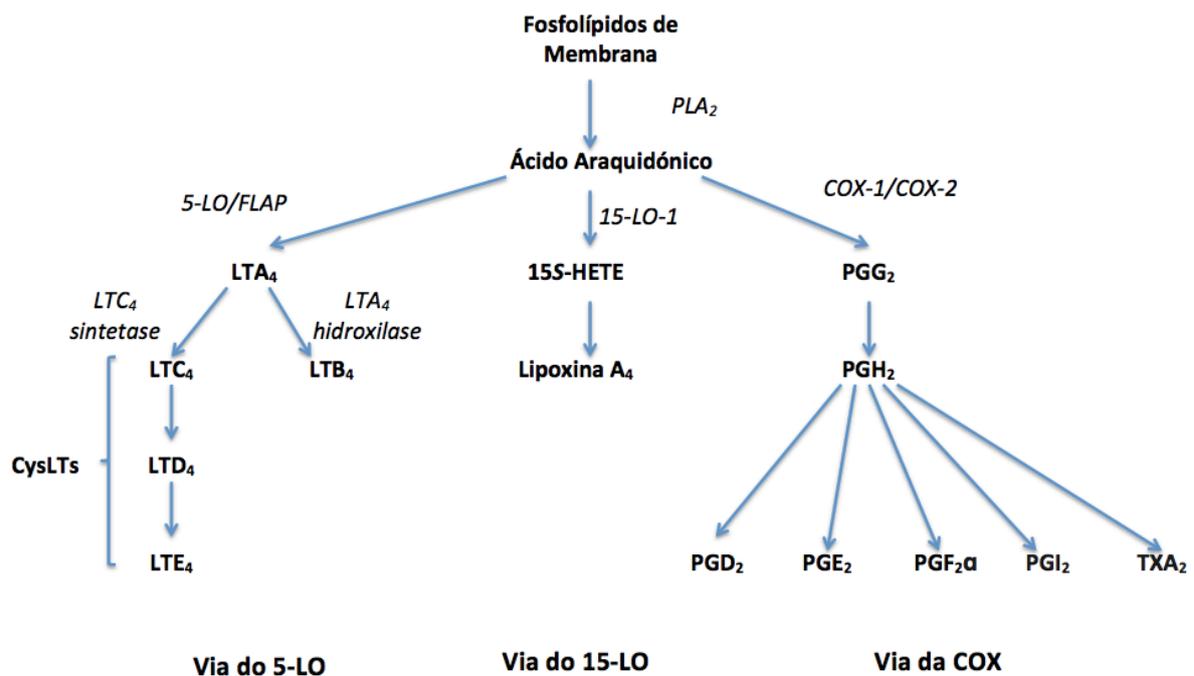
A quantidade de células epiteliais descamativas encontradas na expectoração induzida de indivíduos com AIE é substancialmente mais elevada do que a encontrada em asmáticos sem AIE, o que dá destaque à relevância do epitélio nesta patologia. **(13,33)**

Como já referido, durante o exercício há transferência de calor e água para o exterior das vias aéreas para equilibrar a temperatura e humidade do ar inspirado. Para que isto aconteça há transferência de água das células epiteliais osmoticamente sensíveis a partir de *tight junctions* e é também gerado um gradiente térmico. A perda de água por evaporação inicia a libertação de adenosina trifosfato (ATP) e adenosina levando à ativação de cascatas de sinalização com aumento intracelular de cálcio. Tanto o estímulo osmótico como o estímulo gerado pela hiperpneia são detetados pelo epitélio levando à ativação de leucócitos e à libertação de mediadores inflamatórios. **(8,13,31,33-35)**

Os mastócitos e os eosinófilos parecem estar fortemente implicados na libertação de mediadores inflamatórios, principalmente eicosanóides, como sejam os leucotrienos cisteínicos (CysLTs). **(13,31,33,36)**

Importa ainda referir que o próprio epitélio parece ter alguma capacidade de produzir eicosanóides inflamatórios através da 15-lipoxigenase-1, tendo-se verificado um aumento pós-exercício dos níveis do produto desta enzima (ácido 15S-hidroieicosatetranoico) nos

indivíduos com AIE/BIE. (13,33) É ainda colocada a hipótese de que o ácido araquidônico (AA), ou um intermediário na via de síntese de leucotrienos, seja libertado pelo epitélio e conduza à síntese de eicosanoides que induzem broncoconstrição através do metabolismo transcelular. (31) A **Figura 1** providencia uma visão geral da formação de eicosanoides a partir do AA:



**Figura 1:** Formação de eicosanoides a partir do ácido araquidônico via 5- e 15-lipoxigenase e ciclooxigenase. COX, ciclooxigenase; CysLT, leucotrienos cisteínicos, FLAP, proteína ativadora da 5-lipoxigenase; HETE, ácido hidroxi-eicosatetraenoico, LO, lipoxigenase; PG, prostaglandina; PLA<sub>2</sub>, fosfolipase A<sub>2</sub>; TX, tromboxano.

Adaptado de Hallstrand TS, William AA, Moira LA, William RHJ. Role of cells and mediators in exercise-induced bronchoconstriction. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2013; 33(3): 313-328. (34)

O mecanismo celular que leva à ativação de leucócitos, não é ainda conhecido. Apesar de o estímulo osmótico ter a capacidade para ativar diretamente células inflamatórias, é provável que o estímulo provocado pelo exercício ou pela hiperpneia seja, predominantemente, sentido pelo epitélio, levando à ativação e liberação de mediadores inflamatórios por leucócitos. (13,31) Uma explicação possível é que o epitélio liberte um produto capaz de ativar os leucócitos circundantes, tendo sido proposto que a fosfolipase A<sub>2</sub>-X secretada (sPLA<sub>2</sub>-X)

possa desempenhar esta função. **(34)** A fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) é responsável pela libertação de AA da posição *sn-2* da membrana dos fosfolípidos, sendo a primeira enzima limitante para a formação de eicosanoides. **(33,37-39)** A sPLA<sub>2</sub>-X tem gerado interesse no contexto da AIB/BIE, por ser a isoforma mais potente na libertação de AA **(33)** e por ser, predominantemente, expressa no epitélio das vias aéreas. **(33,37-39)** Os seus níveis surgem aumentados no lavado broncoalveolar de indivíduos asmáticos, com níveis mais elevados na asma severa e correlacionam-se com a função pulmonar e a produção de eicosanóides. **(33)** A expressão do gene *PLA2G10*, que codifica a PLA<sub>2</sub>, aumenta durante a diferenciação e reparação epitelial. Citocinas implicadas na asma, como o *tumor necrosis factor* (TNF/IL-1 $\beta$ ), IL-17 e IL-13, aumentam a expressão de PLA<sub>2</sub>, enquanto que a IL-4 leva à sua redução. Num estudo de Hallstrand *et al.* verificou-se expressão semelhante do gene *PLA2G10* no epitélio das vias aéreas de asmáticos e não asmáticos sugerindo que a regulação poderá ser predominantemente pós-transcricional. Foi também verificado que a sPLA<sub>2</sub>-X é regulada epigeneticamente pelo butirato de sódio, um inibidor não seletivo da histona desacetilase, e tem sido observada uma atividade reduzida da histona desacetilase na asma. É ainda possível que a expressão aumentada se deva a uma fonte não epitelial. **(36)** A sPLA<sub>2</sub>-X servirá como um regulador do metabolismo dos eicosanoides não só pelo papel na libertação de AA, mas também através da sua atuação em células-alvo (nomeadamente eosinófilos) após ser secretada. **(33,37,39)** A transativação de eosinófilos pela sPLA<sub>2</sub>-X pode ser um mecanismo importante na formação de CysLTs em asmáticos. **(39)**

Um estudo *Genome Wide Expression* identificou expressão aumentada de transglutaminase 2 (TGM2) em doentes com AIE. **(40)** A TGM2 modifica enzimaticamente a PLA<sub>2</sub>-X, o que sugere que parte da sua função seja regular a síntese de eicosanoides e lisofosfolípidos. **(13,33,34,40)** O gene da TGM2 (20q11.2-12) está localizado na

proximidade de um grupo de genes relacionados com a função barreira do epitélio e próximo de regiões associadas tanto à dermatite atópica como à asma. **(33,40)**

Apesar de ser claro que a sPLA<sub>2</sub>-X é uma grande fonte de AA e lisofosfolípidos, os mecanismos para a formação de CysLT são mais complexos. Sabe-se que PLA<sub>2</sub> citosólica  $\alpha$  (cPLA<sub>2</sub>- $\alpha$ ) do grupo IVA tem um papel de relevo na síntese endógena destes compostos em células mielóides. A sPLA<sub>2</sub>-X poderá ativar a cPLA<sub>2</sub>- $\alpha$  por um mecanismo que envolve o influxo intracelular de cálcio e a fosforilação de um resíduo de serina pela via das MAP (*Mitogen Activated Protein*) cinases (envolvendo p38 e JNK). **(33,37-39)**

A enzima crítica na síntese de CysLTs a partir de AA é a LTC<sub>4</sub> sintetase que se encontra predominantemente presente nos mastócitos e eosinófilos das vias aéreas de asmáticos. O LTC<sub>4</sub> resultante desta reação é exportado da célula e rapidamente transformado em LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>. O primeiro exerce efeitos broncoconstritores e pró-inflamatórios através do receptor 1 dos CysLTs, enquanto que o LTE<sub>4</sub> é estável e não interage com este receptor. **(33,34)**

Os CysLTs atuarão através da estimulação de receptores acoplados à proteína G, condicionando a contração do músculo liso. **(27)** Estes eicosanoides foram também encontrados em níveis mais elevados no condensado do ar expirado de asmáticos com AIE do que em asmáticos sem esta manifestação, estando a sua variação relacionada com a severidade da AIE. **(33,34,41)** Têm vindo a ser encontrados níveis basais mais elevados de CysLTs em indivíduos com AIE que aumentam após o exercício. **(11,13,33)** Após provocação com exercício os níveis destes eicosanoides encontram-se elevados aos 30 minutos, 1 hora e 6 horas em indivíduos com AIE/BIE. **(33)** Estudos farmacológicos com antagonistas dos CysLTs demonstram que estes eicosanoides têm um papel de relevo na patogénese da AIB/BIE. No entanto, considerando que tais fármacos conferem apenas proteção parcial contra a HVA ao exercício, fatores adicionais estarão necessariamente envolvidos. **(34)**

Após exercício há desgranulação mastocitária com liberação de histamina e triptase. Estudos com inibidores farmacológicos indicam que a histamina é responsável pela fase inicial da resposta broncoconstritora, enquanto a liberação de CysLTs vai determinar um efeito mais prolongado e intenso. **(13,33,34)**

A PGD<sub>2</sub> é também um eicosanoide capaz de causar broncoconstrição em humanos e tem sido observada a sua sobre-expressão em indivíduos com AIE/BIE. Esta substância pode ter efeito direto no músculo liso das vias aéreas através dos receptores do tromboxano e poderá também atuar via nervos sensoriais. **(31)**

O epitélio é ainda uma fonte importante de PGE<sub>2</sub> que, quando inalada, funciona como um inibidor da AIB/BIE. **(13,31,33,34)** Esta PG é também produzida nos mastócitos, células dendríticas, fibroblastos e macrófagos, e pode ter efeitos tanto pró como anti-inflamatórios. Em estudos com células mastocitárias verificou-se que quando a PGE<sub>2</sub> atua sobre os receptores EP<sub>2</sub> e EP<sub>4</sub> praticamente impede a desgranulação mastocitária, enquanto que a sua atuação sobre o receptor EP<sub>3</sub> em altas doses poderá aumentar a liberação de mediadores. **(42)** Em indivíduos com AIE, ao contrário do que acontece em indivíduos saudáveis, os níveis desta PG tendem a diminuir pós-exercício. Desta forma, há uma diminuição do índice PGE<sub>2</sub>/CysLTs nestes indivíduos. Uma explicação para estes dados é que o epitélio ativa a produção de eicosanoides inflamatórios e que há um desvio do AA para a produção destes compostos por leucócitos. Adicionalmente parece haver também redução de mediadores protetores lipídicos como a lipoxina 4. **(13,31,33,34,42)**

Dados obtidos em estudos com a proteína CC16 permitem uma visão da influência dos vários tipos de *stress* sobre o epitélio. A proteína CC16 é essencialmente produzida pelas células de Clara, a nível dos bronquíolos terminais. Esta proteína parece exercer um efeito anti-inflamatório e protetor. A elevação dos seus níveis plasmáticos e urinários pode ser considerada um indicador de *stress* epitelial causado, por exemplo, pelo exercício. O aumento

da proteína CC16 pode dever-se a alterações da permeabilidade do epitélio e/ou aumento da produção/secreção. **(43,44)** Parece corresponder a uma resposta fisiológica e não patológica, uma vez que ocorre tanto em asmáticos como em não asmáticos. **(43)**

Estudos em asmáticos mostraram que a reatividade ao manitol está relacionada com a reatividade a outros estímulos osmóticos. Nadadores amadores foram submetidos a testes de provocação com manitol (para mimetizar hiperosmolaridade) e com hiperpneia voluntária eucápnica (HVE). Verificou-se que ambos os testes provocavam aumento dos valores de CC16 na urina (tanto nos indivíduos com HVA como sem). No caso da HVE havia aumento significativo 30 e 60 minutos após o exercício, o que não se verificava com o manitol (o que poderá dever-se a uma estimulação mais proximal das vias aéreas por esta substância, onde há menos células de Clara). Assim, os autores sugerem que tanto a hiperosmolaridade como a hiperpneia com ar frio e seco perturbam a função epitelial em atletas. **(45)**

O volume de líquido na superfície das vias aéreas é necessário para um transporte mucociliar eficaz, para a humidificação do ar inalado e para prevenir a desidratação das vias aéreas distais. **(31)** A redução deste fluido pode ser outro fator a considerar, uma vez que compromete a integridade da barreira epitelial e facilita a ocorrência de lesão. Através do uso da proteína CC16 das células de Clara como indicador da permeabilidade das vias aéreas, vários autores verificaram que o exercício extenuante pode efetivamente comprometer de forma transitória a integridade do epitélio. A curto prazo estas alterações podem facilitar temporariamente a passagem de substâncias inaladas (vírus, bactérias, alergénios, poluentes) através da barreira epitelial e a sua interação com células imunitárias. Desta forma, podem desencadear respostas imunoinflamatórias, com infiltração de mastócitos e influxo de neutrófilos. Estes fatores podem contribuir para o estreitamento das vias aéreas após exercício. **(2)**

Vários estudos sugerem que alterações no transporte de água podem contribuir para a patogenia da AIE/BIE. Um aumento da espessura da membrana basal pode contribuir para uma reposição mais lenta da água na superfície das vias aéreas. **(31)**

A hidratação das vias aéreas está na dependência da secreção de sódio e cloro a partir das glândulas submucosas do epitélio respiratório. O balanço de fluido através das vias aéreas é mediado pelo co-transporte de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  na membrana basolateral e pelos canais apicais de  $\text{Cl}^-$ . É ainda influenciado pela reabsorção de fluido mediada pelo transporte de sódio. O movimento de água, através dos canais de aquaporina segue o gradiente osmótico gerado por estes movimentos iônicos. **(46,47)**

A HVA poderá estar associada a um contexto mais sistémico de secreção reduzida de suor, lágrimas e saliva. A aquaporina 5 (aqp5) é expressa no epitélio respiratório, nas glândulas salivares, sudoríparas e lacrimais. Através de um mecanismo de transdução comum, o receptor muscarínico M3 estimula concomitantemente a secreção de cloro e sódio nas células das glândulas e a translocação da Aqp5 para a sua membrana apical. O suor é secretado isoosmoticamente e quaisquer diferenças na sua concentração serão devidas à reabsorção posterior de eletrólitos através de canais impermeáveis à passagem de água. Park *et al* verificaram que em indivíduos com hiperreatividade das vias aéreas havia menor secreção de sudorípara e lacrimal. **(46)** Não foram encontradas diferenças na concentração final de suor ou na osmolaridade (que se deveriam a diferenças na reabsorção). Desta forma, os autores concluíram que as diferenças na taxa de secreção de suor estariam diretamente ligadas a respostas secretórias contrastantes à estimulação por pilocarpina, refletindo uma variação nos receptores muscarínicos M3, na via de transdução ou nos canais de Aqp5. Assim, a AIE/BIE pode espelhar variações interindividuais na secreção glandular das vias aéreas com consequentes alterações da composição do líquido de superfície que induzem a libertação de mediadores. **(46)**

No entanto, um estudo sugere que no exercício intenso haja defeito na inibição da reabsorção de sódio em indivíduos asmáticos. Schmitt *et al* verificaram que em indivíduos saudáveis parece haver uma diminuição do potencial de membrana gerado por esta via durante o exercício intenso, o que não se verifica nos indivíduos com AIE. A diminuição da reabsorção de sódio pode ser pensada como uma forma de promover uma maior secreção de líquido para as vias aéreas. À luz destes dados, os indivíduos com AIE podem ter comprometimento deste mecanismo. (47)

Uma redução do pH foi associada ao desenvolvimento de AIE/BIE e ao grau de estreitamento das vias aéreas. Esta alteração poderá estar ligada às modificações iônicas que ocorrem com a hiperosmolaridade. As mudanças do equilíbrio ácido-base podem conduzir diretamente a broncoconstrição, tendo sido verificado que inibidores da anidrase carbônica, como a furosemida, podem reduzir a resposta broncoconstritora induzida pela hiperpneia. (48)

### **A importância das alterações inflamatórias**

A atividade física pode influenciar o sistema nervoso, endócrino e imunitário. Tanto a imunidade inata como a adquirida são influenciadas pelo exercício, podendo haver uma suscetibilidade aumentada ou reduzida a infecções, particularmente do trato respiratório superior. O tipo de alteração vai depender da intensidade, duração e tipo de exercício em si. Desta forma, num exercício abrupto poderá haver polarização Th2 com agravamento dos sintomas alérgicos ou aparecimento de sintomas alérgicos associados ao exercício em 25% dos atletas amadores e profissionais com doença alérgica basal. Em contraste, a atividade física regular, pode induzir mudanças benéficas no sistema imune com uma redução das citocinas pró-inflamatórias e uma mudança para o perfil Th1, reduzindo assim a inflamação alérgica. (49)

O exercício agudo provoca alterações nas células mononucleares sanguíneas. Durante o exercício existe um aumento do número de monócitos e neutrófilos com diminuição da capacidade de resposta destas células. Adicionalmente verifica-se aumento dos linfócitos B, T e NK (*Natural Killer*) com diminuição logo após a atividade física para valores abaixo do normal. **(49)**

Os indivíduos fisicamente ativos demonstram uma resposta inflamatória mais baixa dos monócitos ao lipopolissacarídeo, e uma percentagem mais baixa de células CD14<sup>+</sup> e CD16<sup>+</sup>. Alguns estudos demonstram uma redução da contagem de neutrófilos em indivíduos com doenças inflamatórias crónicas, apoiando assim o efeito antiinflamatório do exercício regular. Também, as células NK mostram maior citotoxicidade após treino moderado em indivíduos habitualmente sedentários e aumento no seu número absoluto e percentagem após um ano de treino em futebolistas. **(49)**

Os eosinófilos parecem ter um papel de destaque na HVA em pacientes asmáticos. **(50,51)** Vários estudos têm vindo a associar o grau de eosinofilia na expetoração com a gravidade para a AIE/BIE. No entanto, a presença de eosinófilos na expetoração não é condição necessária para o desenvolvimento desta resposta. **(13,33)** Estudos demonstraram que a eosinofilia no sangue periférico é um fator preditivo de AIE e se correlaciona com a sua gravidade. O nível sérico de proteína eosinofílica catiónica reflete o grau de broncoconstrição. **(50,51)**

O tráfego de eosinófilos nas vias aéreas é um processo complexo que pode ser regulado por muitos mediadores. A eotaxina é o mais específico e forte modulador da função eosinofílica, importante nas várias fases do ciclo de vida destas células. Pode também ter um papel na migração de mastócitos e basófilos. Num estudo que avaliou os níveis de eotaxina em asmáticos com e sem AIE e em controlos saudáveis, apenas no grupo de pacientes com AIE foi possível observar um aumento estatisticamente significativo destes níveis no

condensado de ar expirado após exercício. Os autores postulam que a broncoconstrição pós-exercício leva a aumento da expressão de eotaxina nas vias aéreas que, através da estimulação eosinofílica, desempenha um papel importante na inflamação das vias aéreas em pacientes com AIE. **(50)**

O óxido nítrico exalado (FeNO) mostrou ser uma forma não invasiva e fiável de medir a inflamação das vias aéreas e um marcador de eosinofilia. Uma base inflamatória para a AIE é sugerida por um aumento do FeNO entre asmáticos suscetíveis a AIE especialmente em atópicos. O óxido nítrico (NO) é produzido por duas NO sintetases constitucionais e uma indutível. Esta última está presente nas células epiteliais das vias aéreas, no músculo liso, em macrófagos e neutrófilos, e é estimulada por alergénios, infeções e toxinas. A sua expressão aumenta durante o processo inflamatório. **(11,22,33)** Em condições fisiológicas o NO pode atuar como um mediador fraco de relaxamento do músculo liso das vias aéreas e proteger em relação à HVA. Por outro lado pode atuar com um mediador pró-inflamatório e predispor ao desenvolvimento desta patologia. Alguns dados sugerem um papel agravante do NO endógeno na AIE/BIE ao causar hiperémia brônquica e perda de fluídos. **(11,28,52)**

Alguns estudos revelaram uma redução do FeNO pós-exercício nos indivíduos com AIE, não apenas devido à obstrução das vias aéreas e diminuição da ventilação, mas também a uma deficiência na produção de NO por parte destes pacientes. Desta forma, poderá haver necessidade de produção estável de NO para manter a patência das vias aéreas durante o exercício, através do relaxamento das fibras musculares. **(11)**

Importa ainda referir que estudos epidemiológicos têm mostrado uma associação entre a AIE e o FeNO a um fluxo de 50mL/L. **(28,52)** Um estudo em crianças com asma intermitente avaliou a relação entre a AIE e o FeNO a diferentes fluxos – NO brônquico e alveolar. Os autores concluíram que a inflamação tanto nas vias aéreas periféricas como nas centrais está associada com a severidade da AIE. **(28)** No entanto, num estudo de Linkosalo *et al* que

avaliou a mesma questão, quando a concentração de NO foi corrigida por difusão axial retrógrada, não se verificou relação entre o NO alveolar e a magnitude da broncoconstrição. Os autores sugerem que estes serão os valores “reais” de NO alveolar, excluindo o produzido nas vias aéreas periféricas. **(53)**

A temperatura do ar expirado (TAE) poderá estar relacionada com os valores de FeNO e com o fluxo sanguíneos brônquico podendo ser considerada um marcador de inflamação das vias aéreas e *remodelling*. **(11)** No entanto, num estudo de Peroni *et al* verificou-se uma relação entre a subida da TAE e a descida do FEV<sub>1</sub> com o exercício, mas não foi encontrada uma correlação entre este último parâmetro e a TAE basal. Tendo em conta que esta variação é diferente daquela que acontece com o FeNO os autores propõem que estes parâmetros reflitam aspetos diferentes da fisiopatologia da AIE. A variação da TAE poderá então estar ligada a um aumento da vascularização brônquica na asma em vez de refletir alterações inflamatórias. **(54)**

Os mastócitos estão presentes nas vias aéreas condutoras e têm papéis importantes na defesa do hospedeiro, reparação e inflamação induzida por alergénios. Estes leucócitos podem dividir-se segundo o conteúdo dos seus grânulos em MC<sub>T</sub> (que contém triptase) e MC<sub>TC</sub> (que contém triptase, carboxipeptidase A3 e quimase). Geralmente a mucosa do pulmão tem predominância de células MC<sub>T</sub>. No entanto, um estudo genómico revelou que nas vias aéreas de pacientes asmáticos, particularmente naqueles com perfil Th2, há um aumento da expressão de triptase e de carboxipeptidase A3 sem alteração na quimase. **(55)** Os níveis de triptase e carboxipeptidase A3 estão especificamente aumentados nas vias aéreas de pacientes com AIE. **(56)** O fenótipo Th2 é estimulado por IL-13 e num estudo genético verificou-se uma associação entre polimorfismos desta interleucina e a severidade da AIE e também com a resposta a antagonistas dos receptores dos leucotrienos. **(13)**

As células epiteliais exercem normalmente um papel inibitório sobre a ativação dos mastócitos, mas este efeito parece estar reduzido em indivíduos com AIE. **(31)** Lai *et al* avaliaram a contribuição das citocinas produzidas pelo epitélio das vias aéreas na acumulação e ativação dos mastócitos. Verificou-se que a IL-33 e a linfopoetina do estroma tímico são libertadas pelas células epiteliais em resposta, respectivamente a lesões e ao *stress* osmótico. Em conjunto, estas substâncias aumentam a produção de CysLT pelos mastócitos. **(56)**

Há ainda que enfatizar o papel da neutrofilia verificada nos atletas com AIE/BIE, provocada pelo aumento de IL-8. Em análises feitas em expectoração induzida em nadadores e desportos de inverno foram encontradas concentrações elevadas de neutrófilos que se correlacionavam com o número de horas de treino. **(8,26,31)** A intervenção neutrofílica será dependente dessa exposição a partículas aerossolizadas, bem como a exposição e infecção viral indutoras de reatividade brônquica. **(26)**

RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) é uma potente quimiocina e ativadora de eosinófilos, linfócitos e basófilos, com um papel importante na ativação da inflamação das vias aéreas. É produzida pelas células epiteliais brônquicas em resposta a estímulos hiperosmóticos. Num estudo que avaliou a relação entre RANTES e AIE não se verificou uma relação entre o incremento deste mediador pós-exercício e a severidade da AIE, pelo que não será um preditor independente desta patologia. No entanto, verificou-se uma correlação negativa entre a concentração basal de RANTES exalado e o FEV<sub>1</sub>, e uma correlação positiva entre os níveis de RANTES e o número de exacerbações, níveis séricos de IgE e o índice de massa corporal (IMC). **(21)**

Num estudo que procurou avaliar a correlação entre AIE e inflamação sistémica, verificou-se que a proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade era tendencialmente mais elevada no soro e no condensado de ar expirado de asmáticos com AIE. Apenas neste grupo de doentes houve aumento estatisticamente significativo da PCR após o exercício. Desta

forma, os autores postulam que, nos doentes asmáticos com AIE, e em consequência da AIE, há intensificação de inflamação sistémica de baixo nível. **(51)**

### A Importância do Sistema Nervoso

A atividade vagal está geralmente aumentada em atletas que fazem treino de resistência. **(2)** Num estudo de Couto *et al* que avaliou 27 nadadores (11 dos quais asmáticos) não foram encontradas diferenças significativas entre asmáticos e não asmáticos nos parâmetros parassimpáticos, avaliados através de pupilometria. Contudo, para aqueles com HVA severa verificou-se uma diferença significativa. Estes dados sugerem que o aumento do tónus parassimpático está particularmente associado com a contração do músculo liso brônquico. **(24)**

Tem vindo a ser colocada a hipótese de que estímulos induzidos pelo exercício atuem sobre o nervo vago e promovam a predominância parassimpática, criando uma predisposição para o broncoespasmo. **(16,24)** Poderá estar envolvida uma resposta compensatória em relação à estimulação simpática pelo exercício intenso e frequente. **(24)** O arrefecimento das vias aéreas pode também estimular as fibras nervosas vagais. **(16)**

Como foi já referido a propósito da teoria térmica, inicialmente pode ocorrer vasoconstrição reflexa das vénulas brônquicas, o que permite conservação de calor. Contudo, no final do exercício há frequentemente estreitamento das vias aéreas, hiperémia reativa, congestão brônquica e edema que levam a redução do lúmen e aumento da resistência das vias aéreas. **(8,16)** Esta disautonomia pode levar à libertação de neuropeptídeos das terminações nervosas sensitivas, gerando uma via de inflamação neurogénica. **(16)** Os neurónios sensitivos podem servir como uma via final comum que leva à broncoconstrição, no entanto muitos dos detalhes desta via permanecem ainda desconhecidos. **(31)**

Neurónios sensitivos libertam neurocinina quando ativados através de transmissão axonal retrógrada levando a broncoconstrição e libertação de muco. Apesar de estes neurónios poderem ser ativados diretamente por estímulos osmóticos, vários eicosanoides podem também ativá-los ou baixar o limiar de ativação. Respondem ao LTD<sub>4</sub>, aumentando a sua excitabilidade a outros estímulos neuronais a químicos. No humano a resposta a antagonistas da neurocinina-1 é modesta, o que poderá ser justificado pelo facto de predominar neurocinina A, que ativa preferencialmente o recetor do tipo 2. **(2,13,34)**

Em indivíduos com AIE, o exercício foi relacionado com o aumento de CysLTs **(33,34,57)** e mucina 5AC das células caliciformes para as vias aéreas. Os níveis de CysLTs na expetoração induzida estavam positivamente relacionados com os níveis de neurocinina A. **(33,34)** Estes resultados apoiam a hipótese que os CysLT podem mediar a ativação de nervos sensitivos e a sobreprodução de muco nas vias aéreas. **(33,34)**

### **A importância do *stress* oxidativo**

A produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) parece desempenhar um papel central em exacerbações agudas da inflamação bronquiolar. **(58)**

Os mecanismos conducentes a um aumento do *stress* oxidativo podem também levar à libertação de endotelina-1 (ET-1) e produção de NO e parecem haver interações complexas entre estas substâncias na regulação do tónus muscular. **(58)**

A ET-1 é produzida pelo tecido pulmonar, atua como um contra regulador do NO na microcirculação, sendo-lhe geralmente atribuídas funções pro-fibróticas, pro-inflamatórias, vaso e bronconstritoras. Desta forma, este peptídeo parece desempenhar um papel no desenvolvimento de inflamação e *remodeling* na asma. **(59)**

Informações importantes sobre o denominado “estado oxidativo plasmático”, podem ser obtidas pelos níveis plasmáticos de substâncias reativas do ácidos tiobarbitúrico (indicadores

de peroxidação lipídica), grupos sulfidril (indicadores da redução da glutathiona) e carbonil (indicadores de oxidação proteica). Num estudo com 43 futebolistas não asmáticos, encontraram-se elevações dos níveis plasmáticos de NO, ET-1, substâncias reativas do ácidos tiobarbitúrico e grupos carbonil e um decréscimo nos grupos sulfidril após exercício nos que tinham EIB (n=8), enquanto que o oposto se verificou nos atletas sem EIB. **(58)**

Os isoprostanos derivam da peroxidação do AA na membrana plasmática dos fosfolípidos, relacionando-se com o *stress* oxidativo. **(11,13)** Num estudo em que foram medidas as concentrações de 8-isoprostano no condensado de ar expirado em 46 crianças asmáticas esteroide-*naive* (i.e., nunca tratadas com corticoides) verificou-se que as concentrações basais eram mais elevadas nos indivíduos com AIE e que os valores estavam relacionados com a redução do FEV<sub>1</sub>. **(11)**

### **A Importância do *Stress* Mecânico**

O *stress* mecânico pode ter um papel no desenvolvimento de HVA. O movimento do ar pela superfície das vias aéreas causa *stress* mecânico direto sobre o epitélio. Durante o exercício, a osmolaridade aumentada do líquido na superfície epitelial causa tosse. A tosse, através do efeito mecânico direto na parede pode ser um fator contributivo para o dano das vias aéreas. Também a expansão da parede e os maiores gradientes de pressão nas vias aéreas durante o exercício podem causar deformação nas células epiteliais. Esta alteração gera respostas mecânicas, estruturais e de sinalização que podem provocar trauma adicional. Em indivíduos saudáveis, a respiração profunda parece ter um efeito broncodilatador potente, auxiliando na manutenção da patência das vias aéreas. Em asmáticos, este efeito broncodilatador está frequentemente perdido, levando a que a instalação da HVA possa ocorrer durante o exercício. **(2)**

## A Importância do Ambiente

Várias condicionantes ambientais podem ter um efeito nocivo nas vias aéreas e facilitar o desenvolvimento de AIE/BIE. **(8,16,17,23,24)** Fatores como qualidade, humidade relativa e temperatura do ar inspirado afetam todos os atletas, enquanto que a presença de certos alérgenos é de especial importância para indivíduos atópicos. Vários estudos apontam para a existência de uma relação causal entre exposição a poluição aérea e HVA. **(23)**

Nos desportos ao ar livre os indivíduos estão expostos a ar frio e seco e eventualmente poderão estar também presentes poluentes atmosféricos (principalmente ozono, dióxido de azoto e matéria particulada). A desidratação das vias aéreas será maior em locais com baixas temperaturas. **(17,23)** Exercício na presença de poluentes inalantes pode ter efeitos tanto agudos como crónicos nas vias aéreas e no sistema cardiovascular. Esta exposição pode levar à produção de radicais oxidativos com dano celular e alteração da expressão génica. **(23,60)** As partículas ultrafinas (<100 nm de diâmetro), como as que são emitidas por máquinas de combustão interna, depositam-se mais facilmente que as de maior dimensão, são altamente oxidativas e induzem inflamação pulmonar. **(23)** Populações suscetíveis, como as crianças, as pessoas com patologia cardiovascular prévia, diabetes ou patologia pulmonar, são mais sensíveis a um aumento agudo do número de partículas depositadas nas vias aéreas durante o exercício. **(3)**

Nos desportos com pistas de gelo (interiores) houve uma melhoria da qualidade do ar por optimização da ventilação e uso de máquinas elétricas para tratamento da pistas. Estas alterações minimizaram o risco de lesão da via aérea anteriormente muito reportado a elevadas concentrações de NO e *diesel exhaust particles* (DEPs) emitidos pelas máquinas de pavimentar alimentadas a combustíveis fósseis. **(8,17)** Nas vias aéreas inferiores as DEPs foram ligadas a aumento das citocinas inflamatórias e da resistência das vias aéreas tanto em indivíduos asmáticos como saudáveis. **(61)**

Os nadadores têm uma prevalência de AIE/BIE especialmente elevada. **(62)** Neste desporto há grande exposição a produtos clorados. **(16,23,30)** As cloraminas são muito voláteis, facilmente inaladas, podendo estimular as fibras nervosas vagais, levando a broncoconstrição, broncoespasmo, secreção de muco e inflamação. Recentemente foi desenvolvida a hipótese piscina-cloro que sugere que a maior exposição de crianças a produtos resultantes do cloro pode ter contribuído para um acréscimo da asma em países desenvolvidos. **(24,63,64)** Propõe-se que a frequência regular de piscinas interiores, com a atmosfera rica nestes produtos, causa alterações nas vias aéreas, facilitando a exposição a alérgenos, infeções e outros agentes. **(8,16,65)** Dados prévios mostraram que o treino em piscinas afeta a estrutura das vias aéreas. Para além disso a asma é mais comum em nadadores do que em outros atletas, sendo a exposição a cloraminas um fator de risco. **(66)** Num estudo prospetivo que avaliou a inflamação eosinofílica das vias aéreas em 86 nadadores, verificou-se uma diferença significativa nos valores de FeNO entre os que se mantiveram na natação e os que tinham abandonado pelo menos 6 meses antes do estudo. **(63)** Adicionalmente foi verificado que os frequentadores regulares de piscina parecem ter valores mais baixos de proteína CC16 no soro, indicando de algum grau de disfunção epitelial. **(67)** Os nadadores de competição tendem a mostrar um padrão inflamatório misto e só desenvolver HVA tardiamente, o que apoia a hipótese de ser o resultado de anos de exposição cumulativa. **(63,67)** Num estudo finlandês, após 5 anos de *follow-up*, verificou-se que a HVA se atenuava/desaparecia naqueles que paravam o treino de alto nível, enquanto que a inflamação eosinofílica era agravada naqueles que continuavam ativos. **(63)**

### **A Importância das Comorbilidades**

A obesidade tem vindo a ser constantemente relacionada com a asma, precedendo-a numa parte significativa dos casos. Para além de aumentar o risco de desenvolvimento de asma, um

IMC mais elevado está também associado a uma maior dificuldade no seu controlo. Algumas regiões do genoma têm sido associadas com ambas as patologias: 5q, 6, 11q13 e 12q. **(68)** Os mecanismos para esta associação não são ainda claros, mas tem sido proposto o envolvimento de fatores genéticos, hormonais, ambientais, mecânicos e imunológicos. Duas hipóteses têm vindo a assumir algum destaque: (a) alteração da excursão diafragmática e *compliance* torácica devido aos efeitos mecânicos de depósitos de gordura; (b) papel imunoinflamatório do tecido adiposo. **(69)** O tecido adiposo liberta uma variedade de adipocinas proinflamatórias incluindo leptina, adiponectina, IL-6, TNF- $\alpha$ , inibidor do ativador do plasminogénio 1, eotaxina, fator de crescimento do endotélio vascular, proteína quimiotática do monócito 1. **(15)**

Um artigo de revisão sustenta que em trabalhos que avaliam a existência de uma correlação entre obesidade e HVA as conclusões divergem. Estudos que fazem o uso do teste de provocação com metacolina (mais sensível, mas menos específico para AIB/BIE) apresentam resultados dispare: alguns apoiam a existência de correlação, outros encontram uma correlação apenas em indivíduos do sexo masculino ou feminino, e outros ainda inexistência de correlação. Três estudos transversais em crianças em que foi utilizado o teste de provocação pelo exercício (mais específico para a AIB/BIE) revelaram uma associação positiva. **(70)** No entanto, um estudo realizado por Machado *et al* em que é utilizado o teste de provocação com exercício obteve uma menor prevalência de HVA ao exercício nos indivíduos com excesso de peso e obesos. Quanto a estes últimos resultados, os autores sugerem que poderão ser explicados pelos efeitos benéficos do exercício com aumento da utilização de grupos musculares e melhoramento da coordenação respiratória, mais notório em indivíduos geralmente sedentários. **(71)**

Vários dados apoiam uma correlação positiva entre os níveis de leptina e a hiperreatividade das vias aéreas. **(69,70,72)**

Leão da Silva *et al* avaliaram a evolução da função respiratória num grupo de 35 adolescentes obesos (15 com HVA e 20 sem HVA) sob terapêutica interdisciplinar de perda de peso (com componentes médico, nutricional, psicológico e exercício). Verificaram uma redução na HVA ao exercício (de 43% para 13% e 0% respectivamente com terapêutica de curto e longo prazo) e uma melhoria da função pulmonar paralelamente com uma elevação dos níveis de adiponectina e redução dos de leptina. **(72)**

Os adipócitos são a fonte mais importante de adiponectina, no entanto, esta substância tende a estar reduzida nos obesos. Num estudo em ratinhos, a administração de adiponectina resultou na supressão quase completa de HVA e inflamação das vias aéreas e expressão de citocinas Th2 no pulmão. **(15,69)**

A leptina parece ser capaz de aumentar a HVA através de um mecanismo independente da resposta Th2. Esta substância tem propriedades pró-inflamatórias uma vez que estimula a libertação de IL-6 e TNF- $\alpha$  a partir do tecido adiposo e modula negativamente o efeito das células T reguladoras (Treg). Recentemente foi demonstrada a presença de receptores para esta hormona nos mastócitos pulmonares de humanos, sugerindo que terá efeitos autócrinos e parácrinos. Foi também proposto que a leptina poderia inibir a proliferação do músculo liso das vias aéreas o que contribuiria também para o seu papel nesta patologia. **(15,72)** O aumento dos níveis urinários de LTE<sub>4</sub> e 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -prostaglandina F<sub>2</sub> reflete a libertação de mediadores após o exercício em doentes asmáticos. **(35)** Num estudo realizado por Beak *et al* em crianças, verificou-se uma correlação positiva dos níveis de leptina com a alteração do FEV<sub>1</sub> e dos valores de LTE<sub>4</sub> e 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -prostaglandina F<sub>2</sub>. Tendo em conta que foram encontrados níveis de leptina mais elevados nas crianças obesas (tanto asmáticas como não asmáticas) do que nas crianças com IMC normal, os autores sugerem que os níveis de leptina estejam associados com o exercício de forma sinérgica em pacientes asmáticos, mas não em pacientes que sejam apenas obesos. Verificou-se ainda que o aumento da atividade

plasmática da sPLA<sub>2</sub> em indivíduos com asma se encontra relacionada com um IMC mais elevado. **(35)** Outro estudo encontrou uma correlação significativa entre os níveis de leptina e a AIE. Os autores sugerem que o aumento dos níveis de leptina pode estar associado a maior liberação de mediadores inflamatórios provocada pela PLA<sub>2</sub>. Esta relação pode explicar porque é que os pacientes obesos são relativamente resistentes a corticosteróides inalados, mas têm uma resposta normal aos antagonistas dos leucotrienos. **(69)**

Os níveis de vitamina D, C e E também podem estar relacionados com a AIE/BIE. **(13,59,73)** Num estudo que avaliou 45 crianças com asma, observou-se que nas crianças com resposta positiva ao teste de esforço, os valores de vitamina D eram significativamente mais baixos que nas restantes. **(59)** Em asmáticos foram encontrados níveis de 25-hidroxivitamina D mais baixos naqueles com AIE do que nos sem esta manifestação. **(13)** A deficiência de vitamina D pode estar ligada à severidade da broncoconstrição através de vários mecanismos: a sua deficiência está associada com um aumento de mastócitos no tecido conjuntivo; em modelos animais a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> promove a apoptose e inibe a maturação de precursores mastocitários; os análogos da vitamina D<sub>3</sub> reduzem significativamente a expressão de IL-13; esta vitamina reduz a produção de factores constritores derivados do endotélio; vários estudos têm demonstrado que a vitamina D é um importante condicionante da imunidade inata e de respostas adaptativas. **(59)**

Há ainda que referir que a AIE/BIE pode ser modulada pela condição base do indivíduo. **(4)** A prevalência de HVA e asma é mais elevada em indivíduos atópicos. **(61)** Patologias como rinite são frequentes em atletas **(30)** e podem levar à diminuição da capacidade de condicionamento das vias aéreas superiores e aumentar a respiração bucal, facilitando o desenvolvimento de AIE/BIE. **(74)** Num estudo Tailandês com crianças não asmáticas e com rinite, encontrou-se uma prevalência de 20,7% de BIE. **(75)** Outros autores referem uma prevalência de AIE/BIE de 40% em crianças com rinite. **(76)** Num estudo retrospectivo que

avaliou o efeito da doença das vias aéreas na infância no desenvolvimento de BIE em atletas, concluiu-se que este antecedente poderá ser considerado como um potenciador de outros fatores de risco, mas não como um fator de risco só por si. (77)

### Fenótipo e Genótipo da Asma do Exercício

Estudos transversais sugerem que a AIE representa um fenótipo distinto da asma com uma fisiopatologia mais relacionada com a HVA indireta. (13,33)

Estudos *Genome Wide Expression* têm vindo a identificar fenótipos moleculares que distinguem a AIE da asma em geral. Numa análise em células das vias aéreas os autores identificaram expressão mastócitos, muco e genes de reparação epitelial nos indivíduos com AIE. (13,33) Já anteriormente foi explorado o facto de as células mastocitárias apresentarem expressão aumentada de triptase e carboxipeptidase A3, mas inalterada de quimase (55). Como supracitado a HVA poderá também estar associada a um fenótipo de secreção reduzida de suor, lágrimas e saliva. (2,46)

Alguns autores sugerem que a HVA ao exercício assume características distintas conforme surja no contexto de uma doença asmática de base (AIE) ou isoladamente (BIE), como frequentemente acontece em atletas de elite. No primeiro caso há geralmente uma história de asma e manifestações atópicas na infância e é frequente a redução das manifestações desta patologia quando em tratamento com corticosteróides inalados. Nos casos de BIE a clínica tende a surgir tardiamente, durante a carreira do atleta e a resposta aos corticosteróides inalados nem sempre se verifica. Acresce a isto que 80-90% dos asmáticos de base têm teste de provocação com metacolina positivo, o que é menos frequente nos casos em que não há esta doença subjacente. Para além disso, a BIE tende a apresentar um fenótipo do tipo misto

ou até predominantemente neutrofílico, já quando há patologia asmática de base surge mais frequentemente eosinofilia. **(60,74,64)**

Vários dados sugerem que a AIE/BIE ligeira (queda de <15% no FEV1 ou até <20% naqueles com percentagem normal antes do exercício) pode consignar um fenótipo diferente da AIE moderada a grave **(Tabela 1) (31)**:

<b>Tabela 1: Diferenças entre AIE/BIE ligeira e moderada a grave</b>	
<b>AIE/BIE Ligeira</b>	<b>AIE/BIE Moderada a Grave</b>
queda de <15% no FEV <sub>1</sub> ou até <20% naqueles com percentagem normal antes do exercício	queda mais pronunciada do FEV <sub>1</sub>
frequentemente observada em indivíduos sem diagnóstico formal de asma	
pode não estar associada a atopia, FeNO anormal ou eosinofilia na expetoração	habitualmente associada a atopia, FeNO anormal, eosinofilia na expetoração

Numa análise multivariada, com sexo, idade e atopia como cofatores, verificou-se que a contagem de eosinófilos e a relação FEV<sub>1</sub>/Capacidade vital forçada (FVC) estão associados a maior risco de AIE. Estes fatores e também os níveis de IgE totais e a FEF<sub>25-75%</sub> (volume respiratório forçado a 25-75%) basais estão relacionados com a severidade da AIE. **(21)**

A angiopoetina 2, um mediador que aumenta a permeabilidade microvascular, encontra-se aumentada nas vias aéreas na asma e está relacionada com a severidade da AIE. **(13)**

Atualmente, a informação sobre anomalias genéticas subjacentes à AIE/BIE é ainda limitada. Estudos *Genome Wide Association* mostraram que há uma forte associação com fatores genéticos na asma de instalação precoce. No entanto, a importância destes fatores será diferente no caso da asma de instalação tardia. No caso da BIE os fatores ambientais aparentam ter maior peso que os fatores genéticos, uma vez que muitos destes atletas não têm antecedentes pessoais nem familiares desta patologia. **(5,78)**

Estudos de associação genética revelaram uma ligação significativa dos polimorfismos do receptor prostanoide da PGD<sub>2</sub> (*PTGDR*), receptor 1 da IL 18 (*IL-18R1*), proteína acessória do receptor da IL-18 (*IL-18RAP*), receptor β<sub>2</sub>-adrenérgico (*ADRB2*), araquidonato lipooxigenase-5 (*ALOX-5*) e *ET-1* com fenótipos da asma, sugerindo que uma sobreexpressão destes genes pode ter algum papel na fisiopatologia da AIE/BIE. (79)

Num estudo que avaliou atletas após uma hora de exercício de alta intensidade verificou-se uma sobreexpressão significativa destes genes e dos do receptor 1 dos CysLTs. O *PTGDR* é um receptor clássico da PGD<sub>2</sub> que tem um papel importante na inflamação alérgica das vias aéreas e na asma. O *IL-18R1* e a *IL-18RAP* codificam receptores específicos para a IL-18 e foram identificados como genes candidatos associados a suscetibilidade aumentada para HVA, displasia broncopulmonar e asma. O produto destes genes pode ser necessário para a ativação de vias associadas à broncoconstrição e aumento da resposta Th2. A sobreexpressão de ET-1 induzida pelo exercício em culturas estimuladas com uma dose baixa de endotoxina/LPS sublinha o facto de o exercício e os agentes patogénicos poderem cooperar na indução de genes importantes na asma. Há ainda que destacar que a expressão de muitos destes genes se alterou mais significativamente em atletas do sexo feminino em fase luteínica do ciclo menstrual, sugerindo que este pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de HVA. (79)

## Manifestações Clínicas

Em asmáticos, a AIE é muitas vezes o primeiro indicador de asma, sendo também o último a resolver. **(4,9)**

Os principais sintomas incluem tosse, sibilância e dispneia. Podem ainda surgir câibras, cefaleias, sensação de “aperto” ou dor torácica, sensação de prurido, diminuição da *performance*, produção excessiva de muco e aumento da fadiga. Em crianças manifesta-se por vezes de forma menos específica como dores abdominais ou odinofagia. **(3,4,9,25,75,80)**

Em geral estes episódios surgem geralmente após o esforço físico extenuante e têm um pico em cerca de 5-10 minutos, sendo de curta duração (30-90 minutos). **(1,3,8,81)**

De seguida serão exploradas algumas formas de manifestação particulares e respetivos aspetos fisiopatológicos.

### AIE/BIE *Breakthrough* – definição e fisiopatologia

Em crianças há um período mais curto de tempo para a broncoconstrição máxima e uma recuperação mais rápida o que parece estar relacionado com a idade. **(31,82)**

Muitas crianças podem ter AIE *breakthrough* ou seja instalação dos sintomas durante o exercício. Na origem desta manifestação pode estar um desequilíbrio entre mediadores broncoconstritores (provavelmente originários das mastócitos) e broncodilatadores. A precocidade da resposta nas crianças pode ser provocada por diferenças na localização e densidade das mastócitos, da capacidade do epitélio de produzir PGE<sub>2</sub> e do menor tempo de resposta e relaxamento do músculo liso nos mais jovens. Poderá ainda estar envolvida uma libertação mais rápida de mediadores inflamatórios após alterações da osmolaridade. A tendência à desidratação é potencialmente maior neste grupo etário devido à maior taxa de ventilação por minuto e à menor capacidade de humidificar o ar. **(12,31)** Um calibre mais

reduzido das vias aéreas, uma intensidade de exercício mais limitada ou uma menor duração do período de hiperventilação (que precede a broncoconstrição) podem ser também fatores determinantes. (82)

### Refratariedade ao exercício – definição e fisiopatologia

Refratariedade é a resposta reduzida ao estímulo repetido. Desta forma uma resposta inicial das vias aéreas ao exercício pode resultar num período refratário de 3-4 horas após a recuperação. Durante este período as vias aéreas têm reatividade limitada a exercício subsequente. (5,80) Outras provas de broncoestimulação indireta também se acompanham de um período refratário. (27)

Os mecanismos responsáveis pela refratariedade não são ainda conhecidos, no entanto várias hipóteses têm vindo a ser colocadas:

- **Libertação de grande quantidade de catecolaminas** durante o primeiro período de exercício que teriam um efeito protetor no período subsequente. (5,27) No entanto, esta hipótese não tem sido apoiada pelos estudos realizados. (27)
- **Depleção dos mediadores inflamatórios** durante o primeiro exercício, que consequentemente estariam indisponíveis para causar um segundo período de broncoconstrição. Contudo, estudos que avaliaram os níveis de mediadores no período refratário, não mostraram que houvesse efetivamente depleção. (27)
- **Libertação reduzida de neuropeptídeos** pelos nervos sensitivos. Esta hipótese tem vindo a ser testada com resultados controversos. (27)
- **Taquifilaxia do músculo liso das vias aéreas:** parece pouco provável que o período refratário se deva a uma hiporreatividade generalizada do músculo liso das vias aéreas, no entanto poderá haver essa hiporreatividade do músculo liso a alguns mediadores. (27)

- **Libertação de prostaglandinas protetoras**, possivelmente PGE<sub>2</sub>, durante o primeiro período de exercício. Esta hipótese foi testada recorrendo a inibidores da ciclooxigenase (indometacina e flurbiprofeno). Verificou-se que a administração destes fármacos inibia o período refratário após alguns testes de broncoestimulação, sem ter qualquer efeito na resposta inicial. Esta hipótese explica também a variabilidade interindividual na refratariedade, uma vez que os níveis e a dinâmica de libertação dos mediadores são também variáveis. Recentemente foi proposto que as PGs geradas pelo exercício poderiam, através da ligação aos receptores DP<sub>1</sub>, EP<sub>1-4</sub>/TP, levar a interferência e criar dessensibilização do receptor 1 dos CysLTs através da sua fosforilação e internalização. Quando os níveis de mediadores regressam a valores basais, os receptores voltam à superfície celular e o músculo volta a estar sensível aos estímulos. **(27,31)**
- **Influência da adenosina ou do ATP**: a broncoconstrição levará a uma libertação de ATP. **(27)**

Vários estudos avaliaram as condições ambientais face ao período concreto do esforço, nomeadamente: primeiro período de exercício realizado num ambiente quente e húmido e o segundo na presença de ar seco. Em alguns, apesar de o ar quente e húmido inibir a resposta broncoconstritora ao período inicial de exercício, continuava a haver refratariedade ao exercício subsequente em ambiente seco. No entanto, se houvesse administração prévia de indometacina, o período refratário era abolido. Estes resultados sugerem que não é necessário que haja desenvolvimento efetivo de HVA, para que posteriormente surja um período refratário. Apoiam ainda a hipótese de o período refratário ser causado pela libertação de prostaglandinas protetoras. Contudo, outros estudos mostraram resultados contrastantes com hiperreatividade severa ao segundo período de exercício. **(27,31)**

## Consequências e Complicações

Em termos de morbidade há que referir que a broncoconstrição pode afetar negativamente a *performance* de atletas de alta competição – reduzir a capacidade de exercício e a velocidade máxima de corrida. **(3,83)**

Para a população em geral pode também ser limitativa, dificultando por vezes a adoção de um estilo de vida mais saudável ligado à prática regular de exercício. **(21,25,84)** A inatividade física na infância é considerada um fator de risco independente para diversas doenças crónicas na idade adulta. **(49)**

Apesar de ser uma consequência rara, há que destacar que as exacerbações podem ser fatais. A mortalidade tem sido geralmente associada a situações de asma subjacente mal controlada, geralmente em jovens entre os 10-20 anos, atletas (amadores ou de competição). Estudos epidemiológicos demonstraram que esta patologia é um dos fatores de risco mais importantes para morte súbita em desportistas profissionais. **(3,9,33)**

Há ainda que ter em conta que uma terapêutica inadequada pode também ser fonte de problemas, desde a refratariedade dos sintomas até aumento da mortalidade. **(83)**

## Rastreo e Diagnóstico

A AIE/BIE é habitualmente sub-diagnosticada e tratada. **(9)** Apesar de numerosos estudos, ainda não foi claramente estabelecido que método deve ser considerado o *gold standard* para o diagnóstico. **(25,85)**

Pelas características inespecíficas da semiologia, a história clínica não é suficiente para o diagnóstico (ver Tabela 2). **(1,4,9,19,75,83,85,86)**

A maioria dos atletas consultados por problemas respiratórios não sofre de asma nem de EIB. **(30,87)** Ansley *et al* avaliaram a função pulmonar de 65 futebolistas com um diagnóstico prévio de AIE/BIE efetuado exclusivamente com base na clínica. Destes, os 5 jogadores com resultados funcionais alterados de repouso foram sujeitos a um teste com broncodilatador, 42 jogadores foram sujeitos a HVE e os restantes a teste de provocação com manitol. Apenas 51% dos indivíduos tiveram um resultado positivo de broncodilatação ou de broncoprovocação. Estes dados reforçam a necessidade de realizar testes objetivos função pulmonar para o diagnóstico de AIE/BIE. **(83)**

<b>Tabela 2:</b> Especificidade, Sensibilidade, Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN) dos sintomas na Asma do exercício				
	<b>Sensibilidade %</b>	<b>Especificidade %</b>	<b>VPP%</b>	<b>VPN%</b>
Tosse	61	65	38	83
Respiração forçada	17	82	25	74
Aperto no peito	20	80	26	74
Excesso de secreções	22	85	33	76

Adaptado de *Assessment of EIB: What you need to know to optimize test results*, Anderson SD, Kippelen P. Immunol Allergy Clin North Am. 2013; 33(3): 363-80. **(88)**

Segundo a ATS, medições seriadas da função pulmonar após um exercício específico ou hiperpneia são usadas para avaliar a presença e severidade da AIE/BIE. É preferível avaliar a FEV<sub>1</sub> uma vez que este parâmetro tem melhor reprodutibilidade e capacidade de discriminação que o pico de fluxo expiratório (PEF). **(3)**

Neste contexto, importa destacar o teste de provocação usando exercício em laboratório (*Exercise challenge test* - ECT). Este método foi desenvolvido em 1970 para avaliar a eficácia dos fármacos e tem vindo a ser usado para o diagnóstico de AIE/BIE. **(52)** Para o diagnóstico é necessária uma descida do FEV<sub>1</sub> de pelo menos 10%, dentro de 30 minutos após o exercício. É requerido que o teste seja realizado sobre condições controladas específicas<sup>1</sup>. Este método torna-se assim dispendioso e o equipamento é também pouco acessível pelo que este teste não é comumente usado, pelo menos nos moldes mais adequados. **(85,89,90)** Em alguns laboratórios são considerados diferentes pontos de corte, mas num estudo transversal verificou-se que utilizando um FEV<sub>1</sub> 10% em vez de 15% é possível aumentar a sensibilidade de 29% para 47%. Adicionar uma avaliação do FEF<sub>25-75%</sub> com 28% como ponto de corte, conduz a um aumento da sensibilidade para 52%, especialmente na asma ligeira e intermitente. Em ambos os casos não foi observado compromisso da especificidade. **(76)**

Por uma questão de economia de tempo muitas vezes são efetuadas menos medições do que as recomendadas. Como o tempo para broncoconstrição máxima parece ser afetado pela idade, a redução no número de medições pode afetar significativamente a sensibilidade do teste, principalmente nos grupos etários mais jovens. Medições adicionais mais precoces podem aumentar a deteção de AIE/BIE nestas idades. **(82)**

---

<sup>1</sup> Condições ambientais específicas (ar seco, preferencialmente com <10mgH<sub>2</sub>O/L com *clip* nasal). Exercício, geralmente corrida ou bicicleta, durante 2-4 minutos para atingir 80-90% da frequência cardíaca máxima prevista (220-idade em anos) ou ventilação 17,5-21 vezes o FEV<sub>1</sub>. Manter este nível durante 4-6 minutos. **(3)**

Vários são os fatores que podem influenciar os resultados, na **Tabela 3** são descritos os principais.

<b>Tabela 3:</b> Determinantes chave da resposta das vias aéreas ao teste do exercício	
<b>Fatores que aumentam a probabilidade de asma do exercício</b>	<b>Fatores que reduzem a probabilidade de asma do exercício</b>
Inspirar ar frio e seco	Inspirar ar húmido e quente (a 37°)
Exercício de alta intensidade (ventilação >21+FEV <sub>1</sub> ou frequência cardíaca >85-95% da frequência cardíaca máxima prevista em 2-4 minutos)	Exercício de intensidade baixa
Duração entre 6 e 8 minutos	Duração de menos de 6 minutos ou mais de 8 minutos
Exposição recente a alergénios	Exercício extenuante até 2-4horas antes do teste
Exposição recente a irritantes ou a altas concentração de matéria particulada	Aquecimento
Infeção respiratória alta recente	Ingestão de cafeína no dia do teste
	Tempo inapropriado de suspensão dos medicamentos
	Teste fora de época (em atletas)

Adaptado de Anderson S, Kippelen P. Assessment of EIB: What you need to know to optimize test results. Immunol Allergy Clin North Am. 2013; 33(3): 363-80. **(88)**

A realização de um teste fora de época polínica (por exemplo), pode ter efetivamente influencia no resultado do ECT. Um ECT realizado no verão ou fora da estação do ano de maior sintomatologia asmática poderá ter a sua sensibilidade reduzida para cerca de um terço daquela encontrada quando é efetuado durante a estação associada a maior sintomatologia.

**(91)**

Quanto a métodos de diagnóstico complementares são considerados, dois tipos principais de testes de provocação: os diretos, que utilizam substâncias que estimulam diretamente as vias aéreas, e os indiretos que provocam a libertação de um largo espectro de mediadores inflamatórios. Os primeiros estão largamente disponíveis, no entanto são considerados menos sensíveis para o diagnóstico de AIE/BIE (apesar de serem muito sensíveis para o diagnóstico de asma). Estes testes providenciam um índice da funcionalidade do músculo das vias aéreas. Os testes indiretos, nos quais se inclui o ECT são geralmente preferidos. Estes testes, para além de providenciarem informação acerca de HVA, correlacionam-se com o grau de inflamação. **(5,12,16,80,88,90)**

A metacolina pode ter uma sensibilidade mais limitada para detetar HVA do que habitualmente se pensa, principalmente em pacientes com boa função pulmonar de base. Há ainda que ter em conta que um teste positivo pode refletir um dano transitório às vias aéreas ou *remodelling* e não a presença de asma ativa. **(90)** Alguns autores reportam uma associação significativa entre os resultados do teste de provocação com histamina e o ECT, enquanto outros afirmam que esta associação é fraca. **(88)**

A **Tabela 4** pretende resumir alguns dos testes indiretos que podem ser utilizados.

Há que destacar que a EVH é o teste mais recomendado pelo *International Olympics Committee* para o diagnóstico de AIE/BIE. **(57,84,88)**

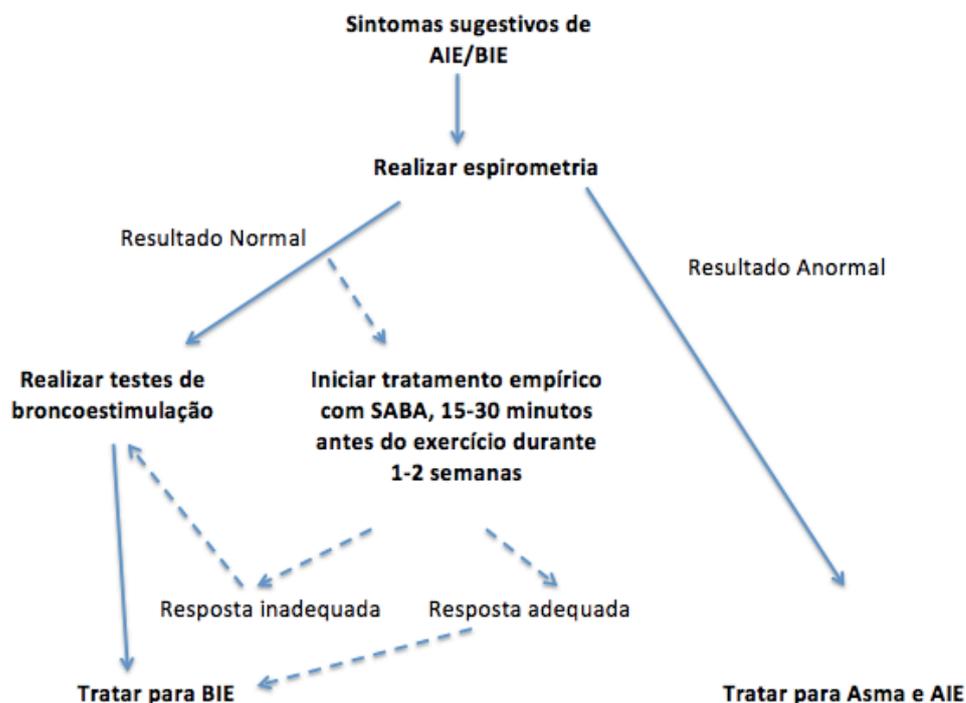
O teste de provocação com adenosina monofosfato constitui também uma prova de provocação indireta, mas tem vindo a ser usado essencialmente em investigação, pelo que há dados limitados acerca da sua sensibilidade e especificidade no diagnóstico de AIE/BIE. **(80)**

<b>Tabela 4: Testes Indiretos para o Diagnóstico de Asma do Exercício</b>		
<b>Teste</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<p><b>Teste de exercício em laboratório (ECT)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usualmente realizado num tapete ou bicicleta estacionária</li> </ul> <p>É feita espirometria antes e depois do exercício <b>(89,90)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensível e específico <b>(89)</b></li> <li>• Padronizado <b>(89,90)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de controlar os gases inspirados e a humidade <b>(89)</b></li> <li>• Necessidade de monitorizar a frequência cardíaca e a ventilação por minuto <b>(89)</b></li> <li>• Dificuldade em manter a ventilação a níveis suficientemente altos para obter broncoconstrição <b>(62)</b></li> <li>• Relativamente dispendioso <b>(89)</b></li> <li>• Dificuldade em recriar os potenciais desencadeantes presentes no ambiente de treino <b>(62)</b></li> </ul>
<p><b>Teste de esforço em ambientes específicos<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usualmente realizado no ambiente que causa os sintomas</li> <li>• É realizada espirometria antes e depois do exercício <b>(89)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensível e específico para atletas em climas frios <b>(89)</b></li> <li>• prontamente disponível <b>(89)</b></li> <li>• Pouco equipamento requerido <b>(89)</b></li> <li>• Não dispendioso <b>(89)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificuldade em padronizar <b>(86,89)</b></li> <li>• Dificuldade em controlar o ambiente <b>(89)</b></li> <li>• Dificuldade em manter a ventilação a níveis suficientemente altos para obter broncoconstrição <b>(62)</b></li> </ul>
<p><b>Hiperpneia voluntária eucápnica (HVE)</b></p> <p>O paciente hiperventila uma quantidade de ar frio e seco, após o que é realizada espirometria <b>(89)</b>. Uma diminuição &gt;10% no FEV<sub>1</sub> é considerada diagnóstica <b>(12)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altamente sensível e específico <b>(62,89,90)</b></li> <li>• Semelhante ao teste de esforço com exercício uma vez que mimetiza a hiperventilação com fator desencadeante do broncoespasmo <b>(76)</b></li> <li>• Induz stress mecânico, osmótico e térmico <b>(89)</b></li> <li>• Mais fácil garantir a ventilação a níveis suficientemente altos para obter broncoconstrição <b>(62)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de controlar os gases inspirados e a humidade <b>(89)</b></li> <li>• Necessidade de monitorizar a ventilação ao minuto <b>(89)</b></li> <li>• Relativamente dispendioso <b>(89,90)</b></li> <li>• Não prontamente disponível <b>(89)</b></li> <li>• Difícil de realizar em crianças <b>(12)</b></li> <li>• Pode provocar alterações abruptas da função pulmonar <b>(12)</b></li> </ul>
<p><b>Teste do Manitol Inalado</b></p> <p>O manitol é inalado em doses crescentes a cada minuto até que haja um decréscimo de 15% no geral ou de 10% em relação à última medição no FEV<sub>1</sub> o que indica a presença de AIE/BIE. A ausência de reação após a administração de 635mg é considerada uma prova negativa <b>(9,12)</b>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifica HVA em mais pacientes que um único teste de exercício, identificando um sinal precoce de asma <b>(92)</b></li> <li>• Simples <b>(9)</b>, existência de um <i>kit</i> padronizado largamente disponível <b>(92)</b></li> <li>• curva dose resposta com menor probabilidade de decréscimo abrupto da função pulmonar <b>(9,12)</b></li> <li>• A severidade da AIE/BIE é determinada pela dose <b>(9)</b></li> <li>• Permite monitorizar o tratamento <b>(9)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poderá ser menos sensível na deteção de AIE/BIE do que previamente se pensava <b>(92,41)</b>, e refletir um estado inflamatório do pulmão e não os efeitos do exercício em si <b>(67)</b>.</li> <li>• Menor sensibilidade na identificação de EIB que de AIE <b>(90)</b></li> <li>• Sensibilidade é alterada pela toma de ICS <b>(9)</b></li> <li>• Provoca tosse na maioria dos pacientes <b>(12)</b></li> </ul>
<p><b>Teste salino hipertónico</b></p> <p>O doente inala um nebulizado salino hipertónico após o que é realizada espirometria</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensível e específico <b>(89)</b></li> <li>• Requer pouco espaço e equipamento <b>(89)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não é tão fiável se o paciente já estiver a ser tratado com corticosteroides inalados <b>(89)</b></li> <li>• Provoca tosse na maioria dos pacientes <b>(12)</b></li> <li>• Vários fatores externos podem influir no resultado <b>(12)</b></li> </ul>

Adaptado de Exercise-Induced Bronchoconstriction: Diagnosis and Management, Krafczyk, M; Asplund, C. American Family Physician. 2011; 84(4): 427-434. **(89)**

<sup>2</sup> Field based challenge testing

Na **Figura 2** é apresentada uma esquematização do procedimento habitualmente preconizado para diagnosticar AIE e BIE.



**Figura 2:** Algoritmo de diagnóstico para a AIE/BIE

SABA:  $\beta_2$  agonistas de curta duração de ação.

→ Protocolo preconizado por Krafczyk *et al* para atletas de alta competição (89) e por Parsons *et al* para a população em geral (86)

- - → Alternativa proposta por Krafczyk *et al* a ser usada em não atletas (89)

Após uma anamnese e exame clínico sugestivos de AIE/BIE deve ser realizada espirometria, antes e depois da administração de terapêutica broncodilatadora por via inalatória, para avaliar a função pulmonar e se o indivíduo apresenta asma como patologia de base. Nos pacientes em que é identificada uma alteração da função pulmonar de base pode iniciar-se tratamento para asma. Naqueles sem alterações da função pulmonar está recomendada a realização de provas de broncoprovocação. (86,89) Krafczyk *et al* propõem

em alternativa tratamento empírico e realizar estas provas apenas em caso de ausência de resposta. Nos atletas a realização de testes adicionais tem maior premência uma vez que para a utilização de alguns fármacos é necessária documentação comprovativa. **(49,89)**

Como já referido a prevalência de AIE/BIE em crianças e adolescentes é também significativa. Desta forma, a aplicação de métodos de rastreio, nomeadamente a nível escolar, pode trazer resultados benéficos, prevenindo a adopção de um comportamento sedentário. Diversos métodos têm vindo a ser experimentados, entre os quais se conta a corrida livre, a corrida em tapete rolante e o *step test*. **(84)**

Há ainda falta de dados relativamente ao valor de métodos não invasivos (como o FeNO e a expetoração induzida) para avaliar a inflamação das vias aéreas. **(19)** No entanto, o FeNO tem vindo a ser proposto como um substituto do ECT ou, principalmente como teste de rastreio de AIE. Este é um teste simples, rápido, não invasivo, facilmente repetível, seguro, aplicável a adultos e crianças acima dos 5 anos e permite obter medições em doentes com obstrução das vias aéreas inferiores. São ainda necessários estudos para standardizar os pontos de corte tendo em conta fatores como a idade (mais elevados em crianças) e o uso de corticosteróides inalados (reduzem a produção de NO). **(11,93)**

## Diagnóstico Diferencial

- Ansiedade **(89)**
- Outras doenças pulmonares (asma crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica, fibrose cística, doença pulmonar intersticial, *pectus excavatum*, escoliose, malácia traqueobrônquica): podem causar redução da função pulmonar basal, com deterioração da *performance*. **(8,89)**
- Disfunção das cordas vocais: **(4,8,19,86,89,94)** os sintomas têm o seu máximo durante o exercício e terminam após o exercício. Existe estridor e a limitação é do fluxo inspiratório (ao contrário da AIE/BIE). Sem efeito dos broncodilatadores pré-exercício. **(94)**
- Anomalias cardiovasculares, como insuficiência cardíaca congestiva, doença coronária, disritmias, cardiomiopatia hipertrófica e anomalias valvulares. **(86,89)**
- Mau condicionamento físico. **(8)**
- Obesidade. **(4,89)**
- Síndrome da hiperventilação. **(4,19)**
- Outras patologias: miopatias, malformações arteriovenosas pulmonares, doença cardíaca, patologia gastrointestinal. **(4,86,89)**

## Tratamento e Prevenção

O tratamento e a prevenção da AIE/BIE pode ser efetuado através do uso de medidas farmacológicas e/ou não farmacológicas. **(25,95,96)**

O objetivo da terapêutica é permitir a participação em atividade física sem sintomas ou dificuldade. **(96)**

### Medidas Farmacológicas

Apesar da terapêutica farmacológica estar bem estudada são necessários mais dados relativamente às diferenças que deve haver no tratamento de pessoas que têm asma subjacente e das que não têm. **(89,95)**

Há ainda que ter em linha de conta que os atletas devem estar atentos às regulações anti-*doping*. **(5,19,83)**

### Agonistas $\beta_2$

Os agonistas  $\beta_2$  inalados relaxam o músculo liso, dilatam as vias aéreas, aumentam o fluxo de água para o lúmen e reduzem a permeabilidade vascular. **(5)** Desta forma, são eficazes na prevenção da resposta broncoconstritora quando tomados (preferencialmente por via inalatória) antes do exercício. No entanto, o seu uso regular pode levar ao desenvolvimento de tolerância com redução da duração do efeito broncodilatador e protetor. **(5,19,25,41,44,89,95-97)** Há ainda que destacar que estes fármacos falham em prevenir a broncoconstrição em cerca de 15-20% dos asmáticos. **(96)**

De curta duração de ação (SABA): tratamento de primeira linha na prevenção e tratamento dos surtos de asma do exercício. Devem ser tomados cerca de 15 minutos antes da atividade física e é geralmente eficaz durante cerca 2-4 horas. **(3,4,89)**

De longa duração (LABA): são recomendados como terapêutica de associação aos corticoides inalados em doentes que não atingem controlo da doença apenas com estes fármacos. **(1,3,5,89,95,97)** Não estão recomendados como tratamento isolado pelo risco aumentado de morte súbita em algumas populações. **(96)** O desenvolvimento de tolerância com uso regular tem sido reportado em vários estudos. No entanto, não parece haver desenvolvimento de tolerância com o uso irregular e intermitente de LABA. **(1,3,5,89,95,97)**

### **Corticosteróides inalados (ICS)**

Os corticosteróides reduzem os sintomas de asma, incluindo os noturnos, melhoram a função pulmonar e a qualidade de vida, e reduzem a HVA. Melhoram o prognóstico, reduzindo a severidade das exacerbações e a mortalidade. **(5)** São utilizados essencialmente como medicação de controlo e, pelos motivos acima referidos, são considerados o tratamento de primeira linha na AIE/BIE, quando a medicação sintomática isolada não é suficiente. **(4,5,41,89,95)** A resposta em doentes com BIE pode ser inferior à em doentes com AIE. **(3)** Alguns autores sugerem que em pacientes com BIE persistente, aumentar a dose de ICS pode ser preferível a adicionar outro fármaco anti-asmático. **(95)**

### **Estabilizadores dos mastócitos**

Estes fármacos demonstraram um perfil de segurança excelente e uma resposta dependente da dose que pode ser útil na AIE/BIE. No entanto, o seu efeito protetor tem uma curta duração e têm eficácia inferior à dos SABA. **(1,4,41,89,95)**

Estes agentes têm eficácia imediata numa primeira utilização. Não têm qualquer ação no músculo, parecendo atuar através da estabilização dos mastócitos e dos nervos sensitivos. Geralmente, não há desenvolvimento de tolerância com uso continuado. **(1,41)**

### Antagonistas dos receptores dos leucotrienos

Estes fármacos têm efeito anti-inflamatório e previnem a broncoconstrição. São administrados oralmente e têm várias vantagens: não há indução de tolerância com o uso continuado, a resposta é independente da presença ou não de asma subjacente, e têm uma longa duração de ação. No entanto, devem usados cerca de 2 horas antes do exercício para terem efeito protetor **(3,95)** (foi verificada proteção entre a 1<sup>a</sup> e a 12<sup>a</sup> hora após administração de montelucast **(98)**), a magnitude da resposta a estes fármacos é inferior à dos SABA pré-exercício e ICS, e há uma percentagem significativa de doentes sem resposta. **(3,95)**

### Outros agentes

Anticolinérgicos – o brometo de ipratrópio proporciona alguma proteção contra a AIE/BIE, mas é menos eficaz que os agonistas  $\beta_2$  e os antagonistas dos recetores dos leucotrienos. **(89)** Estes agentes previnem a broncoconstrição através do bloqueio dos recetores colinérgicos muscarínicos no músculo liso. **(96)**

Heparina inalável e furosemida – mostraram eficácia no tratamento da asma do exercício, mas apenas em estudos com amostras muito reduzidas. **(89)**

Anti-histamínicos – nas *guidelines* da ATS é sugerido o uso destes fármacos apenas em pacientes com AIE/BIE e alergia com controlo insuficiente com SABA pré-exercício. **(3)**

Imunoterapia – deve ser considerada em indivíduos com alergia a aeroalergénios bem documentada. **(96)**

## Utilização dos Fármacos

Em atletas com asma do exercício confirmada deve-se começar com agonistas  $\beta_2$  de curta duração de ação antes do exercício. Se se confirmar necessidade de doses regulares de agonistas  $\beta_2$  ou se estes não controlarem os sintomas deve ser adicionado um agente de segunda linha **(1,86,89)**:

- corticosteróides inalados ou agonistas dos recetores dos leucotrienos são preferíveis em doentes com asma subjacente. Há que destacar que corticosteróides e agonistas  $\beta_2$  podem providenciar tratamento ótimo quando usados em conjunto. Parecem ter algum efeito sinérgico: agonistas  $\beta_2$  podem estimular os recetores dos corticosteróides e promover a sua translocação para o núcleo, resultando no aumento da transcrição génica mediada por corticosteróides. De notar que os corticosteróides aumentam a transcrição génica dos receptores agonistas  $\beta_2$ . **(1,89)**

- antagonistas dos recetores dos leucotrienos, são a primeira escolha em doentes com rinite alérgica. **(89)**

- estabilizadores dos mastócitos e a adição ou não de agonistas  $\beta_2$  de longa duração de ação aos ICS são também opções válidas. **(1)**

## Medidas não Farmacológicas

A resposta aos fármacos atualmente utilizados tem vindo a ser heterogénea e mesmo com terapêutica otimizada ainda há uma percentagem significativa de doença não tratada. Desta forma, urge encontrar e aplicar outro tipo de medidas na terapêutica de alguns doentes. **(5)**

## Aquecimento

Como referido anteriormente a realização de exercício de aquecimento resulta, em parte dos doentes, no desenvolvimento de período refratário à broncoconstrição. **(4,5,25,27,31,41,80)** Nas *guidelines* da ATS é vivamente recomendada a realização um período de aquecimento. Pensa-se que terá efeito protetor máximo quando um agonista  $\beta_2$  de curta ação é tomado simultaneamente. **(3,4,19)**

## Exposição a alergénios

Caso haja uma alergia conhecida a exposição deverá ser evitada tanto quanto possível. Nos meses mais quentes dominam os aeroalergénios, enquanto nos de inverno o ar frio será um dos principais problemas. A evicção de desencadeantes deve ser implementada, mas nem sempre é possível, pelo que muitas vezes devem ser adotadas outras medidas preventivas. **(5,19)**

## Exercício Regular

O exercício aeróbio demonstrou benefícios na capacidade cardiorrespiratória e consequentemente na tolerância ao exercício nos doentes com AIE. Contudo, para que este efeito seja conseguido são necessários programas de treino longos, durante um período de tempo prolongado. **(72)**

## Filtros respiratórios

Quando o exercício é realizado sob condições climatéricas propícias ao desenvolvimento de AIE/BIE, uma máscara pode ser utilizada para aquecer e humidificar o ar antes da inspiração, evitando assim a inalação de ar frio e seco. **(5,19,41)**

## Medidas Dietéticas

A dieta poderá influenciar a gravidade da asma, tanto por poder contribuir para a sua etiologia, como por ser um potencial modificador da sua gravidade. Muitos fatores dietéticos têm sido implicados na patogénese da AIE/BIE, principalmente pelo seu papel em reações inflamatórias, atividade do músculo liso das vias aéreas e modulação da pressão e volume pulmonar microvascular. **(99)**

Alguns aspectos a seguir mencionados não são consensuais e carecem de cabal evidência científica, mas representam alvos atuais de investigação.

Conteúdo em sal na dieta: Em termos fisiopatológicos, pensa-se que o sal pode exercer a sua ação através do efeito direto do sódio e/ou do cloreto na contractilidade do músculo liso das vias aéreas. Levará também à libertação de mediadores de broncoconstrição das células das vias aéreas, diretamente ou por modificações da osmolaridade. Influirá ainda no volume vascular e na pressão microvascular podendo levar a edema e estreitamento do lúmen das vias aéreas. **(99)**

Desta forma, apesar de haver grandes variações nas respostas individuais, uma dieta restritiva em sal pode ser benéfica como complemento a outras opções terapêuticas. **(3,99)**

## Fatores Nutricionais Anti-Inflamatórios

Suplementação com antioxidantes: os asmáticos podem ter deficiência em substâncias antioxidantes e/ou que têm maior *stress* oxidativo requerendo níveis mais altos destas substâncias. **(99)** As vitaminas C e E são antioxidantes naturais, mas está ainda para comprovar o benefício no complemento à terapêutica. **(73)**

Suplementação com óleo de peixe: óleo de peixe é rico em ácidos gordos polinsaturados com ómega-3, como o ácido eicosopentoico e o ácido desoxipentoico. Estes competem com o AA como substratos para a formação de mediadores inflamatórios. Os metabolitos derivados do ácido eicosopentanoico parecem ter menos atividade biológica que os derivados do AA. Adicionalmente, os ácidos gordos polinsaturados com ómega-3 parecem reduzir a quimiotaxia dos neutrófilos e a formação de leucotrienos. **(99)** Desta forma a suplementação com óleo de peixe pode ser útil na AIE/BIE. **(3,99)**

#### Fatores Nutricionais Broncodilatadores

Cafeína: este composto encontra-se relacionado com a teofilina, uma metilxantina com efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios e broncoprotetores potencialmente benéficos no contexto da profilaxia da AIE/BIE. A cafeína parece aumentar modestamente o calibre das vias aéreas e diminuir a queda nos valores de FEV<sub>1</sub>. No entanto, são necessárias doses mais elevadas do que o consumo habitual, pelo que em atletas há o risco de ultrapassar limiares considerados *doping*. Outro fator que terá que ser avaliado é se o uso crónico de cafeína em altas doses pode resultar em desequilíbrios hidroeletrólíticos. **(99)**

## Prática de Desporto

Esta patologia leva a que muitos pacientes questionem se deverão ou não praticar exercício.

Antes de mais há que relembrar que há desportos mais potenciadores de AIE/BIE que poderão eventualmente ter que ser evitados ou praticados sobre condições mais cuidadosamente estudadas. Para que seja possível diminuir as limitações em relação ao tipo de desporto a praticar, é ainda possível adotar um regime de aquecimento prévio ao qual se poderá associar a toma de um broncodilatador de curta duração de ação. Ao longo do exercício, o praticante deverá tentar manter a respiração nasal, se possível, para um melhor condicionamento do ar. É ainda desejável evitar a prática de exercício em ambientes frios, secos e zonas poluídas. **(96,60)**

A realização de exercício físico pode melhorar tanto a qualidade de vida como a capacidade física. **(8)** Adicionalmente, há que destacar que há cada vez mais evidência que indica que exercício regular e condicionamento aeróbico reduzem a frequência e a severidade da AIE/BIE. Dados obtidos em ratinhos demonstraram que o exercício diminui os mediadores inflamatórios e aumenta as respostas supressoras por linfócitos Treg. Apesar de algumas meta-análises não demonstrarem mudanças significativas na função pulmonar ou na severidade da asma, estudos individuais têm demonstrado efeitos benéficos. **(29)**

Tendo em conta todos estes dados importa transmitir a ideia de que a prática de exercício deverá fazer parte de um estilo de vida saudável nestes doentes. Aliás, atletas olímpicos com asma/HVA tem constantemente tido melhor *performance* que os restantes. **(18)**

## Conclusão

A asma/broncoconstrição induzida pelo exercício é uma patologia relativamente comum, especialmente em asmáticos e atletas de alta competição.

A HVA ao exercício manifesta-se com maior frequência em ambientes frios e secos. Este facto pode eventualmente ser explicado por alterações induzidas nas vias aéreas inferiores pela entrada de maiores quantidades de ar inadequadamente condicionado. Os mecanismos exatos subjacentes a esta resposta não são ainda claros. Uma teoria defende a importância da hiperosmolaridade das células do epitélio, outra dá destaque às alterações térmicas que se sucedem. Existe ainda um terceiro modelo explicativo que concilia os dois anteriores e refere ainda a relevância de um fator adicional: a lesão das vias aéreas inferiores. Em todo o caso, o epitélio parece ter um papel de relevo, e a estimulação preferencial do eixo Th2 será um fator preponderante na patogénese da asma do exercício.

O epitélio, as células inflamatórias, o sistema nervoso e vários mediadores parecem ter um papel de destaque no desenvolvimento da hiperreatividade do músculo liso das vias aéreas. Há ainda que ter em atenção a influência do *stress* oxidativo e mecânico e de alterações da temperatura, pH e vascularização das vias aéreas. Comorbilidades e fatores ambientais também podem ser relevantes na constituição e/ou manutenção desta patologia ou influir sobre a sua gravidade.

Os sintomas mais frequentes são tosse, pieira e dispneia, podendo associadamente surgir sensação de opressão torácica, câibras, cefaleias e outras alterações.

Não existe ainda um *gold-standard* de diagnóstico, sendo utilizados testes diretos e indiretos de broncoestimulação. Urge definir medidas de teste adequadas e facilmente aplicáveis uma vez que tanto o sub-diagnóstico como o sobre-diagnóstico têm consequências negativas.

O tratamento desta patologia assenta em medidas farmacológicas e não farmacológicas. Os fármacos mais utilizados são os agonistas  $\beta_2$  de curta duração de ação, como medicação sintomática e preventiva das crises, e os corticosteroides para controlo. Como terapia não farmacológica há que ter em consideração um correto aquecimento, treino regular, máscaras, evicção de desencadeantes e eventuais medidas dietéticas.

Este quadro poderá levar o doente a pensar que deve evitar o exercício. No entanto, há que lembrar que há desportos menos propícios a despoletar crises, e que, com tratamento farmacológico e não farmacológico adequado, as limitações podem ser muito reduzidas. Desta forma, deve-se reforçar a ideia que esta patologia não deve ser limitativa da qualidade de vida do doente, nem da atividade desportiva.

## **Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador, Doutor Celso Pereira e ao meu co-orientador, Doutor Frederico Regateiro por toda a assistência prestada ao longo da realização deste trabalho.

## Bibliografia

1. Anderson S. Exercise-induced bronchoconstriction in the 21st century. *J Am Osteopath Assoc.* 2011; 11(7): 3-10.
2. Kippelen P, Anderson S. Pathogenesis of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2013; 33(3): 299-312.
3. Parsons J, Hallstrand T, Mastrorarde J, Kaminsky D, Rundell K, Hull J, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(9): 1016-27.
4. Weiler J, Anderson S, Randolph C, Bonini S, Craig T, Pearlman D, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 106(6 Suppl): S1-47.
5. Zarqa A, Norsk P, Suppli C. Mechanisms and Management of Exercise-Induced Asthma in Elite Athletes. *J Asthma.* 2012; 49(5): 480-486.
6. Moreira A, Delgado L, Carlsen KH. Exercise-induced asthma: why is it so frequent in Olympic athletes. *Expert Rev Respir Med.* 2011; 5(1): 1-3.
7. Gaffin J, Bouzaher A, McCown M, Larabee Tuttle K, Israel E, Phipatanakul W. Rethinking the Prevalence of Exercise Induced Bronchoconstriction in Patients with Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111(6): 567-8.
8. Carlsen K. The breathless adolescent asthmatic athlete. *Eur Respir J.* 2011; 38(3): p. 713-20.
9. Randolph C. Pediatric exercise-induced bronchoconstriction: contemporary developments in epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and therapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013; 13(6): 662-71.
10. Ostrom N, Parsons J, Eid N, Craig T, Stoloff S, Hayden M, et al. Exercise-induced bronchospasm, asthma control and Obesity. *Allergy Asthma Proc.* 2013; 34: 342-48.
11. Barreto M, Zambardi R, Villa M. Exhaled nitric oxide and other exhaled biomarkers in bronchial challenge with exercise in asthmatic children: current knowledge. *Paediatr Respir Rev.* 2015; 16(1): 68-74.
12. van Leeuwen J, Driessen J, Kersten E, Thio B. Assessment of exercise-induced bronchoconstriction in adolescents and young children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(3): 381-94.
13. Hallstrand T. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12(1): 42-48.
14. Johansson H, Norlander K, Berglund L, Janson C, Malinovschi A, Nordvall L, et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a

- general adolescent population. *Thorax*. 2015; 70(1): 57-63.
15. Baek H, Kim Y, Shin J, Kim J, Oh J, Lee H. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011; 107(1): 14-21.
  16. Couto M, Silva D, Delgado L, Moreira A. Exercise and Airway Injury in Athletes. *Acta Med Port*. 2013; 26(1): 56-60.
  17. Kippelen P, Fitch K, Anderson S, Bougault V, Boulet L, Rundell K, et al. Respiratory health of elite athletes - preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med*. 2012; 46(7): 471-476.
  18. Fitch K. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br J Sports Med*. 2012; 46(6): 413-6.
  19. Boulet L, O'Byrne PM. Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *N Engl J Med*. 2015; 372(7): 641-8.
  20. Arvaniti F, Priftis K, Papadimitriou A, Papadopoulos M, Roma E, Kapsokefalou M, et al. Adherence to the Mediterranean type of diet is associated with lower prevalence of asthma symptoms, among 10-12 years old children: the PANACEA study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22(3): 283-9.
  21. Keskin O, Keskin M, Kucukosmanoglu E, Ozkars M, Gogebakan B, Kul S, et al. Exhaled RANTES and interleukin 4 levels after exercise challenge in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 109(5): 303-8.
  22. Grzelewski T, Grzelewska A, Majak P, Stelmach W, Kowalska A, Stelmach R, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) may predict exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in schoolchildren with atopic asthma. *Nitric Oxide*. 2012; 27(2): 82-7.
  23. Rundell K, Sue-Chu M. Air quality and exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013: 409-421.
  24. Couto M, Silva D, Santos P, Queirós S, Delgado L, Moreira A. Exploratory study comparing dysautonomia between asthmatic and non-asthmatic elite swimmers. *Rev Port Pneumol*. 2015; 21(1): 22-9.
  25. Dryden D, Spooner C, Stickland M, Vandermeer B, Tjosvold L, Bialy L, et al. Evidence Report/Technology Assessment: Exercise-induced bronchoconstriction and asthma. Philadelphia: AHRQ; 2010
  26. Kuchar E, Miskiewickz K, Nitsch-Osuch A, Kurpas D, Han S, Szenborn L. Immunopathology of exercise-induced bronchoconstriction in athletes - A new modified inflammatory hypothesis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013; 187(1): 82-87.

27. Larsson J, Anderson S, Dahlén S, Dahlén B. Refractoriness to exercise challenge: a review of the mechanisms old and new. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(3): 329-45.
28. Chinellato I, Piazza M, Peroni D, Sandri M, Chiorazzo F, Boner A, et al. Bronchial and alveolar nitric oxide in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(8): 1190-6.
29. Craig T, Dispenza M. Benefits of exercise in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110(3): 133-140.
30. Carlsen K, Anderson S, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy.* 2008; 63(4): 387-403.
31. Hallstrand T, Kippelen P, Larsson J, Bougault V, van Leeuwen J, Driessen J, et al. Where to from here for exercise-induced bronchoconstriction: the unanswered questions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(3): 423-42.
32. Lemanske JR RF, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2): 95-102.
33. Hallstrand T, Lai Y, Henderson W, Altemeier W, Gelb M. Epithelial regulation of eicosanoid production in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012; 25(6): 432-7.
34. Hallstrand TS, William AA, Moira LA, William RHJ. Role of cells and mediators in exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(3): 313-328.
35. Baek H, Choi J, Oh J, Lee H. Leptin and urinary leukotriene E4 and 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -prostaglandin F2 release after exercise challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111(2): 112-7.
36. Hallstrand T, Lai Y, Altemeier W, Appel C, Johnson B, Frevert C, et al. Regulation and function of epithelial secreted phospholipase A2 group X in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(1): 42-50.
37. Hallstrand T, Lai Y, Hooper K, Oslund R, Altemeier W, Matute-Bello G, et al. Endogenous secreted phospholipase A2 group X regulates cysteinyl leukotrienes synthesis by human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; (in press).
38. Hallstrand T, Lai Y, Ni Z, Oslund R, Henderson WJ, Gelb M, et al. Relationship between levels of secreted phospholipase A<sub>2</sub> groups IIA and X in the airways and asthma severity. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41(6): 801-10.
39. Lai Y, Oslund R, Bollinger J, Henderson WJ, Santana L, Altemeier W, et al. Eosinophil cysteinyl leukotriene synthesis mediated by exogenous secreted phospholipase A2 group X.

J Biol Chem. 2010; 285(53): 41491-500.

40. Hallstrand T, Wurfel M, Lai Y, Ni Z, Gelb M, et al. Transglutaminase 2, a novel regulator of eicosanoid production in asthma revealed by genome-wide expression profiling of distinct asthma phenotypes. PLoS One. 2010; 5(1).
41. Bikov A, Gajdócsi R, Huszár É, Szili B, Lázár Z, Antus B, et al. Exercise increases exhaled breath condensate cysteinyl leukotriene concentration in asthmatic patients. J Asthma. 2010; 47(9): 1057-62.
42. Torres-Atencio I, Ainsua-Enrich E, de Mora F, Picado C, Martín M. Prostaglandin E2 prevents hyperosmolar-induced human mast cell activation through prostanoid receptors EP2 and EP4. PLoS One. 2014; 9(10).
43. Tufvesson E, Svensson H, Ankerst J, Bjermer L. Increase of club cell (Clara) protein (CC16) in plasma and urine after exercise challenge in asthmatics and healthy controls, and correlations to exhaled breath temperature and exhaled nitric oxide. Respir Med. 2013; 107(11): 1675-81.
44. Simpson A, Tufvesson E, Anderson S, Romer L, Bjermer L, Kippelen P, et al. Effect of terbutaline on hyperpnoea-induced bronchoconstriction and urinary club cell protein 16 in athletes. J Appl Physiol (1985). 2013; 115(10): 1450-6.
45. Kippelen P, Tufvesson E, Ali L, Bjermer L, Anderson S. Urinary CC16 after challenge with dry air hyperpnoea and mannitol in recreational summer athletes. Respir Med. 2013; 107(12): 1837-44.
46. Park C, Stafford C, Lockette W. Exercise-Induced Asthma May Be Associated With Diminished Sweat Secretion Rates in Humans. CHEST. 2008; 134(3): p. 552-558.
47. Schmitt L, Wiebel M, Frese F, Dehnert C, Zugck C, Bärtsch P, et al. Exercise reduces airway sodium ion reabsorption in cystic fibrosis but not in exercise asthma. Eur Respir J. 2011; 37(2): 342-8.
48. Bikov A, Galffy G, Tamasi L, Bartusek D, Antus B, Losonczy G, et al. Exhaled breath condensate pH decreases during exercise-induced bronchoconstriction. Respirology. 2014; 19(4): p. 536-9.
49. Del Giacco S, Carlsen K, Du Toit G. Allergy and sports in children. Pediatr Allergy Immunol. 2012; 23(1): 11-20.
50. Zietkowski Z, Skiepkó R, Tomasiak-Lozowska M, Zietkowska E, Bodzenta-Lukaszyk A. Eotaxin in exhaled breath condensate of allergic asthma patients with exercise-induced bronchoconstriction. Respiration. 2011; 82(2): 169-76.
51. Zietkowski Z, Skiepkó R, Tomasiak-Lozowska M, Mroczko B, Szmitkowski M, Bodzenta-Lukaszyk A. Changes in high-sensitivity C-reactive protein in serum and exhaled breath condensate after intensive exercise in patients with allergic asthma. Int Arch Allergy

Immunol. 2010; 153(1): 75-85.

52. Dweik R, Boggs P, Erzurum S, Irvin C, Leigh M, Lundberg J. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 602-615.
53. Linkosalo L, Lehtimäki L, Holm K, Kaila M, Moilanen E. Relation of bronchial and alveolar nitric oxide to exercise-induced bronchoconstriction in atopic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23(4): 360-6.
54. Peroni D, Chinellato I, Piazza M, Zardini F, Bodini A, Olivieri F, et al. Exhaled breath temperature and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 2012; 47(3): 240-4.
55. Dougherty R, Sidhu S, Raman K, Solon M, Solberg O, Caughey G, et al. Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in TH2-high asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(5): 1046-1053.
56. Lai Y, Altemeier W, Vandree J, Piliponsky A, Johnson B, Appel C, et al. Increased density of intraepithelial mast cells in patients with exercise-induced bronchoconstriction regulated through epithelially derived thymic stromal lymphopoietin and IL-33. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(5): 1448-55.
57. Anderson S. The prevention of exercise-induced bronchoconstriction: what are the options? *Expert Rev Respir Med.* 2012 Ag; 6(4): 355-7.
58. Kasimay Ö, Yildirim A, Ünal MKÖ, Bilsel S, Kurtel H. The Involvement of Nitric Oxide and Endothelin-1 in Exercise-Induced Bronchospasm in Young Soccer Players. *Clin J Sport Med.* 2011; 21(3): 237-42.
59. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Cardinale F, Piacentini G, et al. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Eur Respir J.* 2011; 37(6): 1366-70.
60. Fitch K, Sue-Chu M, Anderson S, Boulet L, Hancox R, McKenzie D, et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122(2): 254-60.
61. Sacha J, Quinn J. The environment, the airway, and the athlete. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106(2): 81-7.
62. Castricum A, Holzer K, Brukner P, Irving L. The role of the bronchial provocation challenge tests in the diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction in elite swimmers. *Br J Sports Med.* 2010; 44(10): 736-40.
63. Couto M, Andrade P, Pereira M, Araújo J, Moreira P, Delgado L, et al. Effect of competitive swimming on airway inflammation: a 3-yr longitudinal study. *Pediatr Allergy Immunol.*

2014; 25(2): p. 193-5.

64. Haahtela T, Malmberg P, Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes-practical implications. *Allergy*. 2008; 63(6): p. 685-94.
65. Voisin C, Sardella A, Marcucci F, Bernard A. Infant swimming in chlorinated pools and the risks of bronchiolitis, asthma and allergy. *Eur Respir J*. 2010; 36(1): p. 41-47.
66. Romberg K, Tufvesson E, Bjermer L. Asthma is more prevalent in elite swimming adolescents despite better mental and physical health. *Scand J Med Sci Sports*. 2012; 22(3): p. 362-71.
67. Romberg K, Bjermer L, Tufvesson E. Exercise but not mannitol provocation increases urinary Clara cell protein (CC16) in elite swimmers. *Respir Med*. 2011; 105(1): p. 31-6.
68. Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M. Obesity, Diet, Exercise and Asthma in Children. In: Pereira C, editor. *Allergic disease: highlights in the clinic, mechanisms and treatment*. Rijeka: InTech; 2012 Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/allergic-diseases-highlights-in-the-clinic-mechanisms-and-treatment/diet-obesity-exercise-and-asthma-in-children>.
69. da Silva L, de Mello M, Cheik N, Sanches P, Munhoz da Silveira Campos R, Carnier J, et al. Reduction in the leptin concentration as a predictor of improvement in lung function in obese adolescents. *Obes Facts*. 2012; 5(6).
70. Shore S. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J Appl Physiol*. 2010; 108(3): p. 735-743.
71. Machado D, Tavares B, Loureiro G, Conde B, Cemelyn-Jones G, Calado G, et al. Body mass index and airway hyper-responsiveness in individuals without respiratory disease. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2008: p. 130-137.
72. da Silva L, de Mello M, Cheik N, Sanches P, Piano A, Corgosinho F, et al. The role of pro-inflammatory and anti-inflammatory adipokines on exercise-induced bronchospasm in obese adolescents undergoing treatment. *Respir Care*. 2012; 57(4): p. 572-82.
73. Wilkinson M, Hart A, Milan S, Sugumar K. Vitamins C and E for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD010749 .
74. Weiler J, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology work group report: exercise-induced asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007; 119(6): p. 1349-1358.
75. Rakkhong K, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Teawsomboonkit W, Pornsuriyasak P, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in rhinitis children without asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011; 29(3): p. 278-83.
76. Fuentes C, Contreras S, Padilla O, Castro-Rodriguez J, Moya A, Caussade S. Exercise challenge

- test: is a 15% fall in FEV(1) sufficient for diagnosis? *J Asthma*. 2011; 48(7): p. 729-35.
77. Rosenhagen A, Vogt L, Thiel C, Bernhörster M, Banzer W. Recurrent childhood wheezing and exercise induced asthma in later life. *J Sports Med Phys Fitness*. 2012; 52(6): p. 661-4.
  78. SE W. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*. 2012; 18(5): p. 716-725.
  79. Abbasi A, de Paula Vieira R, Northoff H. Letter to the editor: the evidence of exercise-induced bronchoconstriction in endurance runners; genetic basis and gender differences. *Exerc Immunol Rev*. 2015; 21: p. 186-8.
  80. Elkins M, Brannan J. Warm-up exercise can reduce exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med*. 2013; 47(10): p. 657-8.
  81. Pillai R, Divekar R, Brasier A, Bhavnani S, Calhoun W. Strategies for molecular classification of asthma using bipartite network analysis of cytokine expression. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012; 12(5): p. 388-95.
  82. Vilozni D, Szeinberg A, Barak A, Yahav Y, Augarten A, Efrati O. The relation between age and time to maximal bronchoconstriction following exercise in children. *Respir Med*. 2009; 103(10): p. 1456-60.
  83. Ansley L, Kippelen P, Dickinson J, Hull J. Misdiagnosis of exercise-induced bronchoconstriction in professional soccer players. *Allergy*. 2012; 67(2): p. 390-5.
  84. Worrell K, Shaw M, Postma J, Katz J. A Systematic Review of the Literature on Screening for Exercise-Induced Asthma: Considerations for School Nurses. *The Journal of School Nursing*. 2015; 31(1): p. 70-6.
  85. Franczuk M. Recognition of exercise-induced bronchoconstriction: a task for a medal. *Pneumonologia Alergologia Polska*. 2011; 79(6): p. 379-381.
  86. Parsons J. Current concepts in the diagnosis and management of exercise-induced bronchospasm. *Phys Sportsmed*. 2010; 38(4): p. 48-53.
  87. Stenfors N. Self-reported symptoms and bronchial hyperresponsiveness in elite cross-country skiers. *Respir Med*. 2010; 104(11): p. 1760-3.
  88. Anderson S, Kippelen P. Assessment of EIB: What you need to know to optimize test results. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013; 33(3): p. 363-80.
  89. Krafczyk M, Asplund C. Exercise-induced bronchoconstriction: diagnosis and management. *American Family Physician*. 2011; 84(4): p. 427-434.
  90. Randolph C. Diagnostic exercise challenge testing. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11(6): p. 482-90.

91. Goldberg S, Mimouni F, Joseph L, Izbicki G, Picard E. Seasonal effect on exercise challenge tests for the diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(5): p. 416-20.
92. Anderson S, Brannan J. Bronchial provocation testing: the future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11(1): p. 46-52.
93. Feitosa L, Dornelas de Andrade A, Reinaux C, Britto M. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in exercise-induced bronchospasm: Systematic review. *Rev Port Pneumol.* 2012; 18(4): p. 198-204.
94. Driessen J, van der Palen J, van Aalderen W, de Jongh F, Thio B. Inspiratory airflow limitation after exercise challenge in cold air in asthmatic children. *Respir Med.* 2012; 106(10): p. 1362-8.
95. Backer V, Sverrild A, Porsbjerg C. Treatment of Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33(3): p. 347-62.
96. Millward D, Tanner L, Brown M. Treatment options for the management of exercise-induced asthma and bronchoconstriction. *Phys Sportsmed.* 2010; 38(4): p. 74-80.
97. Bonini M, Di Mambro C, Calderon M, Compalati E, Schünemann H, Durham S. Beta<sub>2</sub>-agonists for exercise-induced asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013: CD003564.
98. Peroni D, Pescollderungg L, Sandri M, Chinellato I, Boner A, Piacentini G. Time-effect of montelukast on protection against exercise-induced bronchoconstriction. *Respir Med.* 2011; 105(12): p. 1790-7.
99. Mickleborough TD, Head S, Lindley MR. Exercise-induced asthma: nutritional management. *Current sports medicine reports.* 2011: 197-202.

