



**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**

**EDUARDO MIGUEL DA CRUZ FERREIRA**

## ***ASMA E EXERCÍCIO FÍSICO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO SEGORBE LUÍS**

**ABRIL DE 2011**

**Sumário:**

<b>Resumo/Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>5</b>
<b>Objectivos.....</b>	<b>8</b>
<b>Materiais e métodos.....</b>	<b>9</b>
<b>Aspectos epidemiológicos.....</b>	<b>10</b>
<b>Fisiopatologia da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma.....</b>	<b>11</b>
<b>Clínica da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma.....</b>	<b>15</b>
<b>Diagnóstico da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma.....</b>	<b>15</b>
<b>Tratamento preventivo da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma.....</b>	<b>21</b>
<b>Programas de exercício físico como terapêutica associada da asma.....</b>	<b>23</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>27</b>
<b>Glossário.....</b>	<b>31</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>32</b>

## **Resumo**

A asma induzida por exercício físico ou broncoconstrição induzida por exercício físico com asma é uma condição que afecta actualmente cerca de 40 a 90% dos asmáticos. Estas ocorrências traduzem-se na diminuição de qualidade de vida e repercussões a nível laboral, com limitações importantes nas actividades de vida diária. É amplamente aceite o papel precursor que o exercício físico e os esforços intensos têm no despoletar de exacerbações em asmáticos mas, nos últimos anos alguns estudos têm vindo a provar que, em certas condições e em parâmetros controlados, o exercício físico pode ter um efeito protector e terapêutico em indivíduos asmáticos. Foi realizada neste trabalho uma revisão científica das publicações mais recentes sobre esta área, onde são focados os aspectos epidemiológicos, a fisiopatologia, a clínica, o diagnóstico, o tratamento preventivo e os programas de exercício físico como terapêutica associada da broncoconstrição induzida por exercício físico. Os resultados da terapêutica associada com programas de exercício físico são muito animadores, sendo o seu valor terapêutico e protector, reconhecido e utilizado em vários centros de tratamento de patologia asmática a nível mundial.

Palavras chave: “asma e exercício físico”, “benefícios do exercício físico na asma”, “asma induzida por exercício físico”

## **Abstract**

Exercise induced bronchoconstriction with asthma, or exercise induced asthma, is a condition that affects 40 to 90% of the asthmatic population. These occurrences tend to decrease the quality of life and to have labour repercussions, as well as imposing significant limitations in daily life. It is widely accepted the precursory role that physical exercise and intense efforts have in triggering asthma exacerbations. However, in recent years some studies have shown that under controlled conditions and parameters, exercise can have a protector and therapeutic effect in asthmatic individuals.

This work presents a review of the latest scientific publications on the field, focusing on the epidemiologic and clinical aspects, pathophysiology, diagnosis, preventive treatment and the importance of physical exercise programs as associated therapeutic for exercise induced asthma. The association of therapeutics with exercise programs are shown to be very promising, and its value recognized and used in asthma treatment centres worldwide.

## **Introdução**

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas que afecta cerca de 150 milhões de pessoas em todo mundo. Em Portugal existem aproximadamente 600 mil pessoas a sofrer desta patologia, sendo um problema de saúde pública com custos elevados. Apesar de afectar todos os escalões etários, a asma tem maior prevalência na população infantil e juvenil, com incremento epidemiológico. O exercício é um dos precipitantes mais comuns de exacerbações da asma. Um episódio de asma após realização de exercício físico é a condição através da qual uma actividade física vigorosa pode precipitar estreitamento agudo das vias respiratórias em pessoas com reactividade das vias respiratórias aumentada. <sup>[1]</sup>

A prevalência de sintomas de asma induzida por exercício físico estão descritas entre os 40% e os 90%. Os motivos para este intervalo tão grande estão relacionados com factores exogenos, tal como as diferenças de intensidade do exercício, a falta de uniformidade nos métodos utilizados para detectar as respostas e a falha na standartização das variáveis ambientais que influenciam a magnitude da obstrução. <sup>[2]</sup>

Tem havido alguma discussão em torno dos benefícios ou malefícios que a prática de exercício físico pode ter em doentes asmáticos. Aceita-se que o exercício pode induzir sintomas de asma e por outro lado, contribuir para uma maior resistência e tolerância funcional. Actualmente, aceita-se que o motivo do aumento da prevalência e incidência da asma é multifactorial. Está no entanto a crescer na comunidade científica a ideia de que um estilo de vida sedentário, com diminuição da actividade física, pode estar fortemente associado ao aumento da incidência e prevalência da asma, assim como no aumento da gravidade das exacerbações. Dos vários estudos publicados, a vasta maioria demonstra a capacidade dos asmáticos poderem praticar exercício físico de

forma segura, traduzindo-se numa melhoria da sua capacidade cardiovascular e a sua qualidade de vida. <sup>[3]</sup> Várias instituições internacionais (nomeadamente a American Thoracic Society) encorajam, actualmente, a prescrição de exercício a doentes asmáticos como parte integrante da terapêutica do asmático. <sup>[3]</sup> Por outro lado, em doentes com asma crónica, o exercício físico é um dos mais comuns factores despoletadores de exacerbação da asma.

É amplamente aceite que os sintomas, isoladamente, são inadequados para fazer o diagnóstico de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma. O termo “asma induzida por exercício” é um termo cada vez menos utilizado, uma vez que o exercício não é responsável pela asma mas sim a broncoconstrição. O termo mais correcto será portanto broncoconstrição induzida por exercício físico com asma. Este estado apresenta tosse, pieira, aperto do peito, dor e/ou sentimento de falta de ar. A broncoconstrição induzida por exercício físico com asma é muitas vezes o primeiro sinal de asma até cerca de 90% dos doentes com essa doença e é comumente a última a resolver aquando de uma exacerbação da asma. <sup>[4]</sup> A broncoconstrição induzida por exercício físico com asma pode ser considerada como uma reflexão do controlo da asma. <sup>[5]</sup> O controlo da asma é definido pela frequência de sintomas diários, limitação de actividades, sintomas nocturnos, necessidade de medicação, função pulmonar e exacerbações. <sup>[6]</sup> Pode ainda existir broncoconstrição induzido por exercício físico sem asma, nestes casos a resolução da broncoconstrição é quase imediata após cessar do esforço físico e não tem qualquer necessidade de medicação ou consequências futuras para o indivíduo.

A actividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido por músculo esquelético e que resulta em gasto energético. A actividade física diária pode ser categorizada em ocupacional, desporto, actividades de vida diária e outras

actividades. O exercício físico é um subtipo de actividade física que é planeado, estruturado e repetitivo, com a finalidade ou objectivo intermédio da melhoria ou manutenção da condição física. Estes atributos podem ser medidos com alguns testes específicos. Uma avaliação primária dos componentes fisiológicos em esforço pode ser executada através da realização de uma prova de esforço. Esta é geralmente “triangular”, onde se observa um incremento da intensidade do esforço à medida que o tempo de prova avança. Nesta prova, os parâmetros avaliados são a frequência cardíaca, o ECG em monitorização contínua, a pressão arterial, a ventilação, o consumo de  $O_2$ , a produção de  $CO_2$ , o pH sanguíneo, a  $PaO_2$ , a  $PaCO_2$  e a lactatémia. Quando apropriada, a colheita de sangue arterial pode fornecer dados importantes relativamente às trocas gasosas pulmonares.

## **Objectivos**

É importante fazer logo à partida duas abordagens distintas deste tema. A primeira abordagem ao tema, contemplada como objectivo, é a da avaliação da acção positiva do exercício físico em parâmetros definidos no asmático através da avaliação da diminuição da frequência das exacerbações, melhoria da gravidade das exacerbações das crises asmáticas, influência positiva na recuperação das crises e ainda as alterações biopsicosociais do doente. A segunda abordagem deste estudo é a avaliação da sua acção negativa no doente asmático, nomeadamente o seu efeito no despoletar de crises de broncoconstrição induzida por exercício físico. Pretende-se ainda, com este estudo, expor a apreciação de alguns estudos recentes que incidiram na problemática do efeito da intervenção de programas de exercício físico em doentes asmáticos e quais os protocolos de exercício físico, mais comumente utilizados, em que poderá existir efeito benéfico nestes doentes e ainda quais os parâmetros biológicos e psicosociais que mais beneficiam com esta mesma intervenção.



## **Materiais e métodos**

De forma a obter material científico actualizado na área de asma e exercício físico foi realizada em 16 de Setembro de 2010 uma pesquisa na Pub Med de artigos científicos de datas compreendidas entre Janeiro de 2005 e Setembro de 2010. Esta pesquisa continha como palavras chave “asma e exercício físico”, “benefícios do exercício físico na asma” e “asma induzida por exercício físico”.

Desta pesquisa foram obtidos 372 artigos científicos, dos quais foram seleccionados 28 artigos que continham conteúdos adequados ao tema proposto e abordavam os pontos colocados sob estudo. Foram ainda retirados da bibliografia dos artigos seleccionados, resultantes da pesquisa na Pubmed, 9 artigos referenciados pelos autores como sendo artigos de referência na área da asma induzida por exercício físico.

## Aspectos epidemiológicos

O aumento da prevalência e incidência da asma parece ser multifactorial. Um estilo de vida sedentário com diminuição da actividade física poderá ser um factor contribuinte importante no aumento da incidência e prevalência da asma, nomeadamente nas zonas urbanas, assim como no aumento da gravidade das exacerbações. Estudos indicam que nos países desenvolvidos a prevalência da asma, assim como a sua severidade, número de exacerbações e hospitalizações decorrentes das crises sofreu um aumento considerável ao longo das últimas quatro décadas. <sup>[3]</sup>

Actualmente, sabemos que a obesidade, a atopia e factores genéticos são potenciais factores de risco para desenvolver asma e é também conhecido que a prevalência em asmáticos de sintomas de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma estão reportadas entre os 40% e os 90%. <sup>[2]</sup> Temos que ter presente, no entanto, que a relação estreita desta patologia com factores exógenos, a ausência de standardização nos métodos utilizados, dos modelos utilizados e das variáveis ambientais pode influenciar a fiabilidade dos resultados obtidos. Estudos indicam que em até cerca de 90% dos asmáticos, uma broncoconstrição induzida por exercício físico com asma pode ser a primeira manifestação de asma. <sup>[4]</sup>

A prevalência de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma e hiperresposta das vias respiratórias é superior na população de atletas femininos quando comparada com a população de atletas masculinos, existindo factores não identificados que contribuem para um aumento nestes valores na população feminina. <sup>[7]</sup> A epidemiologia da broncoconstrição induzida pelo exercício físico com asma é determinada pela sua definição. Vamos ter de considerar vários parâmetros nesta definição. Os parâmetros abordados são a população estudada, os critérios de função pulmonar, a carga e intensidade do exercício, a duração e o ambiente. <sup>[5]</sup> O rastreio de

broncoconstrição induzida por exercício físico com asma é problemático devido à necessidade de um teste diagnóstico standartizado e reprodutível que seja universalmente aceite. <sup>[8]</sup>

Um estudo realizado por Weiler JM et al, defende que a broncoconstrição induzida por exercício físico apresenta 20% de incidência na população geral aquando de um decréscimo de 10% da função pulmonar, 11% de incidência com um decréscimo de 12,5% da função pulmonar e uma incidência de 9% se o decréscimo da função pulmonar for de 15%. Na população geral, a prevalência cumulativa estima-se ser de 7% a 20%. <sup>[9]</sup>

### **Fisiopatologia da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma**

Existe ainda algum debate sobre a patogénese da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma. Actualmente vigoram duas teorias explicativas deste fenómeno com maior aceitação na comunidade científica internacional. Estas teorias são a hipótese térmica (ou hipótese termal) e a hipótese osmótica. Estudos sugerem que o estímulo provocado pela perda de água do ar inspirado vai ter repercussão em dois mecanismos. O primeiro é o arrefecimento da vasculatura das vias respiratórias com vasoconstrição e hiperémia. O segundo é o fenómeno de hiperosmolaridade pela evaporação da água. Estes mecanismos estão associados à libertação de diferentes mediadores por parte dos mecanismos de defesa celulares. Estes efeitos são provavelmente acompanhados por lesão epitelial em resposta à desidratação da superfície das vias respiratórias, podendo o processo de reparação aumentar a resposta das estruturas a mediadores induzidos pelo exercício. <sup>[10,11,12]</sup> É aceite que ambos os

mecanismos ocorram em simultâneo, existindo broncoconstrição e o aumento de muco no lúmen (Figura 1).

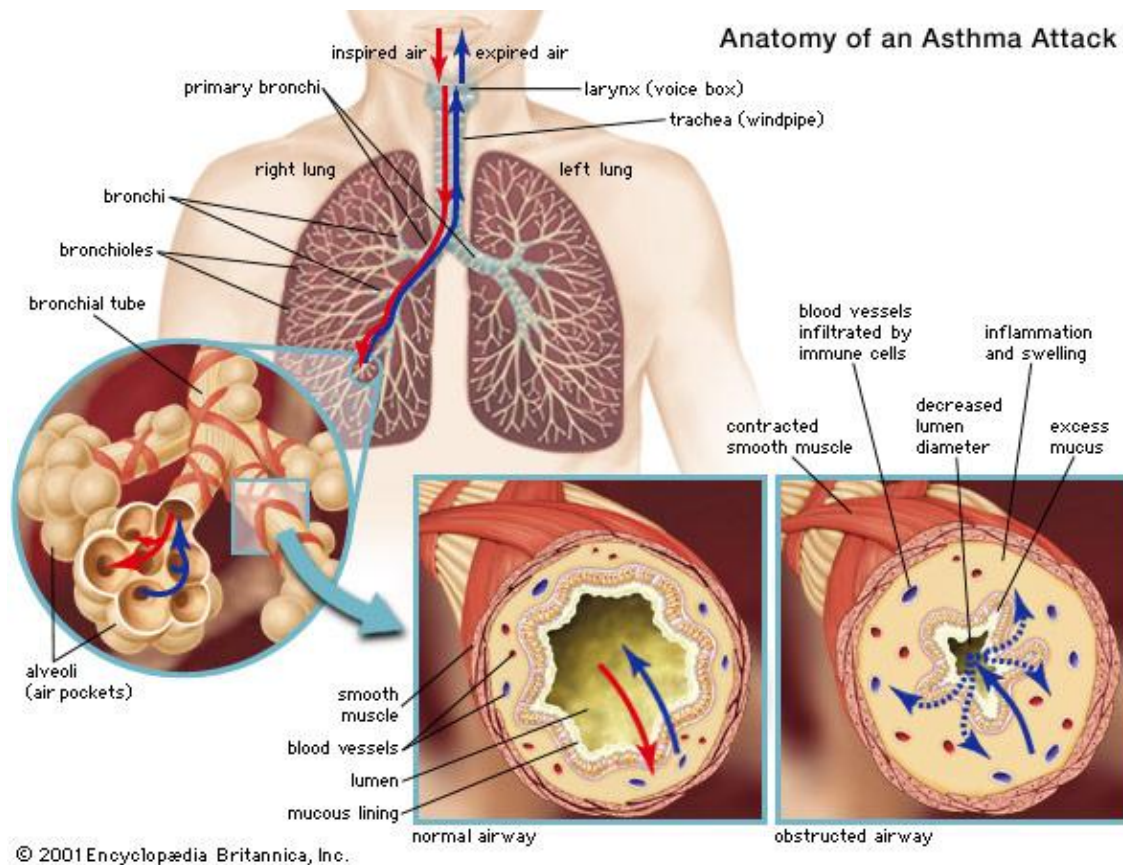


Figura. 1) Broncoconstrição das vias respiratórias – [Retirado de Encyclopaedia Britannica 2001]

Na hipótese térmica ou termal a polipneia que ocorre durante o exercício físico vai causar um arrefecimento das vias respiratórias e vasoconstrição. Este fenómeno leva a uma hiperémia reactiva e a edema das paredes das vias respiratórias, resultando na broncoconstrição das vias respiratórias e na libertação de mediadores. Na hipótese osmótica a polipneia vai causar desidratação das células das vias respiratórias originando libertação de mediadores intracelulares, despoletando a desgranulação dos mastócitos, libertação de histamina e a formação e libertação de mediadores inflamatórios.

Para induzir a broncoconstrição induzida por exercício físico em indivíduos com asma ocorre uma resposta exagerada à desidratação das vias respiratórias na presença de células inflamatórias e de mediadores inflamatórios. <sup>[13,14]</sup> O ar frio e seco prejudica a função das vias respiratórias através da broncoconstrição, que se vai reflectir numa diminuição do FEV<sub>1</sub>. O ar frio aumenta a área que está desidratada e hiperosmótica, aumentando o efeito primário do ar seco ao criar um ambiente hiperosmolar. Neste processo ocorre preferencialmente o recrutamento das vias respiratórias mais pequenas (<1mm) para o condicionamento de grandes volumes de ar frio e seco, o que resulta em lesões de repetição do epitélio e da microvasculatura, assim como um aumento da permeabilidade com derrame de proteínas plasmáticas. <sup>[5]</sup> O mecanismo através do qual a desidratação causa o estreitamento das vias respiratórias, pensa-se que é a libertação de mediadores inflamatórios em resposta a um aumento da osmolaridade da superfície respiratória. <sup>[15]</sup> A perda de água da superfície das vias respiratórias é suficiente para reduzir de forma aguda a clearance mucociliar durante episódios de hiperpneia de ar seco tanto em asmáticos como em pessoas saudáveis. <sup>[16]</sup>

Quando o exercício provoca broncoconstrição induzida por exercício físico com asma, o músculo liso brônquico terá sido estimulado por uma variedade de mediadores inflamatórios incluindo prostaglandinas, leucotrienos e histamina. A principal fonte destes mediadores são os mastócitos encontrados nas vias respiratórias, presentes em sujeitos asmáticos e saudáveis. Dado que a prostaglandina D<sub>2</sub> e o leucotrieno C<sub>4</sub> são muito mais potentes que a histamina, uma concentração menor destes dois mediadores é necessária para obter o mesmo efeito nos sujeitos com músculo liso brônquico hiperreactivo.

A densidade de mastócitos vai aumentar da região proximal, mais cartilaginosa, para a distal, mais membranosa. Isto ajuda a explicar porque é que os ataques de asma

causados pelo exercício são mais severos quando o condicionamento do ar frio e seco respirado é feito pelas vias respiratórias mais pequenas. Também pode explicar porque a histamina só tem importância aparente quando o estímulo do exercício é muito intenso. <sup>[17]</sup> Estudos recentes, mostraram ainda a importância da histamina como estímulo para a exsudação do plasma e este efeito é potenciado com a presença de hiperosmolaridade. <sup>[18]</sup>

O sinal para a libertação de histamina por parte dos mastócitos pode não ser directo mas provém da estimulação dos nervos sensitivos durante o exercício como resultado da desidratação e aumento da osmolaridade de superfície. Os mastócitos respondem rapidamente a alterações da osmolaridade e a libertação de mediadores é aumentada na presença de anti-IgE.

Estudos recentes chamaram a atenção ainda para a heterogenicidade na resposta das vias respiratórias à broncoconstrição induzida por exercício físico com asma, correlacionando-a com eosinófilos, Proteína Catiónica Eosinófilica (ECP), lipoxina A4, fosfolipase A2 e a endotelina-1. Foi proposto ainda que, numa subpopulação, a broncoconstrição induzida por exercício físico com asma pode resultar de lesão do epitélio das vias respiratórias. <sup>[13]</sup>

São considerados ainda como factores contribuintes para a broncoconstrição induzida por exercício físico ambientes secos e frios, ambientes com alta carga de alérgenos e o descondicionamento físico. A asma está associada a hiperreactividade bronquica a infecções víricas, fumo de tabaco, alérgenos inalados, stress emocional, factores ambientais e exercício físico. O exercício e o stress emocional despoletam reacções inflamatórias menos importantes que os restantes. Até cerca de 90% dos asmáticos e quase 40% dos indivíduos com rinite alérgica experienciam

broncoconstrição induzida por exercício com asma, sendo esta broncoconstrição muitas vezes a primeira manifestação de asma. A broncoconstrição induzida por exercício físico ocorre 8 a 15 minutos depois da actividade física e resolve-se dentro de cerca de 60 minutos. <sup>[19]</sup>

### **Clínica da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma**

A asma é uma inflamação crónica das vias respiratórias que causa episódios recorrentes de pieira, dispneia, aperto no peito e tosse. A sua manifestação enquanto broncoconstrição induzida por exercício físico com asma é por vezes menos clara, sendo a sua apresentação desde uma simples uma sensação de aperto do peito até quadros sintomatológicos ricos, com todos os sinais e sintomas da asma. Alguns sintomas atípicos podem surgir tais como fadiga, toracalgia, tosse persistente após a realização de exercício e cefaleias. Um estudo preciso e orientado deverá ser realizado para fazer o diagnóstico correcto. O diagnóstico diferencial de um episódio de broncoconstrição induzida por exercício a ter em mente pode ser o de asma, uma vez que em muitos dos casos estes episódios podem ser a primeira manifestação da doença.

### **Diagnóstico da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma**

Uma avaliação primária dos componentes fisiológicos cardio-respiratórios em esforço pode ser executada através da realização de uma prova de esforço. (Figura 2) Esta é geralmente “triangular”, onde se observa um incremento da intensidade do esforço à medida que o tempo de prova avança. Nesta prova, os parâmetros avaliados são a frequência cardíaca, o ECG em monitorização contínua, a pressão arterial, a

ventilação, o consumo de  $O_2$ , a produção de  $CO_2$ , o pH sanguíneo, a  $PaO_2$ , a  $PaCO_2$  e a lactatemia. Apesar da grande utilidade deste teste, temos que considerar algumas contra indicações à sua realização. Temos como contra-indicações absolutas as doenças febris, a angina instável, estenose aórtica, hipertensão não controlada, asma não controlada, falência respiratória ( $SaO_2 < 85\%$ ) e como contra indicações relativas a epilepsia, doença cardíaca estável, distúrbios da locomoção, hipertensão e distúrbios mentais. Deverão ainda ser considerados alguns indicadores para ponderar a paragem do teste tais como a dor no peito, palidez ou sensação de desmaio, anomalias significativas no ECG, um queda na TA sistólica superior a 20mmHg do valor de repouso, um aumento da TA sistólica  $>250$ mmHg ou diastólica  $> 120$ mmHg, um queda na saturação de  $O_2$ , com níveis  $< 80\%$  e a obtenção da frequência cardíaca máxima esperada.



(Figura 2) Prova de Esforço- [retirado de ECG Diagnosis: A Self-Assessment Workbook – Edward K. Chund 2006]

O diagnóstico de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma apoia-se em testes objectivos standartizados e reproductíveis. O diagnóstico de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma requer testes objectivos da função pulmonar, preferencialmente através testes de exercício físico ou testes de hiperosmolaridade. Vários estudos indicam que os sintomas ou a história separadamente têm pouca especificidade e sensibilidade. [5]



Relativamente à redução no FEV<sub>1</sub> a partir do qual se torna valor diagnóstico há um consenso de que uma diminuição de pelo menos 10% do valor pré-exercício é geralmente necessária para o diagnóstico de asma induzida por exercício físico. <sup>[11]</sup> Alguns autores defendem que o valor limiar de queda do FEV1 que é valor diagnóstico de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma, após exercício vigoroso, deverá estar entre os 10% e os 15%. <sup>[19]</sup>

Uma combinação de testes funcionais objectivos do pulmão e análise de biomarcadores como o óxido nítrico ou condensado expiratório (*exhaled breath condensate*) podem tornar-se em breve o gold standart para diagnóstico e avaliação da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma, estando ainda sob estudo. <sup>[20]</sup>

São actualmente utilizados dois tipos de testes, os testes directos e testes indirectos. Os testes indirectos parecem ser mais eficientes na detecção de broncoconstrição induzida por exercício físico e podem ser testes de exercício físico, testes de hiperpneia voluntária eucápnica, teste osmótico de manitol, nebulização de uma solução salina hipertónica ou a inalação de AMP. Os testes directos parecem ser menos eficazes e consistem na administração de metacolina ou histamina. (Figura 3) Os testes directos são utilizados na primeira linha devido à sua capacidade de avaliação do nível de inflamação das vias respiratórias resultante da hiperresposta a um agente irritante e esta inflamação é resolvida rapidamente pela inalação de corticosteroides. Este tipo de testes vão actuar directamente nos receptores do musculo liso das vias respiratórias e vão causar uma constrição independente da inflamação das vias respiratórias. <sup>[8]</sup> (Figura 4)

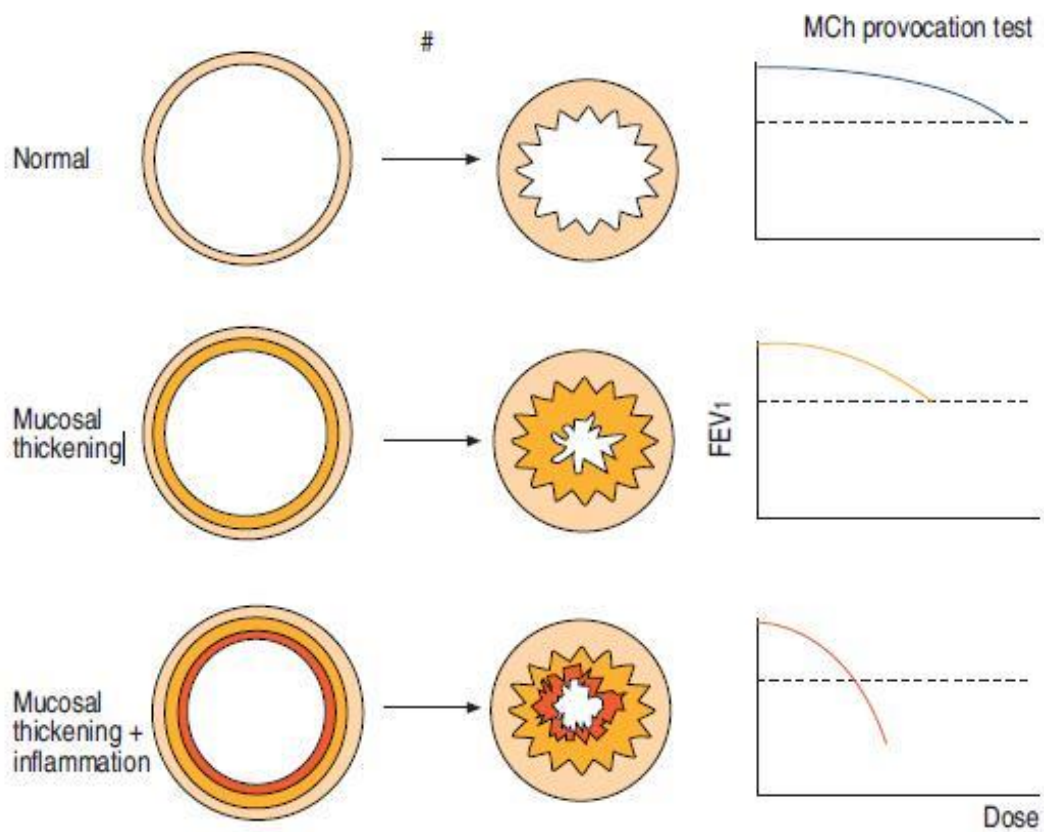


Fig. 1. – Schematic illustration of the mechanisms explaining the degree and slope of bronchial hyperresponsiveness in health and disease. The same degree of muscle contraction (#; 30% narrowing illustrated) induces a different slope response, which is dependent on the degree of mucosal thickening and inflammation. MCh: methacholine.

(Figura 3- Adaptada de Bjemer et al. <sup>[12]</sup>)

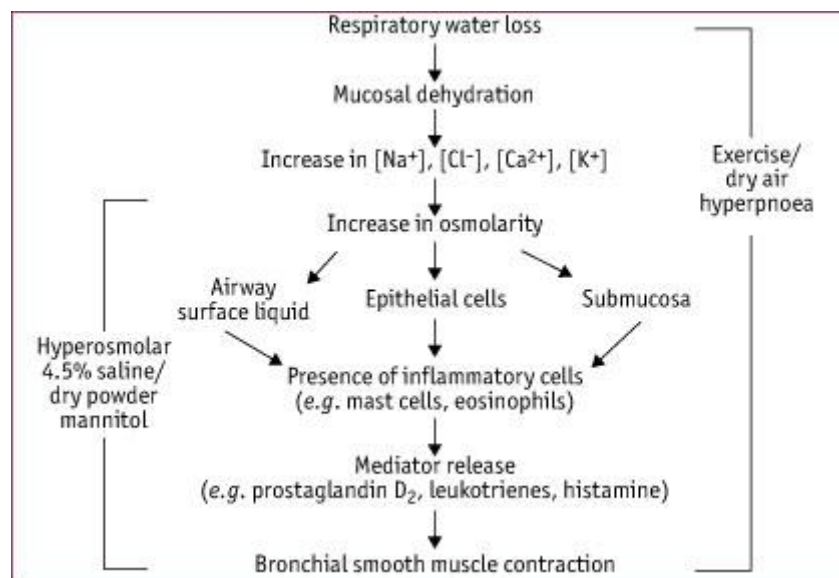


Figura 4) Mecanismo de acção dos testes de provocação – [Retirado de: Porsbjerg C et al. Alternatives to exercise challenge for the objective assessment of exercise-induced bronchospasm: eucapnic voluntary hyperpnoea and the osmotic challenge tests - Breathe 2010]

Relativamente ao teste indirecto de provocação por exercício físico a utilização de vários protocolos explicam a grande variedade de prevalências descritas em grupos específicos. A utilização da espirometria para identificar a broncoconstrição induzida por exercício físico inclui a medição dos valores basais da função pulmonar e uma série de medições da função pulmonar pós-provocação. Os tempos de medição clássicos são os 5, 10, 15 e 30 minutos a seguir ao teste. [8,12,14,21]

O teste da hiperpneia voluntária eucápnica baseia-se no conhecimento que uma taxa de ventilação aumentada vai causar broncoconstrição em indivíduos susceptíveis. Isto ocorre devido à desidratação da superfície das vias respiratórias, resultando no aumento da desgranulação das células inflamatórias e na libertação de mediadores inflamatórios, mimetizando o que ocorre no exercício físico. Este é um teste muito

utilizado na avaliação de atletas olímpicos que sofrem de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma. [8,12,14,21]

O teste de nebulização de uma substância salina actua aumentando a osmolaridade do líquido superficial das vias aéreas superiores, activando células libertadoras de mediadores inflamatórios, por exemplo através da activação dos mastócitos. Outra vantagem na utilização deste método é a possibilidade de recolher espectoração ao mesmo tempo que mede a resposta das vias respiratórias para os mediadores inflamatórios e faz a análise celular. O teste consiste numa espirometria da função pulmonar basal, seguida de uma nebulização de uma substância salina e uma nova medição 1 minuto depois. O tempo de exposição inicial à nebulização é de 30 segundos, podendo depois ser duplicado para 60, 120 e 240 segundos. Este protocolo é utilizado até aos 15 minutos ou até haver diagnóstico positivo. [8,12,14,21]

O teste de inalação de manitol é realizado através da encapsulação do pó para a sua administração através de um aparelho inalador. A quantidade de manitol utilizado vai sendo duplicada progressivamente, começando em 5mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mg, 160mg, seguindo-se mais duas doses de 160mg, até obter uma dose cumulativa de 635mg. Uma das grandes vantagens da utilização do teste de manitol é o facto de ser uma opção muito prática para utilizar e o facto de não necessitar material especializado. Outra vantagem passa pela grande rapidez de execução deste teste e a possibilidade de utilizar este método quando necessário, não requerendo grande esforço logístico. Uma vantagem única do teste de inalação de manitol é a diferenciação das respostas ao manitol. Uma resposta severa ao manitol resulta numa diminuição de FEV1 superior a 15% na resposta a uma dose inferior ou igual a 35mg, uma resposta moderada resulta na diminuição do FEV1 superior a 15% na resposta a uma dose de 155mg, uma resposta ligeira resulta na diminuição de FEV1 superior a 15% na resposta a uma dose superior a

155mg, a ausência de diminuição do FEV1 superior a 15% é considerada uma resposta normal. [8,12,14,21]

O teste do manitol pode ser superior ao teste do exercício e ao teste de hiperpneia voluntária eucápnica devido à construção do próprio teste, sendo um teste progressivo pode ser parado quando necessário, antes de uma queda severa da função respiratória. [8,12,14,21]

### **Tratamento preventivo da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma**

O tratamento preventivo com agonistas dos receptores  $\beta_2$  de curta duração antes do exercício é a primeira linha de terapêutica para a broncoconstrição induzida por exercício físico com asma. [5] Os agonistas dos receptores  $\beta_2$  são utilizados para prevenir e tratar um ataque de broncoconstrição induzida por exercício físico. O rápido início de acção oferece uma resposta mais rápida aos sintomas da broncoconstrição induzida por exercício físico. [22] Tanto os agonistas  $\beta$  de curta duração como os agonistas  $\beta$  de longa duração, quando administrados numa dose standart antes do exercício físico demonstraram diminuir a queda do FEV1 em 70% a 80% na grande maioria dos asmáticos. [17] Os agonistas dos receptores  $\beta_2$  são o farmaco mais comumente administrado antes do exercício físico para aliviar os sintomas da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma. [22]

Quando tomados imediatamente antes do exercício físico, os agonistas  $\beta_2$  providenciam uma protecção significativa contra asma induzida por exercício físico na maioria dos asmáticos, mas existem, no entanto, alguns efeitos negativos no que diz respeito à sua utilização crónica na severidade das exacerbações, controlo das exacerbações e recuperação das exacerbações da broncoconstrição induzida pelo

exercício físico com asma. Estes problemas são presumivelmente causados devido à diminuição da sensibilidade dos receptores  $\beta_2$  nos mastócitos, o que vai aumentar a libertação de mediadores e a broncoconstrição do músculo liso das vias respiratórias. Há ainda uma pequena porção de asmáticos (15-20%) cuja resposta aos agonistas  $\beta_2$  não é significativa.<sup>[17]</sup>

A dessensibilização dos receptores  $\beta_2$  no músculo liso bronquico e/ou nos mastócitos estão implicados nos problemas associados com os agonistas- $\beta_2$  e a broncoconstrição induzida por exercício físico com asma. A dessensibilização é pouco provável de ser observada se um período de 72h ou mais passou desde a última medicação com agonistas- $\beta_2$ . A toma crónica de agonistas-  $\beta_2$  pode estar associado a um aumento da severidade das crises de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma após toma de agonistas  $\beta_2$ , à redução da duração da protecção contra os episódios de broncoconstrição induzida pelo exercício físico com asma e ao aumento do tempo de recuperação das crises de broncoconstrição induzida pelo exercício físico com asma.<sup>[17]</sup>

Nas crianças, a utilização de corticosteroides inalados como protectores desta situação está bem estudada, havendo limitações no que respeita à protecção de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma utilizando a monoterapia com corticosteroides inalados. Em algumas situações, a utilização de terapêuticas com baixas doses de corticosteroides inalados pode, por vezes, facilitar o aparecimento de broncoconstrição induzida por exercício físico.<sup>[23]</sup>

No que diz respeito à utilização de antagonistas dos receptores dos leucotrienos já foram realizados alguns estudos que testavam a efectividade da sua acção protectora, embora seja aceite na comunidade científica internacional que são necessários mais testes longitudinais envolvendo populações pediátricas maiores.<sup>[23]</sup>

## **Programas de exercício físico como terapêutica associada da asma**

A prescrição de exercício físico a asmáticos é ainda alvo de estudo no que toca aos protocolos utilizados havendo alguma heterogeneidade no que toca à frequência das sessões, à percentagem da capacidade aeróbia utilizada na intensidade do exercício, e no que toca à duração do exercício físico prescrito.

Em 2005, Lucas S R, referiu no seu estudo que a frequência óptima para a prescrição de exercício físico em doentes asmáticos é 3 a 5 vezes por semana. Este exercício físico deveria ser realizado a cerca de 50% da capacidade aeróbia e com duração média de cerca de 20 a 30 minutos de actividade física contínua. Referiram no entanto, no seu estudo, que a American Thoracic Society recomenda uma intensidade de exercício físico a 60 a 75% da capacidade aeróbia do asmático com uma frequência de 2 a 5 vezes por semana com uma duração média de 20 a 30 minutos. <sup>[3]</sup>

No estudo efectuado em 2010 por Felipe AR, o autor referiu ter obtido bons resultados com um protocolo em que era prescrito treino aeróbio 2 vezes por semana, em sessões de 30 minutos contínuos, a 60% do VO<sub>2</sub> máximo nas primeiras 2 semanas, subindo a intensidade do exercício para 70% durante um período igual ou superior a 3 meses. Sempre que se observassem 2 treinos sem sintomas era adicionado 5% ao valor de VO<sub>2</sub> máximo. Introduziram ainda no seu protocolo a administração 15 minutos antes de cada treino de 200µg Salbutamol se a capacidade pulmonar do doente fosse inferior a 70% do seu melhor valor. <sup>[14]</sup> Depois do treino foram verificadas melhorias ao nível das limitações físicas dos doentes, frequência de sintomas, elementos psicossociais e no score de qualidade de vida relacionada com a Saúde (HRQoL). O grupo de trabalho demonstrou um aumento significativo no número de dias sem sintomas de asma após 30

dias que foi mantido após 60 e 90 dias de treino aeróbio. Apresentou ainda um aumento do VO<sub>2</sub> máximo em comparação com o grupo controlo.

No estudo efectuado por Shilpa DM, o programa de exercício físico recomendado apresenta moldes com algumas semelhanças ao efectuado por Felipe AR em 2010. Recomenda no estudo um programa de duração nunca inferior a 3 meses, com 3 sessões semanais com intensidade de 70% a 85% da capacidade aeróbia do asmático, com aumento de 5% de intensidade de 3 em 3 semanas nos asmáticos assintomáticos. Acrescenta ainda um segundo período de 3 meses onde os doentes realizam para além do exercício aeróbio, exercícios músculo-esqueléticos. Este estudo limitava os exercícios à corrida livre, corrida em passadeira, bicicleta estática, máquina elíptica ou ergómetro. <sup>[24]</sup> Houve um efeito terapêutico significativo no grupo que efectuou exercício físico, medido pelo questionário de controlo da asma (ACQ), quando comparada com o grupo de controlo. Uma intervenção supervisionada de exercício físico leva a melhorias no controlo da asma, quando comparados com o grupo controlo, com relevância estatística e clínica. Vários estudos referem que o exercício físico leva a melhorias na frequência de utilização de medicamentos, na frequência de asma induzida por exercício físico e função pulmonar. <sup>[24]</sup> Este estudo mostra que participação regular em actividades físicas pode levar a uma melhoria no controlo geral da asma. Uma intervenção controlada de exercício físico num período de 12 semanas levou a melhorias no controlo da asma e a um aumento da qualidade de vida em adultos com asma. A manutenção de exercício físico auto-administrado manteve a melhoria dos níveis de controlo da asma e resultou em melhorias significativas da capacidade aeróbica e percepção de controlo da asma. Estes achados indicam que uma intervenção estruturada de exercício pode melhorar o controlo da asma.



Outro estudo, realizado em 2009 por Wang JS, aborda as vantagens do exercício físico em doentes asmáticos quando efectuado em ambientes húmidos, evitando a desidratação das vias aéreas, combinando um esquema diferente de aplicação de exercício físico. No estudo, doentes diagnosticados com asma, de acordo com o critério da American Thoracic Society, foram convidados a participar. <sup>[25]</sup> Os sujeitos foram separados em 2 grupos, um controlo e um experimental. O grupo experimental recebeu 6 semanas de treino de natação supervisionada, 3 sessões por semana, cada sessão com 50 minutos de duração. O grupo controlo não recebeu nenhuma intervenção específica. Todos os estudos objectivos de testes de função pulmonar foram efectuados quando as crianças asmáticas se encontravam assintomáticas. Os treinos de natação eram realizados numa piscina sem cloro com água a 26° e ar com 95% de humidade. O protocolo começava com 10 minutos de aquecimento, incluindo exercícios respiratórios na água, um treino de natação com 30 minutos na água e 10 minutos de recuperação que incluía exercícios de respiração na água. As lições eram supervisionadas por instrutores de natação certificados que não tinham conhecimento da participação das crianças num estudo. <sup>[26]</sup> Houve uma melhoria significativa no débito expiratório máximo e uma melhoria no controlo da asma e das suas exacerbações. Houve ainda uma melhoria significativa no FEV1 pós-intervenção, no FEF50 e no FEF 25-75, quando comparados com os valores pré-intervenção. (Figura 4) Os valores no grupo de controlo não apresentaram qualquer melhoria. Comparativamente com o grupo de controlo, houve melhorias significativas no débito expiratório máximo e na severidade da asma encontrada nos sujeitos do grupo experimental após a intervenção de 6 semanas de natação. Estes dados sugerem que um programa de natação para crianças asmáticas pode melhorar alguns parâmetros da doença. A natação e um ambiente húmido na

realização de exercício físico podem ser uma intervenção não farmacológica efectiva na criança ou adolescente asmática estudo<sup>[26]</sup>

	Experimental group		Control group	
	% (95% CI)		% (95% CI)	
	Before	After	Before	After
FVC (%)	91 (81–101)	101 (92–110)	98 (84–112)	101 (88–114)
FEV <sub>1</sub> (%)	92 (84–100)	107 (97–117)*	102 (92–112)	105 (94–116)
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	86 (82–90)	89 (85–93)	90 (86–94)	90 (86–94)
FEF50 (%)	69 (63–75)	85 (77–93)*	75 (66–84)	76 (67–85)
FEF25–75 (%)	69 (62–76)	87 (77–97)*	78 (68–88)	79 (69–89)

\*  $P < 0.05$  when comparing two experimental values.

Figura 4) Retirado de Wang J-S, Hung W-P, The effects of a swimming intervention for children with asthma *Respirology* 2009

## CONCLUSÃO

A asma é uma inflamação crónica das vias respiratórias que causa episódios recorrentes de pieira, falta de ar, aperto no peito e tosse. A dispneia experienciada durante o exercício ou o medo de despoletar uma exacerbação é responsável pelo afastamento de muitos asmáticos de praticar desporto ou actividades físicas mais intensas. Este facto vai ter repercussões na qualidade de vida da população asmática. Esta realidade pode ajudar a explicar porque é que habitualmente estes doentes estão mais debilitados fisicamente e afastados de actividades mais vigorosas do ponto de vista físico.

A patogénese da broncoconstrição induzida por exercício físico com asma é complexa e ainda não está totalmente esclarecida. Existem no entanto algumas teorias para explicar o fenómeno, nomeadamente que pode ser induzida por um aumento da osmolaridade assim como pelo arrefecimento e hiperémia reactiva nas vias respiratórias. Estas são as teorias mais aceites, mas existem também estudos que apontam para alterações imunológicas induzidas pelo exercício físico ao nível da via de transcrição dos leucotrienos e ao nível dos mastócitos. <sup>[27]</sup> A confirmação da ideia de que os mediadores dos mastócitos têm um importante papel na broncoconstrição induzida por exercício físico com asma é suportada pelas recentes descobertas que a histamina e a triptase podem ser libertadas nas vias respiratórias e medidas na expectoração. <sup>[17]</sup>

O correcto diagnóstico e a correcta orientação dos doentes com Broncoconstrição induzida pelo exercício físico com asma pode minimizar ou eliminar as complicações e assim permitir um estilo de vida mais próximo do normal. A broncoconstrição induzida pelo exercício físico em asmáticos pode ser tratada prontamente com farmacoterapia para a asma, assim como através de aquecimento e

arrefecimento apropriado aquando de esforços físicos, da respiração através do nariz e da terapia para alergénicos inalatórios. <sup>[5]</sup> Os agonistas- $\beta_2$  são utilizados para prevenir e tratar um ataque de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma. Quando administrados numa dose standart antes do exercício físico demonstraram diminuir a queda do FEV1 em 70% a 80% na maior parte dos asmáticos. A toma crónica de Agonistas-  $\beta_2$  pode estar associado a um aumento da severidade das crises de broncoconstrição induzida por exercício com asma, à redução da duração da protecção e ao aumento do tempo de recuperação das crises de broncoconstrição induzida por exercício físico com asma. <sup>[17,28]</sup>

Apesar do exercício aeróbio ser uma causa de broncoconstrição induzida por exercício físico na maior parte dos doentes com asma, exercício físico regular está a ser incluído em muitos planos gerais de terapêutica da asma americanos. <sup>[29]</sup> O estudos sustentam que o treino aeróbio em adultos com asma persistente moderada a severa aumenta a qualidade de vida relacionada com a saúde específica da asma, diminui os sintomas de ansiedade e depressão assim como os sintomas de asma. Relativamente aos sintomas de asma, o estudo mostra que um aumento na capacidade física aeróbia aumenta o número de dias sem sintomas de asma após 30 dias de treino. Apenas os indivíduos do grupo de estudo apresentaram melhorias claras. <sup>[29]</sup> A actividade física habitual aumenta a capacidade física e diminui a ventilação durante esforços ligeiros e moderados, diminuindo portanto a possibilidade de provocar asma induzida por exercício físico. O treino físico pode ainda diminuir a sensação de falta de ar através de alguns mecanismos, sendo um deles o reforço dos músculos respiratórios. Subjectivamente alguns asmático afirmam sentir-se melhor quando estão em melhor forma física. <sup>[30]</sup>

Uma intervenção controlada de exercício físico levou em vários estudos a melhorias no controlo da asma e a um aumento da qualidade de vida em adultos com asma. A manutenção de exercício físico auto-administrado manteve a melhoria dos níveis de controlo da asma e resultou em melhorias significativas da capacidade aeróbica e percepção de controlo da asma. Estes achados indicam que uma intervenção estruturada de exercício pode melhorar o controlo da asma. <sup>[24]</sup> Independentemente da gravidade da asma a prescrição de exercício físico para os asmáticos é apoiada pela American Toracic Society. A idade com a qual se deve iniciar a prescrição de exercício físico ainda não está totalmente esclarecida, mas os estudos indicam que em crianças com atopia deve ponderar-se o início em idade pré-escolar. <sup>[3]</sup>

Os benefícios físicos ou psicosociais do exercício físico no asmático são evidentes. A Hiperreactividade brônquica aumenta à medida que o numero de horas de exercício físico por semana diminui, tornando evidente a importancia deste factor na evolução e gravidade da doença. Actualmente acredita-se que a natação como exercício físico de opção pode aumentar a capacidade aeróbia e diminuir a morbidade da asma. <sup>[8]</sup> Um ambiente húmido e quente pode ter benefícios acrescidos na realização de programas de exercício físico para asmáticos ao combater tanto a desidratação, como a evitar o arrefecimento das vias aéreas. O exercício físico pode diminuir a gravidade da broncoconstrição induzida ao aumentar o limiar despoletador de broncospasmo. Quase 50% dos indivíduos afectados podem experienciar este período refractário até 4 horas após o exercício inicial. <sup>[34]</sup>

Os potenciais riscos do exercício físico são questões importantes a equacionar quando ponderamos a utilização de programas de exercício físico como arma terapêutica em doentes asmáticos. Os exercícios de alta intensidade podem despoletar broncospasmo induzido por exercício físico através de hiperventilação com perda de

calor e água, levando a uma grande queda do FEV1.<sup>[31]</sup> A adequação da intensidade consoante a resposta aos programas e o controlo relativo aos períodos assintomáticos parecem ser boas alternativas para evitar cargas excessivas, cujos benefícios seriam ultrapassados pelos danos causados. No que toca ao exercício escolhido para realizar os programas terá que haver ainda algum cuidado na sua selecção. Na opção da natação como exercício de eleição, o facto de respirar ar húmido e quente em ambientes controlados tem efeito protector, mas os riscos potenciais de tónus parasimpático aumentado e irritação das vias respiratórias por parte do cloro tem de ser equacionado.

[32,33,35]

## **Glossário**

**HRQoL** –Health Related Quality of Life (qualidade de vida relacionada com a saúde).

**FEV1** – Volume expiratório forçado em 1 segundo.

**FVC** – Capacidade vital forçada.

**FEF 25-75** – Fluxo expiratório forçado 25-75%.

**FEF50** – Fluxo expiratório forçado 50%.

**DPOC**- Doença pulmonar obstrutiva crónica.

## **Bibliografia**

1. McFadden ER, Gilbert IA, **Exercise induced asthma.** N Engl J Med 1994;330:1362-1367
2. Kats I, Moshe S, Levin M, et al. **Does exercise cause asthma?** Occupational medicine 2008; 28:480-484
3. Sean R. Lucas, MD, MPH, Thomas A. E. Platts-Mills, MD, PhD. **Physical activity and exercise In asthma: Relevance to etiology and treatment,** J Allergy Clin Immunol 115; 5: 928-934
4. Parson JP, Mastronarde Jg: **Exercise-Induced Asthma.** Curr Opin Pulm Med 2009, 15:25-28
5. Randolph C. **An Update on Exercise-Induced Bronchoconstriction With and Without Asthma.** Current Allergy and Asthma Reports 2009, 9:433-438
6. **Global Strategy for asthma Management and Prevention.** GINA Report 2006
7. Langdeau J-B, Day A et al. **Gender differences in the prevalence of airway hyperresponsiveness and asthma in athletes.** Respiratory Medicine 2009; 103:401-406
8. Rundell KW; Slee JB. **Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes.** J Allergy Clin Immunol 2008;122:238-46.
9. Weiler JM, Bonini S, Coifman R et al, American Academy of Allergy, **Asthma & Immunology Work Group Report: exercise induced asthma.** J Allergy Clin Immunol 2007; 119:1349-1358
10. Anderson SD, Holzer K. **Exercise-induced asthma: Is it the right diagnosis in elite athletes.** J Allergy Clin Immunol 2005; 106:419-428



11. Anderson SD, Kippelen P: **Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis.** *Curr Allergy Asthma Rep* 2005, 5:116-122
12. Bjerner L., Anderson SD **Bronchial hyperresponsiveness in athletes: mechanisms for development.** *Eur Respir Mon*; 2005: 33: 19–34
13. Anderson DS. **How does exercise cause asthma attacks?** *Curr Opin Allergy and Clinical Immunology* 2006, 6:37-42
14. Palange P. et al. **Exercise and airway physiology: interactions with immune and allergic responses.** *Eur Resp* 2010
15. Anderson SD, Daviskas E. **The mechanism of exercise-induced asthma** *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:453-459
16. Daviskas E Anderson SD, Gonda I, et al. **Changes in mucociliary clearance during and after isocapnic hyperventilation in asthmatic and healthy subjects.** *Eur. Respir J* 1995; 8:742-751
17. Anderson SD, Kippelen P. **Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes.** *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:225-35
18. Greiff L, Andersson M, Coman WB, et al. **Challenge-induced plasma exudation and mucinous secretion in human airways.** *Clin Physiol Funct. Imaging* 2005; 25:241 - 245
19. Philpott JF, Houghton et al. **Physical Activity Recommendations for Children With Specific Chronic Health Conditions: Juvenile Idiopathic Arthritis, Hemophilia, Asthma, and Cystic Fibrosis.** *Clin Sport Med* 20; 2010; 3:167-172
20. Nishio K, Odajima H, Motomura C, et al. **Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchospasm assessed by FEV1, FEV25-75% in childhood asthma.** *J Asthma* 2007; 44:475-478

21. Busse WW. **The Relationship of Airway hyperresponsiveness and Airway Inflammation: Airway Hyperresponsiveness in Asthma: Its measurement and clinical significance.** Chest 2010; 138; 4S-10S
22. Thomas Hilberg. **Etiology of Exercise-Induced Asthma: Physical Stress-induced Transcription.** Current Allergy and Asthma Reports 2007, 7:27-32
23. Grzelewski T, Stelmach I. **Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthmatic Children- A Comparative Systematic Review of the Available Treatment Options,** Drugs 2009; 69(12): 1533-1553
24. Shilpa Dogra M, Jennifer LK, Joseph B, et al. **Exercise is associated with improved asthma control in adults.** European Respiratory Society, ERJ 2010
25. American Thoracic Society. **The American Thoracic Society Definition and Classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema.** Am Rev Respir Dis 1962;85: 762 – 769
26. Wang J-S, Hung W-P, **The effects of a swimming intervention for children with asthma** Respirology 2009; 14:838-842
27. Hallstrand TS, Chi EY, Singer AG, et al. **Secreted phospholipase A2 group X overexpression in asthma and bronchial hyperresponsiveness.** Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:1072-78
28. Anderson SD, Sue-Chu M, et al. **Bronchial challenges in athletes applying to inhale a beta2-agonists at the 2004 Summer Olympics.** J Allergy Clin Immunol. 2006;117:767-773
29. Felipe AR, Raquel CG, et al. **Effects of Aerobic Training on Psychosocial Morbidity and Symptoms in Patients with Asthma – A Randomized Clinical Trial.** CHEST 2010 138; 2:331-36

30. Ram FSF, Robinson S, Black PN, Picor J. **Physical training for asthma.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2005
  31. Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, et al. **Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II.** Thorax 2007; 62:403-10
  32. Orenstein DM. **Pulmonary problems and management concerns in youth sports.** Pediatric Clin North Am 2002;49:709-21
  33. Bar-Or O, Inbar O. **Swimming and asthma. Benefits and deleterious effects.** Sports Med. 1992;14:397-405
  34. Orenstein DM. Asthma and sports. In: Bar-Or O, editor. **The child and adolescent athlete. Vol V The encyclopedia of sports medicine of the International Olympic Committee.** Oxford: Blackwell Scientific Publications 1996 p. 433-54
- 
- **(Figura 1) Encyclopaedia Britannica Online (2001).**  
[www.britannica.com/EBchecked/ media/59903/During-normal-breathing-inhaled-air-travels-through-two-main-channels](http://www.britannica.com/EBchecked/media/59903/During-normal-breathing-inhaled-air-travels-through-two-main-channels) [Acedido em 20/03/2011]
  - **(Figura 2) ECG Diagnosis: A Self-Assessment Workbook** – Edward K. Chung M.D. 2006 3<sup>th</sup> Edition
  - **(Figura 3) Adaptada do artigo** <sup>[12]</sup>
  - **(Figura 4) Porsbjerg C et al. Alternatives to exercise challenge for the objective assessment of exercise-induced bronchospasm: eucapnic voluntary hyperpnoea and the osmotic challenge tests - Breathe 2010; 7: 52-63**