

# Asma Brônquica

## TIPOS DE ASMA

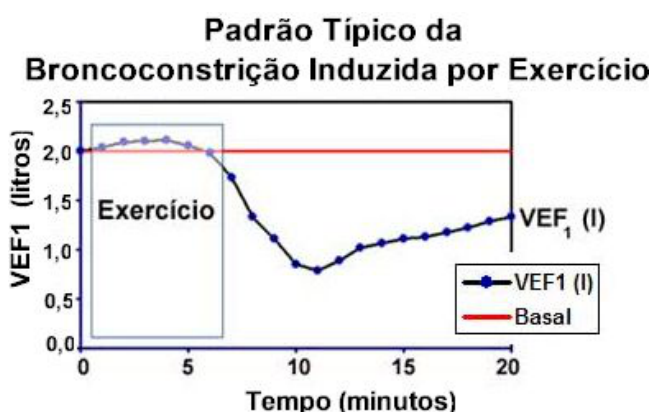
### ASMA DE EXERCÍCIO — Broncoconstrição Induzida pelo Exercício

O exercício é um dos mais comuns precipitantes da asma brônquica, ocorrendo após esforços vigorosos, capazes de elevar a frequência cardíaca a 170–180 bpm e a ventilação acima de 200 l.min<sup>-1</sup>, com aumento no consumo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) de 6–85%. A prevalência de sintomas ao esforço em pacientes com asma varia de 40 a 90%,<sup>1-3</sup> enquanto na população em geral oscila entre 5–20%.<sup>4-8</sup> Esse evento foi inicialmente denominado asma induzida por exercício (AIE),<sup>9</sup> posteriormente broncospasmo induzido por exercício<sup>10</sup> e finalmente em 1970 broncoconstrição induzida pelo exercício (BIE).<sup>11</sup> A BIE pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais frequente em adolescentes e adultos jovens que praticam esportes, especialmente corridas de média distância, embora possa ocorrer quando de ginástica ou mesmo dançando, desde que o exercício seja contínuo. A BIE pode ser desencadeada também pela subida de vários lances de escada. Crianças com rinite apresentam propensão seis a oito vezes maior de apresentar BIE do que aquelas sem rinite.

A asma é o principal fator comórbido associado à BIE e se pressupõe que a BIE ocorra em aproximadamente 90% dos pacientes com asma.<sup>4,12</sup>

O exercício por si só não é essencial e serve apenas como meio de aumentar a ventilação. Para que a crise se produza, torna-se necessário que a ventilação atinja 60% ou mais da ventilação máxima, e que o esforço se mantenha por seis a oito minutos.<sup>13</sup> A BIE relaciona-se ao tipo de atividade física, à sua duração e às condições ambientais. Um exercício curto, de 30 segundos ou 1–2 minutos, repetidos a curtos espaços, tende a impedir o aparecimento da asma pós-exercício. Os exercícios com os braços normalmente causam menos broncospasmo do que os que utilizam as pernas, sendo a incidência de BIE menor nos esportes coletivos, como o futebol, onde o esforço é intermitente.

Corrida livre ou em esteira rolante são os esforços que mais provocam a reação brônquica, enquanto que a crise quase nunca se apresenta após o esforço desenvolvido na natação (ambiente úmido). Quando ocorre broncospasmo durante a natação, este pode estar relacionado à exposição ao cloro das piscinas (cloraminas), principalmente quando estas se encontram em ambientes fechados. Corridas em atmosferas secas e frias tendem a gerar crises, ao contrário de atmosferas úmidas e quentes encontradas em países tropicais. Atletas de resistência têm o potencial de inalar mais substâncias nocivas para os pulmões, pois ficam expostos a essas condições por períodos de tempo mais longos.



A obstrução é um fenômeno agudo, ocorre imediatamente após o término do exercício, atinge o pico máximo em cinco a 10 minutos e regride, espontaneamente, com restabelecimento total em 30 a 90 minutos (**Figura 1**). A recuperação geralmente é mais lenta nos adolescentes do que em crianças. Durante o exercício, o paciente está relativamente protegido, pelo aumento do *drive* de catecolaminas que ocorre durante o esforço e também pela redução do tônus brônquico. Esta curta proteção cessa tão logo termina o esforço, quando se inicia a broncoconstrição.

Uma clássica característica da BIE, e ainda não completamente compreendida, é o período refratário a novos estímulos, que ocorre por algumas horas após o exercício. Se um asmático desenvolve BIE e se

recupera espontaneamente dentro de uma hora, um novo exercício resulta em marcante redução da BIE em cerca de 50% dos pacientes. A BIE é causada, em parte, pelo leucotrieno D<sub>4</sub> liberado nas vias aéreas. Estudos sugerem que o LTD<sub>4</sub> liberado nas vias aéreas de pacientes com asma, em decorrência do exercício, estimula a lenta liberação de prostaglandinas broncodilatadoras, como a PGE<sub>2</sub> que relaxa o músculo liso brônquico e vascular.<sup>14</sup>

A gravidade da asma depende do grau de hiper-responsividade brônquica como um todo e como consequência de fatores que possam alterá-la, como estimulação alérgica e infecções virais. O exercício por si só, ao contrário da asma desencadeada por alérgenos, não aumenta a responsividade brônquica.<sup>15</sup>

O diagnóstico depende fundamentalmente dos sintomas relatados pelo paciente ou atleta. Existem protocolos de provocação ao estímulo do esforço, utilizando esteiras ergométricas e *guidelines* com a programação da duração, intensidade do esforço, frequência cardíaca máxima, níveis de lactato, medidas da temperatura e umidade do ar inspirado etc. A intensidade do esforço deve estar abaixo de 85% da frequência máxima cardíaca. Acima destes valores ocorre: 1) maior liberação de catecolaminas que pode estimular a broncodilatação, resultando em diagnóstico falso negativo, 2) fadiga em certos indivíduos, que não conseguem completar o exercício prescrito.

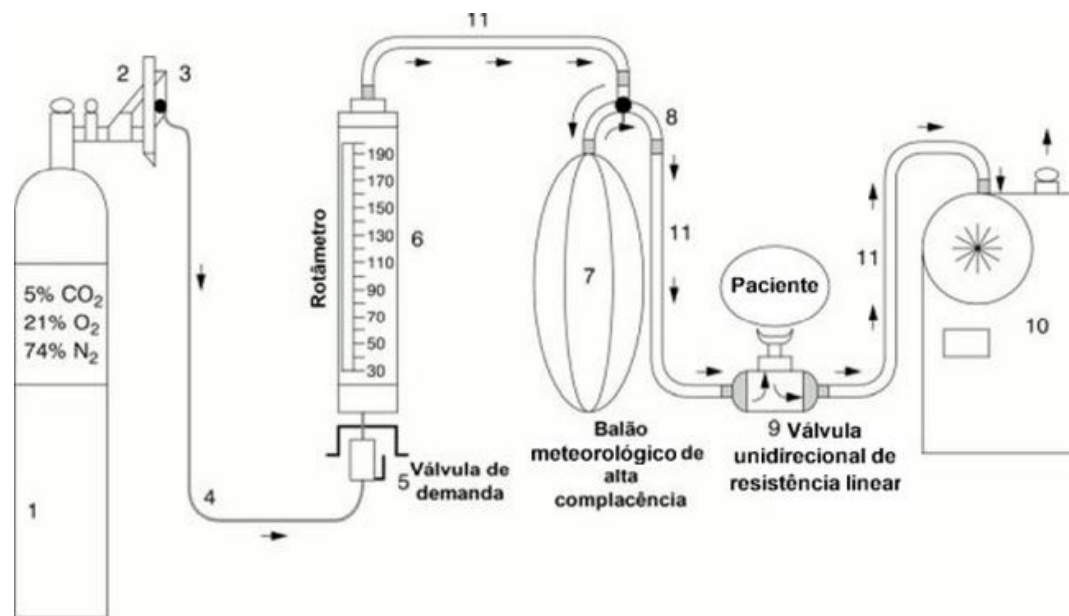
Um teste estandarizado para o diagnóstico da BIE, utilizado principalmente em atletas, emprega esteira ergométrica, com inclinação de 5,5%. A velocidade é rapidamente aumentada até alcançar, em estado estável, uma frequência cardíaca de ~85% da frequência máxima prevista, mantendo-se o esforço por 4–6 minutos. A frequência cardíaca máxima é calculada pela fórmula:  $220 - \text{idade do paciente}$ . A frequência cardíaca é medida através de dispositivos eletrônicos como o *Sport-Tester PE 3000* (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia). O teste é efetuado em ambiente a ~20°C com umidade relativa do ar ~40%. Antes da corrida, uma prova respiratória através de espirometria é efetuada com pelo menos três medidas da Capacidade Vital Forçada (CVF), retendo-se a de maior valor como parâmetro para posterior comparação. A CVF é repetida após o esforço aos 3, 6, 10, 15 e 20 minutos. Entre os parâmetros que avaliam a obstrução através da CVF utiliza-se principalmente o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo ( $\text{VEF}_1$ ), considerado o parâmetro mais confiável na determinação da obstrução, pela simplicidade de sua obtenção e pela reprodutibilidade.<sup>16</sup>

Outro teste indireto é o teste de broncoconstrição induzido por Hiperpneia Voluntária Eucápnica (HVE), teste similar ao causado pelo exercício em termos de magnitude. O teste de provocação pela HVE requer que o indivíduo respire rapidamente (31–45 respirações por minuto) uma quantidade de ar seco comprimido que é armazenado em um cilindro de mistura de gases comprimidos em temperatura ambiente ou à baixa temperatura (-20°C a -10°C), que retira completamente a umidade das vias aéreas, mimetizando o estímulo de *priming* osmótico para BIE.<sup>17</sup> Antes da provocação ser iniciada deve-se efetuar a avaliação da função respiratória, medindo o  $\text{VEF}_1$  que será repetido ao término do exame, sendo considerada positiva para BIE/HVE se ocorrer queda  $\geq 10\% \text{ VEF}_1$ .<sup>18</sup>

Estudos anteriores demonstraram que o teste de provocação de hiperventilação com ar frio é útil para indivíduos que se queixam especificamente de sintomas enquanto inspiram ar frio, como esquiadores e patinadores.<sup>19</sup> No entanto, a provocação de HVE com ar frio tem baixa sensibilidade para identificar asmáticos.<sup>20</sup>

Phillips et al.<sup>21</sup> demonstraram que a temperatura do ar era menos importante e que o equilíbrio eucápnico poderia ser mantido pela adição de aproximadamente 5% de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) ao ar inspirado. Em resumo, o teste requer que o indivíduo hiperventile voluntariamente um gás seco, consistindo de ar em temperatura ambiente. Esse gás contém cerca de 5% de  $\text{CO}_2$  e  $\text{O}_2$  a 21%, uma concentração que manterá os níveis de  $\text{CO}_2$  no sangue arterial dentro de uma faixa aceitável durante todo o período do exercício, mantendo o pH sérico estável. O protocolo único de 6 minutos ininterruptos é o mais comumente utilizado.<sup>17,22,23</sup> A taxa de Ventilação Minuto (VM) fixada é de  $22 \text{ a } 30 \times \text{VEF}_1$ , equivalente a ~85% da Ventilação Voluntária Máxima (VVM). Este protocolo é relevante para o teste de atletas com um valor de  $\text{VEF}_1$  maior que 75% do previsto para sexo, idade e altura. Obtém-se uma espirometria basal pré-teste e ao final – 5, 10 e 15 minutos após a interrupção. Se ocorrer queda  $\geq 10\%$  no  $\text{VEF}_1$  o teste é considerado positivo. O teste de HVE demonstrou valores preditivos positivos de 89% e negativos de 91% para detectar asma em 44 atletas paraolímpicos<sup>24</sup> e provocou broncoconstrição com reprodutibilidade em homens fisicamente ativos com asma diagnosticada por médico.<sup>25</sup>

Quando se suspeita de asma (moderada a grave) se utiliza um protocolo progressivo – de vários estágios que requerem períodos de ventilação de três minutos em 10.5, 21 e 31 vezes o  $\text{VEF}_1$ .<sup>26,27</sup> O teste HVE foi desenvolvido, padronizado e validado por membros do exército dos EUA no Hospital Walter Reed em Washington DC<sup>21,22,28-31</sup> como substituto para um teste de exercício na identificação da BIE. O teste de provocação pela HVE fornece critérios objetivos para BIE e foi recomendado para justificar o uso de  $\beta_2$ -agonistas inalados por atletas para as Olimpíadas.<sup>32</sup> Na **Figura 2** o sistema para o teste de provocação pela hiperpneia voluntária eucápnica.



**Figura 2** — Sistema para o teste de provocation para o diagnóstico da BIE pelo teste de provocation pela hiperpneia voluntária eucápnica (HVE). Adaptado de Anderson SD et al. *BR J Sports Med* 2001; 35:344-347.

Na prática utiliza-se o chamado "teste de campo", muito mais simples, mais difícil de padronizar, apresenta baixa sensibilidade. A avaliação é efetuada através de corrida livre de 6 a 8 minutos. O exercício deve ser curto, mais intenso e que provoque alta ventilação (> 60% no máximo). Como no teste de esteira a CVF é efetuada antes da corrida, sendo repetida após o esforço aos 1, 5, 10, 15 e 30 minutos para avaliação do  $VEF_1$ .<sup>33</sup>

Vários índices têm sido propostos para quantificar os efeitos do esforço sobre a asma, sendo o mais utilizado aquele que se baseia no percentual de queda do  $VEF_1$  basal, pré-provocation pelo esforço.

$$\% \text{ de Queda do } VEF_1 = \frac{(VEF_1 \text{ basal} - VEF_1 \text{ pós-exercício})}{VEF_1 \text{ basal}} \times 100$$

Valores na queda do  $VEF_1$  maior que 10–15% têm sido utilizados 'arbitrariamente' para diagnosticar a BIE,<sup>34-37</sup> porém sem justificativa estatística.<sup>38</sup> Deal et al.<sup>39</sup> e Rupp et al.<sup>40</sup> sugeriram 15–20% de queda do  $VEF_1$ , como um apropriado ponto de corte. Outros preconizam 15% de queda na prova de campo e 10% para os testes em laboratório.<sup>37,41</sup>

O teste de provocation por HVE é um método bem estabelecido e sensível para determinar o grau de broncoconstrição em Serviços de Fisiopatologia Respiratória de provas de função pulmonar e Clínicas Especializadas. Embora a maioria dos laboratórios poderia facilmente adaptar a sua aparelhagem de ergometria para um circuito semelhante estes procedimentos às vezes não são viáveis. A necessidade para se obter um diagnóstico objetivo de asma irá determinar a melhor opção/estratégia de teste. Assim, para os atletas de elite, a HVE é o teste mais sensível para se identificar a BIE, sendo considerado o "padrão gold" e deve ser o teste de escolha.

Entretanto, os testes de provocation osmóticos (p. ex. solução salina hiperosmolar e manitol) através de aerossol podem ser aplicados inicialmente e, se forem negativos, o atleta será encaminhado para o teste de HVE. Para os atletas que necessitam do Certificado para utilização de medicamentos (TUE) para a asma, os testes de manitol e solução salina hipertônica são reconhecidos pelo COI e WADA como adequados para identificar asma. O teste de provocation pelo manitol parece oferecer especificidade e sensibilidade semelhantes às do HVE<sup>42,43</sup> e é talvez o teste de broncoprovocation mais fácil execução, pois não requer nenhum equipamento além de um espirômetro.<sup>44</sup> Metacolina e histamina também são aceitos pelo COI e WADA para identificar a hiper-responsividade brônquica (HRB).<sup>45</sup>

## Fisiopatologia

O ar inspirado é aquecido a 37°C e umidificado com vapor d'água com pressão parcial de 47,07 mm H<sub>2</sub>O. A área de superfície da mucosa nasal gira em torno de 160 cm<sup>2</sup> suprimindo o ar inspirado de calor e vapor d'água durante a inspiração. À medida que a ventilação aumenta durante o esforço, ocorre o aumento da resistência inspiratória, passando a respiração a ser oral quando a ventilação eleva-se acima de 30 l/min, cabendo às

vias aéreas intratorácicas a atribuição de aquecer e umidificar o ar inspirado.

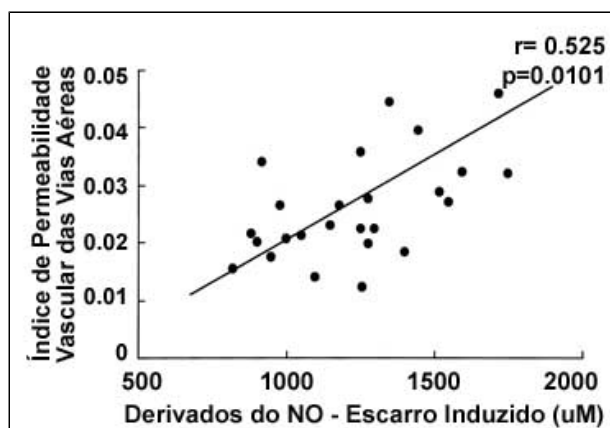
Duas hipóteses tentam explicar o mecanismo pelo qual a perda de água e calor através da hiperventilação determina a BIE em indivíduos suscetíveis.

A primeira hipótese está relacionada à acelerada evaporação de água, determinando perda de calor da mucosa, com a finalidade de aquecer o ar frio inspirado ao nível da árvore traqueobrônquica, quando de ventilação minuto elevada. Quanto maior a quantidade de água e calor transferidos da mucosa brônquica maior será a resposta obstrutiva.<sup>46-49</sup> O ar a 37°C, totalmente saturado com vapor, contém 47 mg de H<sub>2</sub>O por litro de ar. No entanto, em um ambiente com temperatura de 22°C, com umidade relativa do ar de 50%, cada litro de ar contém 22 mg de H<sub>2</sub>O. A - 10°C, com 50% de umidade relativa cada litro de ar contém apenas 1 mg de H<sub>2</sub>O. Desta forma, atletas com alta ventilação minuto (> 280 l.min<sup>-1</sup>) perdem considerável quantidade de água durante o exercício, principalmente em ambientes secos e frios. Acredita-se que a respiração rápida cause evaporação de água e aumento transitório da osmolaridade no líquido extracelular na superfície das grandes vias aéreas centrais, no chamado fluido periciliar, resultando em estimulação nervosa parassimpática reflexa, promovendo broncoconstrição e vasoconstrição reflexa de vênulas brônquicas para conservar calor. Admite-se que o aumento dos íons cloro na luz do epitélio brônquico seja o estímulo para a liberação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos, eosinófilos e nervos sensoriais, como a histamina e triptase, as prostaglandinas (D2), os leucotrienos e os neuropeptídeos, conduzindo à broncoconstrição, tosse, dispneia e até à secreção de muco.<sup>33</sup>

Ao interromper o exercício, cessa o aumento da ventilação bem como o estímulo ao resfriamento, tendo como consequência a vasodilatação de rebote. Isso resulta em contração do músculo liso devido à estimulação nervosa, assim como edema da mucosa face à vasodilatação em indivíduos suscetíveis, com consequente redução da luz brônquica e aumento da resistência das vias aéreas. Em alguns, o gradiente osmótico pode ser suficiente para causar edema e extravasamento de plasma pelos vasos brônquicos e das pequenas vias aéreas. O aumento extracelular da osmolaridade determina o influxo de Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> para o interior da célula. O Ca<sup>2+</sup> segue o Cl<sup>-</sup> passivamente e ativa a fosfolipase A2 (PLA2) das membranas celulares, elevando a produção de leucotrienos e determinando a liberação de mediadores inflamatórios.

A segunda hipótese relaciona-se à hiperperfusão reativa da microcirculação das vias aéreas, com formação de edema da mucosa brônquica. A circulação brônquica origina-se da aorta e irriga as vias aéreas extra e intrapulmonares. Em condições fisiológicas, o fluxo sanguíneo total das vias aéreas se situa em torno de 0,5-1% do débito cardíaco. A maior parte do fluxo sanguíneo encontra-se nos tecidos subepiteliais, onde a microvasculatura compreende 10-20% do volume tecidual. No homem, o fluxo subepitelial oscila entre 30 a 95 ml/min por 100 g de tecido seco. Em pacientes com asma, a rede capilar pode estar hipertrofiada e com hiperplasia. Em função de sua localização e capacidade em alterar suas dimensões, a circulação brônquica pode exercer importante influência na geometria brônquica através de: dilatação, exsudação e edema, determinando redução da luz das vias aéreas. De acordo com a lei de Poiseuille, a resistência ao fluxo aéreo varia em função da quarta potência do raio de um tubo. O espessamento da mucosa das vias aéreas através da vasodilatação e exsudação de líquido proveniente da hiperemia brônquica determina obstrução mecânica, ampliando o efeito broncoconstritor da musculatura lisa.

McFadden propôs a hipótese de constrição da microcirculação brônquica pelo resfriamento da mucosa durante o exercício e o reaquecimento uma vez cessado o esforço, que se processaria por uma hiperemia reativa, determinando mudanças na permeabilidade e edema da submucosa,<sup>50</sup> o que determina mudanças no calibre brônquico e aumento na resistência ao fluxo aéreo. Segundo Dunnill<sup>51</sup> pacientes com asma têm rede capilar brônquica hiperplasiada que parece ser mais permeável que as de não asmáticos.<sup>52,53</sup> Para reafirmar a hipótese de McFadden, há descrições de maior grau de obstrução na fase de reaquecimento, quando cessa o esforço, ao adicionar-se ao ar inspirado ar úmido e quente. Este agravamento pela adição de ar aquecido ao ar inspirado não foi confirmado por outros autores.<sup>54,55</sup> Ainda não está bem determinado até que ponto esta hiperperfusão das vias aéreas contribui para a broncoconstrição.



Kanazawa et al.<sup>56</sup> descreveram a possível contribuição do óxido nítrico (NO) endógeno na BIE. O NO é um potente vasodilatador da circulação brônquica e pode mediar a hiperemia encontrada nas vias aéreas de pacientes com asma. Desta forma, o NO pode aumentar a exsudação de plasma pelo aumento do fluxo sanguíneo de vênulas pós-capilares, com consequente aumento do edema, sugerindo que o NO endógeno possa ter participação importante na modulação da microcirculação brônquica em pacientes com asma. Kanazawa et al.<sup>57</sup> obtiveram significativa correlação entre o índice de permeabilidade vascular e a concentração de derivados de NO no escarro induzido (**Figura 3**). Concluíram que ocorria correlação entre a gravidade da BIE e o aumento da permeabilidade vascular decorrente da excessiva produção de NO.

A participação de mediadores na patogênese da asma de exercício é controversa, ainda não completamente

compreendida, com resultados conflitantes nas análises de lavados broncoalveolares. Venge et al. em 1991 relacionaram o grau da broncoconstrição induzida pelo exercício aos níveis de Proteína Eosinofílica Catiônica (ECP) no soro de pacientes com asma, demonstrando que os níveis séricos de ECP antes do exercício se correlacionavam significativamente com a queda máxima do VEF<sub>1</sub> após o exercício. Yoshikawa et al.<sup>59</sup> em 1998, utilizando a técnica do escarro induzido, encontraram porcentagens expressivamente elevadas de eosinófilos e ECP em pacientes com asma com BIE, acreditando ser possível que a broncoconstrição estimulada por vários tipos de mediadores dos mastócitos possa ser potencializada em presença de inflamação eosinofílica. Em contrapartida, uma publicação de Gauvreau et al.<sup>60</sup> em 2000 demonstrou que o exercício não tem efeito na responsividade brônquica ou no número de células inflamatórias no sangue ou escarro, ao contrário do que ocorre quando de inalação de alérgenos pelo mesmo grupo de pacientes, que resultou em exacerbação na responsividade e aumento nos eosinófilos do escarro. Este estudo demonstrou que a BIE não causa inflamação eosinofílica das vias aéreas em indivíduos com a asma que desenvolvem, entretanto, inflamação com o mesmo grau de broncoconstrição alérgeno induzida.

A broncoconstrição induzida pela hiperpneia em porquinhos-da-índia é um dos modelos animais mais utilizados no estudo da asma. Usando este modelo animal, Ray et al.<sup>61</sup> puderam evidenciar a participação dos neuropeptídeos na patogênese da asma, decorrente da liberação de taucinininas pelos nervos sensoriais das vias aéreas. O pré-tratamento destes animais com capsaicina atenuava a broncoconstrição. O peptídeo relacionado ao *Calcitonin Gene-related Peptide* (CGRP) encontrado em células neuroendócrinas brônquicas atenua a broncoconstrição induzida pela hiperpneia nestes animais<sup>62</sup> e parece modular as respostas mediadas pelo LTD<sub>4</sub>. Gerland et al.<sup>63</sup> demonstraram em porquinhos-da-índia que os antagonistas de LTD<sub>4</sub> ou o inibidor da 5-lipoxigenase eram capazes de reduzir em 50–90% a broncoconstrição induzida pela hiperpneia.

A 'asma induzida pelo exercício' deve ser distinguida de outras condições que causam sintomas respiratórios durante o exercício, como a obstrução fixa de vias aéreas centrais, prolapso laríngeo, certas patologias musculares e a disfunção das cordas vocais induzida pelo esforço.<sup>64</sup> Outra condição é o estridor laríngeo inspiratório, esforço induzido ou disfunção das cordas vocais, patologia mais comum entre atletas femininas altamente treinadas, durante a adolescência. Este estridor, durante o exercício máximo, com o típico traçado de achatamento ao nível do pico da inspiração máximo na curva fluxo-volume, contrasta com a dispneia da BIE que sempre ocorre após o exercício e é expiratória devido à obstrução das vias respiratórias baixas.<sup>16</sup> A dispneia durante o exercício também pode estar associada a condições subjacentes, como doença pulmonar obstrutiva crônica ou condições pulmonares restritivas (p. ex. obesidade), cardiopatias ou outras condições como a anafilaxia induzida pelo exercício, associada a prurido, urticária generalizada, angioedema, com repercussão hemodinâmica.<sup>33</sup>

A BIE não impede a prática normal de esportes, pois pode ser prevenida através da utilização de medicamentos, regulamentados pelos Comitês Olímpicos. Para maiores informações, consultar o site do *World Anti-Doping Agency* (WADA) – **The Global Drug Reference Online** (Global DRO) que fornece informações sobre quaisquer medicamentos.

Em termos de medicação para alergia ou asma, as drogas proibidas são as estimulantes (p. ex. descongestionantes orais como a pseudoefedrina). É proibida a utilização de corticoides sistêmicos, sendo que os por inalação e por via nasal são permitidos.

Quanto aos b<sub>2</sub>-agonistas só há autorização para o emprego por inalação, pois, o seu uso por via sistêmica apresenta efeito anabolizante comprovado. Em animais, foi demonstrado que o b<sub>2</sub>-agonista clenbuterol, por via oral e em altas doses, pode causar aumento da massa muscular.<sup>16</sup>

O Comitê Olímpico Internacional (COI) em 2010 classificou os b<sub>2</sub>-agonistas como agentes anabolizantes e estimulantes. Os b<sub>2</sub>-agonistas não são esteroides anabolizantes, mas têm efeitos anabólicos. Experimentos em animais com clenbuterol oral mostraram aumento do volume muscular em várias espécies,<sup>65,66</sup> porém estudos em humanos não confirmaram aumento semelhante da massa muscular em homens saudáveis.<sup>67</sup>

Os b<sub>2</sub>-agonistas por inalação estão liberados, o salbutamol na dose de 1600 mcg/24 h e o formoterol na dose de 54 mcg por dia. A dose do salmeterol máxima é de 200 mcg/24 h. O uso das três substâncias requer apenas declaração de uso. A utilização de qualquer outro b<sub>2</sub>-agonista requer um documento cuja sigla em inglês é TUE (*Therapeutic Use Exemption*). A presença de salbutamol na urina acima de 1000 ng/ml e do formoterol maior que 40 ng/ml presume-se como NÃO sendo com intenções terapêuticas e pode ser considerado como um achado analítico adverso ou uma violação às regras anti-doping.<sup>45</sup> O vilanterol por inalação até a dose máxima recomendada pelo fabricante de 25 mcg durante 24 horas não é proibido. Para doses superiores a 25 mcg/24 h, deve ser solicitada uma declaração de uso.<sup>45</sup> Todos os corticoides por inalação são permitidos no esporte. Na **Tabela 1** são apresentadas as percentagens de atletas em algumas olimpíadas até 2008 em uso de b<sub>2</sub>-agonistas e corticoides por inalação.

**Tabela 1 – Percentagem de Atletas Utilizando Beta-Agonistas e Corticoides por Inalação**

Jogos Olímpicos	β <sub>2</sub> -agonistas + CI
-----------------	--------------------------------

• Atlanta 1996	46,1%
• Atenas 2004	69,9%
• Turim 2006	77,2%
• Pequim 2008	87,2%

Para obter a lista com as substâncias não permitidas pelo *World Anti-Doping Agency* – World  
Lista Proibida de 2024, acesse o arquivo

Código Mundial Antidopagem –  
**WADA\_Lista\_Proibida\_2024.**



<http://www.wada-ama.org/en/>

**Tabela 2 – Outros Tratamentos para Asma não Proibidos**

Tratamentos para Asma sem Restrições
• Antagonista de Receptor de Leucotrieno
• Anticolinérgicos
• Teofilinas (Xantinas)
• Agentes Anti-IgE
• Anti-IL-5
• Cromonas

A presença de asmáticos nos esportes pode ser bem avaliada pelo desempenho da equipe dos EUA nos XXIII Jogos Olímpicos de Los Angeles em 1984. Da equipe de 597 atletas, 67 (11,2%) eram asmáticos (42% F e 58% M) participantes das mais variadas formas de esporte, sendo que estes obtiveram cerca de 41 medalhas, sendo 15 de ouro, 20 de prata e 6 de bronze.<sup>68</sup> Nesta olimpíada, o Dr. Robert Voy do Comitê Olímpico dos Estados Unidos (USOC), utilizando atletas selecionados com asma, efetuou testes de "provocação" com exercício, utilizando o protocolo de teste em esteira, obtendo reduções do VEF<sub>1</sub> que oscilavam entre 16–35%.<sup>69</sup> Dos 699 atletas que participaram dos Jogos Olímpicos em Atlanta no ano de 1996 e que responderam ao Questionário de Avaliação Médica do USOC, 107 (15,3%) relatavam um diagnóstico prévio de asma e 97 (13%) informavam a utilização de medicamentos para a asma no passado.<sup>70</sup> Cerca de 10% dos atletas foram rotulados como portadores de asma ativa, pois utilizavam de forma contínua ou intermitente, medicação para a doença durante a participação naqueles jogos olímpicos. A prevalência de asma ativa oscilava de 45% no ciclismo, 26% na natação, até 0% no halterofilismo.

A intensidade e frequência da BIE variam nos diferentes esportes (**Tabela 3**).

**Tabela 3 – Esportes Associados à BIE**

Maior Frequência de BIE (Atividades com Alta Ventilação Minuto)	Menor Frequência de BIE
• Corrida	• Ginástica Rítmica
• Ciclismo – 45%	• Caminhada
• Patinação no Gelo – 30–45%	• Tênis
• <i>Mountain biking</i> – 45%	• Golfe
• Maratona de Esqui – 50–55%	• Voleibol
• Rúgbi	• Caratê
• Pentatlo Moderno	• Polo Aquático

Estudos relataram uma prevalência de BIE entre atletas de elite ou de nível olímpico de 30 a 70%,<sup>4,71</sup> mas os relatos variam dependendo do ambiente em que o esporte é praticado, do tipo de esporte e da

intensidade máxima alcançada.<sup>12</sup> A BIE é prevalente em vários desportos olímpicos e afeta quase um em cada quatro atletas de elite dos desportos de inverno, sendo mais prevalente em atletas do sexo feminino, sendo o esporte com maior incidência o esqui *cross-country*.<sup>72</sup>

O esporte com maior prevalência para a asma é o esqui *cross country* (**Figura 4**). Trata-se de um esporte de inverno em que os atletas realizam a maratona percorrendo grandes distâncias em clima excessivamente frio e seco. É uma das modalidades do esqui nórdico, prova de resistência, de longa duração, com elevada demanda aeróbica e alta ventilação minuto. Este faz parte dos Jogos Olímpicos de Inverno. Na disputa masculina, existem provas individuais de 10, 15, 30 e 50 km, e entre as mulheres 5, 10, 15 e 30 km.



Outros esportes como patinação artística, hóquei no gelo, patinação de velocidade além do exercício têm a agravante de expor os atletas à inalação de substâncias potencialmente nocivas ao organismo (especialmente os pulmões) como o óxido de nitrogênio e o monóxido de carbono liberados pelos *Zambonis* (máquinas que aplainam as pistas e riques de patinação) das arenas para patinação artística, hóquei no gelo, patinação de velocidade ou *curling*. Ocorre ainda a exposição pela liberação de gases dos mecanismos de refrigeração dos sistemas de gelo, também fontes de toxicidade, como amônia, fluorocarbonos e etilenoglicol. Quanto aos nadadores, são expostos aos compostos orgânicos de cloro – cloramina e tricloramina.

Quanto à estratégia de tratamento: Lazarinis et al.<sup>73</sup> concluíram após estudo que a combinação de um CI e um  $\beta_2$ -agonista de longa ação (LABA) com rápido início de ação entre 1 e 3 minutos<sup>74</sup>— CI-formoterol — usado sob demanda é superior ao uso de um SABA inalado isolado na redução da BIE. Entretanto, segundo a GINA, o tratamento regular com corticoide inalatório reduz significativamente a BIE.<sup>75</sup> O uso de doses regulares de  $\beta_2$ -agonistas, SABAs ou LABAs acima de dose única diária antes do exercício previne a BIE, todavia, pode determinar a redução na duração de sua ação. Esta resposta reduzida ao medicamento configura a tolerância medicamentosa.

A atual estratégia farmacológica para pacientes com BIE implica utilizar o CI-formoterol no pré-exercício. Esta associação é tão eficaz quanto o CI diário mais um SABA pré-exercício (salbutamol) na redução da BIE<sup>73</sup> e não resulta em tolerância ou potencial perda de proteção contra BIE.

#### »» Tratamento da Asma :: Situações Específicas - Tratamento da Broncoconstrição Induzida pelo Exercício

Início << Índice Tipos de Asma  
Anterior << Asma por Aspirina

Informações Médicas  
Home

Próximo >> Asma Quase-fatal

#### Referências

01. McFadden ER Jr, Gilbert I.A. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994; 330:1362-7.
02. Poppius H, Muittari A, Kreus KE, Korhonen O, Viljanen A. Exercise asthma and disodium cromoglycate. *Br Med J* 1970; 7:337-9.
03. Jones RS, Buston MH, Wharton MJ. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest* 1962; 56:78-86.
04. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capão-Filipe M, Passali D, Randolph C, Storms W; Ad Hoc Committee of Sports Medicine Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1349-58.
05. Caillaud D, Horo K, Baiz N, Banerjee S, Charpin D, Lavaud F, de Blay F, Raheison C, Annesi-Maesano I. Exercise-induced bronchospasm related to different phenotypes of rhinitis without asthma in primary schoolchildren: the French Six Cities Study. *Clin Exp Allergy* 2014; 44:858-66.
06. Kuti BP, Kuti DK, Omole KO, Mohammed LO, Ologun BG, Oso BI. Prevalence and factors associated with exercise-induced bronchospasm among rural school children in Ilesa, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2017; 24:107-113.
07. Ng'ang'a LW, Odhiambo JA, Mungai MW, Gicheha CM, Nderitu P, Maingi B, Macklem PT, Becklake MR. Prevalence of exercise induced bronchospasm in Kenyan school children: an urban-rural comparison. *Thorax* 1998; 53:919-26.
08. Rundell KW, Im J, Mayers LB, Wilber RL, Szmedra L, Schmitz HR. Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:208-13.
09. McNeill RS, Nairn JR, Millar JS, Ingram CG. Exercise-induced asthma. *Q J Med* 1966; 35:55-67.
10. Sly RM, Heimlich EM, Busser RJ, Strick L. Exercise-induced bronchospasm: effect of adrenergic or

cholinergic blockade. *J Allergy* 1967; 40:93-9.

11. Fisher HK, Holton P, Buxton RS, Nadel JA. Resistance to breathing during exercise-induced asthma attacks. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101:885-96.

12. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, Rundell KW, Silvers WS, Storms WW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D, Henderson W, Schwartz L, Kaufman D, Nsouli T, Shieken L, Rosario N; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Dec;105(6 Suppl):S1-47.

13. Sadoul P. *Maladies Chroniques des Bronches 100 Questions du Practicien*. Nancy. Édité par Pil., 1982.

14. Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced refractoriness in asthmatic subjects involves leukotriene and prostaglandin interdependent mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:950-4.

15. Zawadski DK, Lenner KA, McFadden ER Jr. Effect of exercise on nonspecific airway reactivity in asthmatics. *J Appl Physiol* 1988; 64:812-6.

16. Carlsen KH. Exercise testing, exercise-induced asthma and sports. *Breathe* 2005; 2:163-8.

17. Anderson SD, Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2001; 35:344-347.

18. Rosenthal RR. Simplified eucapnic voluntary hyperventilation challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:676-679.

19. Carlsen KH, Engh G, Mørk M, Schrøder E. Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to metacholine bronchial responsiveness: Different patterns in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. *Respir Med* 1998; 92:308-315.

20. Koskela HO, Räsänen SH, Tukiainen HO. The diagnostic value of cold air hyperventilation in adults with suspected asthma. *Respir Med* 1997; 91:470-478.

21. Phillips YY, Jaeger JJ, Laube BL, Rosenthal RR. Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture. A simple system for bronchial challenge by respiratory heat loss. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:31-35.

22. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, et al. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique. Development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest* 1996; 109:1520-1524.

23. Wang L, Al-Jumaily A. Compact Eucapnic Voluntary Hyperpnoea Apparatus for Exercise-Induced Respiratory Disease Detection. *Sensors (Basel)* . 2017; 17(5):1139. Published 2017 May 16. doi:10.3390/s17051139.

24. Osthoff M, Michel F, Strupler M, Miedinger D, Taegtmeier AB, Leuppi JD, Perret C. Bronchial hyperresponsiveness testing in athletes of the Swiss Paralympic team. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2013; 5:7.

25. Williams NC, Johnson MA, Hunter KA, Sharpe GR. Reproducibility of the bronchoconstrictive response to eucapnic voluntary hyperpnoea. *Respir Med* 2015; 109:1262-1267.

26. Porsbjerg C, Brannan JD. B 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.

27. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, et al. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1120-1126.

28. Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise induced bronchospasm. *Chest* 1992; 102:347-55.

29. Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, et al. The refractory period after eucapnic voluntary hyperventilation challenge and its effect on challenge technique. *Chest* 1995; 108:419-24.

30. Hurwitz KM, Argyros GJ, Roach JM, Eliasson AH, Phillips YY. Interpretation of eucapnic voluntary hyperventilation in the diagnosis of asthma. *Chest* 1995; 108:1240-1245.

31. Roach JM, Hurwitz KM, Argyros GJ, Eliasson AH, Phillips YY. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique. Comparison with methacholine inhalation in asthmatics. *Chest* 1994; 105:667-72.

32. Anderson SD, Fitch K, Perry CP, Sue-Chu M, Crapo R, McKenzie D, Magnussen H. Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled  $\beta_2$ -agonists before an event at the 2002 winter olympics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:45-50.



33. Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, Storms W, Zeiger J, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Greenhawt M, Khan D, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Schuller DE, Tilles SA, Wallace D. Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:1292-1295.e36.
34. Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971; 26:396-401.
35. Eggleston PA, Rosenthal RR, Anderson SA, Anderton CW, Bierman. Guidelines for the methodology of exercise challenge testing of asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:642-5.
36. Sterk RH, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 16:53-83.
37. Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma. *Sports Medicine* 1998; 25:1-6.
38. Godfrey S. – Clinical and physiological features. In: E.R. McFadden. *Exercise-Induced Asthma*. New York: Marcel Davis; 1999: 11-45.
39. Deal EC, McFadden Jr ER, Ingram RH, Breslin FJ, Jaeger JJ. Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and in those with hay fever and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:621-8.
40. Rupp NT, Guill MF, Brudno DS. Unrecognized exercise-induced bronchospasm in adolescent athletes. *Am J Dis Child* 1992; 146:941-4.
41. Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:419-28.
42. Porsbjerg C, Sverrild A, Backer V. The usefulness of the mannitol challenge test for asthma. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7:655-663.
43. Holzer K, Anderson SD, Chan H-K, Douglass J. Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:534-537.
44. Hostrup M, Hansen ESH, Rasmussen SM, Jessen S, Backer V. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes: Diagnosis, treatment, and anti-doping challenges. *Scand J Med Sci Sports* 2023; 00:1–11.
45. TUE Physician Guidelines – Asthma - Version 9.0 - Dec 2021 -WADA - World Anti-Doping Program. Disponível em: [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/tue\\_physician\\_guidelines\\_asthma\\_final\\_november\\_2021.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/tue_physician_guidelines_asthma_final_november_2021.pdf)  
Arquivo capturado em: 22 de setembro de 2022.
46. McFadden ER Jr. Exercise-induced airway obstruction. *Clin Chest Med* 1995; 16:671-82.
47. Deal EV Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, et al. The role of respiratory heat exchange in the production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1979; 46:467-75.
48. Straus RH, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, et al. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise's. *Clin Invest* 1978; 61:433-40.
49. Straus RH, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, et al. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air breathing. *N Engl J Med* 1977; 297:743-7.
50. McFadden ER. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 335:880-3.
51. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13:27-33.
52. Persson CG. Leakage of macromolecules from the tracheobronchial microcirculation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:S71-5.
53. Persson CGA. Role of plasma exudation in asthmatic airways. *Lancet* 1968; 2:1126-9.
54. Smith CM, Anderson SD, Walsh S, McElrea MS. An investigation of the effects of heat and water exchange in the recovery period after exercise in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:598-605.
55. Smith CM, Anderson SD. The effects of heat and water exchange in recovery period after exercise in children with asthma. Letter. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:802-3.
56. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Role of endogenous nitric oxide in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1081-7.
57. Kanazawa H, Kazuhisa A, Hirata K, Yoshikawa J. Vascular involvement in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma. *Chest* 2002; 122:166-70. 44.

- 58.Venge P, Henriksen J, Dahl R. Eosinophils in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:699-704.
- 59.Yoshikawa T, Shoji S, Fujii T, Kanazawa H, Kudoh S, Hirata S, Yoshikawa J. Severity of exercise-induced bronchoconstriction is related to airway eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Eur Respir J* 1998; 12:879-84.
- 60.Gauvreau GM, Ronnen GM, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced bronchoconstriction does not cause eosinophilic airway inflammation or airway hyperresponsiveness in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 165:1302-7.
- 61.Ray DW, Hernandez C, Leff AR, Drazen JM, Solway J. Tachykinins mediate bronchoconstriction elicited by isocapnic hyperpnea in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1989; 63:1108-12.
- 62.Takatiide N et al. Roles of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in hyperpnea-induced constriction in guinea pigs. *AMJ Respir Crit Car Med* 1996; 154:1551-6.
- 63.Garland A, Jordan JE, Ray DW, Spaethe SM, Alger L, Solway J. Role of eicosanoids in hyperpnea-induced airway responses in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1993; 75:2792-804.
- 64.McFadden ER, Zawadski DK. Vocal cord dysfunction masquerading as exercise-induced asthma: a physiologic cause for "choking" during athletic activities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:942-7.
- 65.MacLennan PA, Edwards RHT, Effects of clenbuterol and propranolol on muscle mass. *Biochem. J.* 1989; 264:573-579.
- 66.Ricks CA, Dalrymple RH, Baker PK, Ingle DL. Use of a beta-agonist to alter fat and muscle deposition in steers. *J. Anim. Sci.* 1984; 59:1247-1255.
- 67.Caruso JF, Signorile JF, Perry AC, Leblanc B, Williams R, Clark M, Bamman MM. The effects pf albuterol and isokinetic excise on quadiceps muscle group. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1995; 27:1471-1476.
- 68.Pierson WE, Voy RO. Exercise-induced bronchospasm in the XXIII summer Olympic games. *N Engl Reg Allergy Proc* 1988; 9:209-13.
- 69.Voy RO. The U.S. Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm. *Med Sci Sports Exerc* 1986; 18:328-30.
- 70.Weiler JM, Llayton T, Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 summer games. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:722-6.
71. Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarjoura D, Wadley G, Mastronarde JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39:1487-92.
- 72.Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM, Im J, Drake SD. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:732-7.
- 73.Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, Bjermer L, Dahlén B, Pullerits T, Hedlin G, Carlsen KH, Larsson K. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014; 69:130-6.
- 74.Maesen FPV, Smeets JJ, Costongs MAI, van Noord JA, Zweers PG. The onset of action of inhaled formoterol by dry powder (abstract). *Eur Respir J* 1992; (5) Suppl 15.
- 75.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May 2023. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Acesso em: 30/10/2023