

## Informações Médicas

# Asma Brônquica

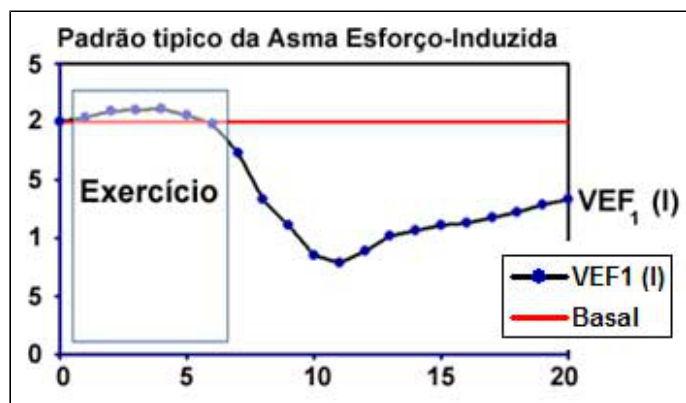
## Tipos de Asma

### ASMA DE EXERCÍCIO — Broncoconstrição Induzida por 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 um 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> A Asma Esforço-Induzida (AEI) 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 AEI pode ser desencadeada também pela subida de vários lances de escada. Crianças com rinite apresentam propensão seis a oito vezes maior de apresentar AEI do que aquelas sem rinite.

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>4</sup> A Broncoconstrição Induzida por Exercício (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 AEI 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, 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.



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 o broncospasmo.

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

desenvolve AEI e se recupera espontaneamente dentro de uma hora, um novo exercício resulta em marcante redução da AEI 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.

A gravidade da AEI 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>6</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 AEI, 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 análise espirométrica 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 no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), considerado o parâmetro mais confiável na determinação da obstrução, pela simplicidade de sua obtenção e pela reprodutibilidade.<sup>7</sup>

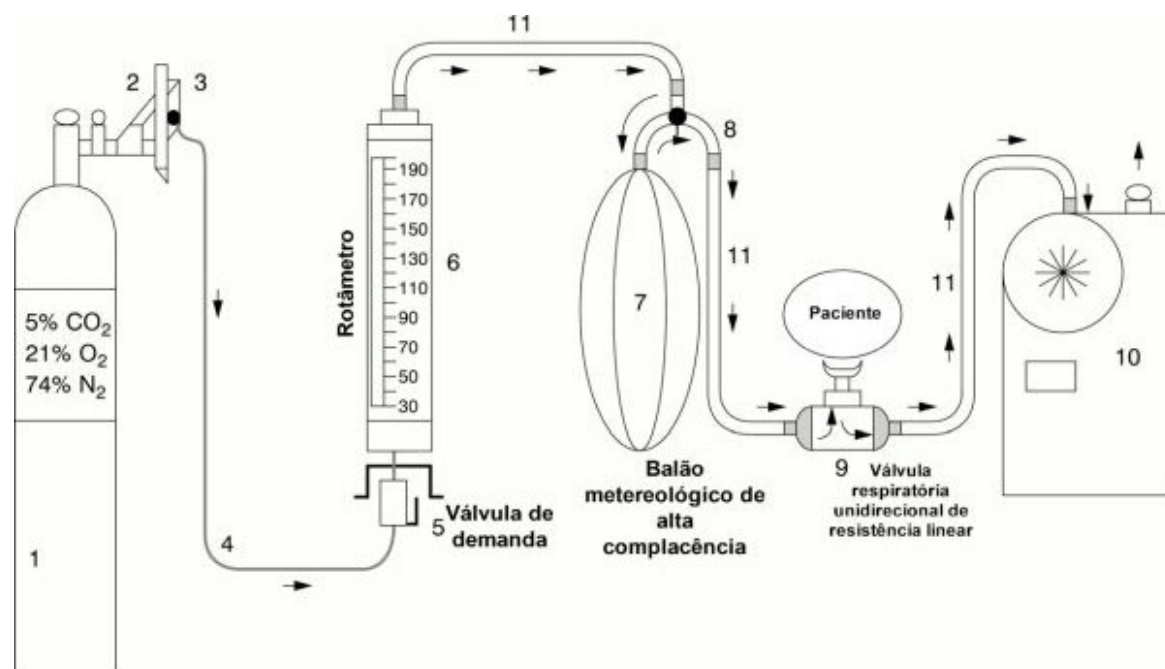
Outro teste indireto é o teste de broncoconstrução induzido por Hiperpneia Voluntária Eucápnica (HVE), teste similar ao causado pelo exercício em termos de magnitude. O teste de provocação pela HVE requer que o indivíduo respire rapidamente (31–45 respirações por minuto) uma quantidade de ar seco comprimido 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>8</sup> Antes da provocação ser iniciada deve-se efetuar a avaliação de função pulmonar, medindo o  $VEF_1$  que será repetido ao término do exame, sendo considerada positiva para BIE/HVE se ocorrer queda  $\geq 10\% VEF_1$ .<sup>9</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>10</sup> No entanto, a provocação de HVE com ar frio tem baixa sensibilidade para identificar asmáticos.<sup>11</sup>

Phillips et al.<sup>12</sup> demonstraram que a temperatura do ar era menos importante e que o equilíbrio eucápnico poderia ser mantido pela adição de aproximadamente 5% de  $CO_2$  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 dióxido de carbono, uma concentração que manterá os níveis de dióxido de carbono no sangue arterial dentro de uma faixa aceitável durante todo o período do exercício. O protocolo único de 6 minutos ininterruptos é o mais comumente utilizado.<sup>8,13,14</sup> A taxa de Ventilação Minuto (VM) fixada é de  $30 \times VEF_1$ , equivalente a 85% da Ventilação Voluntária Máxima (VVM). Este protocolo é relevante para o teste de atletas com um valor de  $VEF_1$  maior que 75% do previsto para sexo, idade e altura.

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  $VEF_1$ .<sup>15,16</sup> O teste HVE foi desenvolvido, padronizado e validado por membros do exército dos EUA no Hospital Walter Reed em Washington DC<sup>12,13,17-20</sup> como substituto para um teste de exercício na identificação do BIE. O teste de provocação pela HVE fornece critérios objetivos para AEI ou BIE e foi recomendado para justificar o uso de  $\beta_2$ -agonistas inalados por atletas para as Olimpíadas.<sup>21</sup> Na **Figura 2** o sistema para o teste de provocação pela Hiperpneia Voluntária Eucápnica.

Entre 2002 e 2010, o Comitê Olímpico Internacional (COI) exigiu que os atletas comprovassem asma atual ou BIE, a fim de usar broncodilatadores  $\beta_2$ -agonistas inalados. Inicialmente isso foi conduzido de forma independente pelo COI para as Olimpíadas e adotado globalmente como um requisito por meio da *World Anti-Doping Agency* (WADA), incorporando-se ao sistema o Certificado de Isenção para Uso Terapêutico (TUE). Esses regulamentos, orientados pela Comissão Médica do COI (IOC-MC), foram fundamentados na proteção à saúde e não no *doping* (melhoria de desempenho), afetando intensamente os atletas à luz de um aumento acentuado na notificação para o uso de  $\beta_2$ -agonista de curta ação de 3,7% nas Olimpíadas de Atlanta em 1996, para 5,7% nos Jogos Olímpicos de Sydney em 2000.<sup>22</sup>



**Figura 2** – Sistema para o teste de provacaçao para o diagnóstico da AEI pelo teste de provacaçao pela hiperpneia voluntária eucápnica. 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, quando a avaliação é efetuada através de corrida livre por 6 a 8 minutos; assim como no teste de esteira a Capacidade Vital Forçada (CVF) é efetuada antes da corrida, sendo repetida após o esforço aos 1, 5, 10, 15 e 30 minutos para a análise do  $VEF_1$ .

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

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

Valores na queda do  $VEF_1$  maior que 10 – 15% têm sido utilizados 'arbitrariamente' para diagnosticar a AEI,<sup>23-26</sup> porém sem justificativa estatística.<sup>27</sup> Deal et al.<sup>28</sup> e Rupp et al.<sup>29</sup> sugeriram 15 – 20% de queda do  $VEF_1$ , com um apropriado *cut-off*. Outros preconizam 15% de queda na prova de campo e 10% para os testes em laboratório.<sup>25,30</sup>

Entretanto, a interpretação da resposta do teste de provacaçao pela HVE mais utilizada é a citada por Anderson et al.<sup>8</sup> na qual uma diminuição no valor  $VEF_1$  antes do teste de provacaçao HVE ser iniciado de  $\geq 10\%$  é definida como um resultado de teste positivo com base na média mais dois desvios padrão de indivíduos saudáveis sem asma. A resposta é leve se ocorrer queda do  $VEF_1$  entre 10–19,9% com  $VM \geq 60\%$  do VVM, moderada quando o declínio está entre 20 e 29%. A resposta é grave quando a queda no  $VEF_1$  é  $\geq 30\%$  em qualquer nível de ventilaçao ou se uma queda maior do que 10% ocorre a uma taxa de ventilaçao menor que 30% do VVM.

O teste de provacaçao por HVE é um método bem estabelecido e sensível para determinar o grau de broncoconstriçao 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 o BIE, sendo considerado o "padrão gold" e deve ser o teste de escolha. Entretanto, os testes de provacaçao osmóticos (p.ex. soluçao 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 utilizaçao de medicamentos (TUE) para a asma, os testes de manitol e soluçao salina hipertônica são reconhecidos pelo COI e WADA como adequados para identificar asma. Metacolina e histamina também são aceitos pelo COI e WADA para identificar a Hiper-Responsividade Brônquica (HRB)<sup>31</sup>

## Fisiopatologia da Asma Esforço-Induzida

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> suprindo 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 AEI 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>32-35</sup> O ar a 37°C, totalmente saturado com vapor, contém 47 mg de H<sub>2</sub>O por litro de ar. Em um ambiente com temperatura de 22°C, com umidade relativa do ar de 50%, cada litro de ar contém 22 mg 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 na superfície líquida das grandes vias aéreas centrais, no chamado fluido periciliar. 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, as prostaglandinas, os cys-LTs (C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> e E<sub>4</sub>) e os neuropeptídeos, conduzindo à broncoconstrição, tosse, dispnéia e até à secreção de muco. 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.

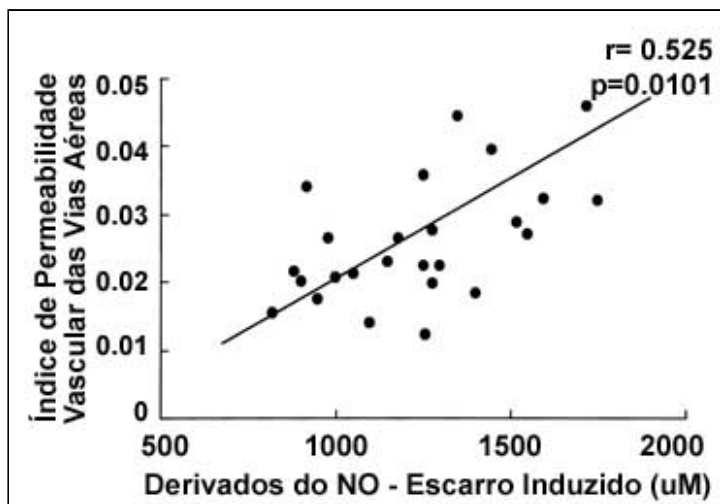
A segunda hipótese relaciona-se à hiperperfusão reativa da microcirculação das vias aéreas, com formação de edema da mucosa brônquica. A circulação brônquica origina-se da aorta e irriga as vias aéreas extra e intrapulmonares. Em condições fisiológicas, o fluxo sanguíneo total das vias aéreas se situa 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 asmáticos, 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>36</sup> o que determina mudanças no calibre brônquico e aumento na resistência ao fluxo aéreo. Segundo Dunnill<sup>23</sup> pacientes com asma têm rede capilar brônquica hiperplasiada que parece ser mais permeável que as de não asmáticos.<sup>38,39</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>40,41</sup> Ainda não está bem determinado até que ponto esta hiperperfusão das vias aéreas contribui para a broncoconstrição.

Kanazawa et al.<sup>42</sup> descreveram a possível contribuição do Óxido Nítrico (NO) endógeno na AEI. 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>43</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 AEI 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.<sup>44</sup> em 1991 relacionaram o grau da broncoconstrição induzida por 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>45</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>46</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 AEI. Usando este modelo animal, Ray et al.<sup>47</sup> puderam evidenciar a participação dos neuropeptídeos na patogênese da AEI, decorrente da liberação de taquicinas 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>48</sup> e parece modular as respostas mediadas pelo LTD<sub>4</sub>. Gerland et al.<sup>49</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 esforço deve ser distinguida de outras condições que causam sintomas respiratórios durante o exercício, como a obstrução fixa de vias aéreas centrais, certas patologias musculares e a disfunção das cordas vocais induzida pelo esforço.<sup>50</sup> O refluxo ácido gastroesofágico (RAGE) durante o exercício é visto em mais de 91% de pacientes com doença do refluxo bem documentada, podendo simular a AEI. O RAGE ao exercício é pior em certos esportes como os que demandam corridas ou treinamento com peso, os quais requerem maior movimento corporal. 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 máxima na curva fluxo-volume, contrasta com a dispnéia da AEI que sempre ocorre após o exercício e é expiratória devido à obstrução das vias respiratórias baixas.<sup>7</sup>

A AEI 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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -agonista clenbuterol, por via oral e em altas doses, pode causar aumento da massa muscular.<sup>7</sup>

O Comitê Olímpico Internacional (COI) em 2010 classificou os  $\beta_2$ -agonistas como agentes anabolizantes e estimulantes. Os  $\beta_2$ -agonistas não são esteroides anabolizantes, mas têm efeitos anabólicos. Experimentos em animais com clenbuterol oral mostraram aumento do volume muscular em várias espécies,<sup>51,52</sup> porém estudos em humanos não confirmaram aumento semelhante da massa muscular em homens saudáveis.<sup>53</sup>

Os  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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>31</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>31</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  $\beta_2$ -agonistas e corticoides por inalação.

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

Jogos Olímpicos	$\beta_2$ -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 Anti-Doping Code – The 2020 Prohibited List* acesse o arquivo >>> 

**WADA\_Prohibited\_List\_2021\_EN.**



<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>54</sup> Nesta olimpíada, o Dr. Robert Voy do Comitê Olímpico dos Estados Unidos (USOC), utilizando atletas selecionados com asma, efetuou testes de "provação" com exercício, utilizando o protocolo de teste em esteira, obtendo reduções do



VEF<sub>1</sub> que oscilavam entre 16–35%.<sup>55</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>56</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 AEI variam nos diferentes esportes (**Tabela 3**).

**Tabela 3 — Esportes Associados à AEI**

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

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 a estratégia de tratamento: Lazarinis et al.<sup>57</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>58,59</sup> — CI-formoterol — usado sob demanda é superior ao uso de um SABA inalado isolado na redução do BIE.

Entretanto, segundo a GINA, o tratamento regular com corticoide inalatório reduz significativamente o BIE.<sup>60</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>57</sup> e não resulta em tolerância ou

potencial perda de proteção contra BIE.

## » Tratamento da Asma :: Situações Específicas - Tratamento da Asma de 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, Kreis 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. Sadoul P. *Maladies Chroniques des Bronches 100 Questions du Practicien*. Nancy. Édité par Pil., 1982.
05. 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.
06. Zawadski DK, Lenner KA, McFadden ER Jr. Effect of exercise on nonspecific airway reactivity in asthmatics. *J Appl Physiol* 1988; 64:812-6.
07. Carlsen KH. Exercise testing, exercise-induced asthma and sports. *Breathe* 2005; 2:163.
08. 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.
09. Rosenthal RR. Simplified eucapnic voluntary hyperventilation challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:676-679.
10. 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.
11. Koskela HO, Räsänen SH, Tukiainen HO. The diagnostic value of cold air hyperventilation in adults with suspected asthma. *Respir Med* 1997; 91 :470-478.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, Hancox RJ, McKenzie DC, Backer V, Rundell KW, Alonso JM, Kippelen P, Cummiskey JM, Garnier A, Ljungqvist A. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:254-60.
23. Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971; 26:396-401.
24. 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.
25. 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.
26. Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma. *Sports Medicine* 1998; 25:1-6.
27. Godfrey S. – Clinical and physiological features. In: E.R. McFadden. *Exercise-Induced Asthma*. New York: Marcel Davis; 1999: 11-45.
28. 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.
29. Rupp NT, Guill MF, Brudno DS. Unrecognized exercise-induced bronchospasm in adolescent athletes. *Am J Dis Child* 1992; 146:941-4.
30. Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:419-28.
31. TUE Physician Guidelines – Asthma - Version 7.0 - Dec 2020 -WADA - World Anti-Doping Program. Disponível em: <https://www.wada->



ama.org/sites/default/files/resources/files/asthma\_version\_7.0\_december\_2020.pdf . Arquivo capturado em: 24 de setembro de 2021.

32. McFadden ER Jr. Exercise-induced airway obstruction. *Clin Chest Med* 1995; 16:671-82.
33. 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.
34. 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
35. 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.
36. McFadden ER. Hypothesis:exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* 1990; 335:880-3.
37. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in bronchial mucosa. *J Clin Pathol* , 1960; 13:27-33.
38. Persson CG. Leakage of macromolecules from the tracheobronchial microcirculation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:S71-5.
39. Persson CGA. Role of plasma exudation in asthmatic airways. *Lancet* 1968; 2:1126-9.
40. 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.
41. Smith CM, Anderson SD. The effects of hest and water exchange in recovery period after exercise in children with asthma. Letter. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:802-3.
42. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Role of endogenous nitric oxide in exercise-induced airway narrowing in patientes with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:1081-7.
43. 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. Venge P, Henriksen J, Dahl R. Eosinophils in excercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:699-704.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Gerland A, Jordan JE, Ray DW, Paethe SMS, Alger L et al. Role of eicosanoids in hyperpnea-induced airway responses in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1993; 75:2792-804.
50. 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.
51. MacLennan PA, Edwards RHT, Effects of clenbuterol and propranolol on muscle mass. *Biochem. J.* 1989; 264:573-579.
52. 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.
53. Caruso JF, Signorile JF, Perry AC, Leblanc B, Williams R, Clark M, Bamman MM. The effects pf albuterol and isokinetic excercise on quadiceps muscle group. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1995; 27:1471-1476.
54. Pierson WE, Voy RO. Exercise-induced bronchospasm in the XXIII summer Olympic games. *N Engl Reg Allergy Proc* 1988; 9:209-13.
55. Voy RO. The U.S. Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm. *Med Sci Sports Exerc* 1986; 18:328-30.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Clinical trial report DP/ON2, data on file Novartis. 16 patients, DB, R, WP, SC.
60. Global Initiative for Asthma. Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Disponível em: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Acesso em: 30/10/2021.

Última Atualização: - 30/10/2021

<p><a href="#">Início &lt;&lt; Índice Tipos de Asma Anterior &lt;&lt; Asma por Aspirina</a></p>	<p style="text-align: center;"><b>Informações Médicas</b> <b>Home</b> Design by Walter Serralheiro</p>	<p style="text-align: right;"><a href="#">Próximo &gt;&gt; Asma Quase-fatal</a></p>
---	--	---