



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**

ANDRÉ EVANGELISTA FIDALGO

**ASMA INDUZIDA PELO ESFORÇO:
ASPETOS ATUAIS E IMPLICAÇÕES DAS REGULAMENTAÇÕES
ANTI-DOPING**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DOUTOR ANTÓNIO JORGE CORREIA DE GOUVEIA FERREIRA**

FEVEREIRO/2015

Resumo

A Asma induzida pelo esforço (AIE) é uma das condições mais prevalentes nos atletas de elite, sendo um tema de preocupação para as organizações anti-*doping*, devido ao constante aumento das notificações para o uso de β_2 -agonistas e ao abuso de certas substâncias com o objetivo de melhorar a performance desportiva. Esta revisão tem o objectivo de fornecer uma visão sistematizada sobre os achados fisiopatológicos, além das abordagens diagnósticas e terapêuticas atualmente aplicadas num atleta que apresente dispneia relacionada com o esforço, particularmente nos que praticam desportos de alto nível.

Conclui-se que é necessário mais estudos que clarifiquem os mecanismos fisiopatológicos subjacentes para que se consiga realizar uma abordagem diagnóstica e terapêutica mais eficaz.

Palavras-chave: “atletas de elite”, “Asma induzida pelo Esforço”, “Broncoconstrição induzida pelo Exercício”, “beta agonistas”, “desporto”, “*doping*”, “tratamento” & “diagnóstico”.

Abstract

Exercise Induced Asthma (EIA) is one of the most prevalent conditions seen on elite athletes. It is also an anti-*doping* organization problem due to the constant β_2 -agonist notification raising and substance abuse. This revision aims to give a systematic view of the physiopathologic findings, diagnostic and therapeutic management applied on this days on the elite athlete with exercise dyspnea.

We conclude that more advanced physiopathologic pathways studies are necessary, so then it will be possible to achieve a better diagnostic and therapeutic management.

Keywords: “*elite athletes*”, “*Exercise-induced Asthma*”, “*Exercise-induced Bronchoconstriction*”, “*beta agonists*”, “*sports*”, “*doping*”, “*treatment*” & “*diagnosis*”.

Índice

1. Introdução	9
2. Definição	10
3. Fisiopatologia	11
3.1. Agentes desencadeantes	16
3.1.1. Exercício físico intenso	16
3.1.2. Agentes <i>Indoor</i>	16
3.1.3. Agentes <i>Outdoor</i>	18
3.1.4. Outros fatores associados ao aumento prevalência de BIE/AIE	20
4. Epidemiologia da AIE nos atletas de alta competição	21
4.1. Classes mais afetadas pela AIE	22
4.2. Sazonalidade da AIE	22
5. Diagnóstico da AIE	24
5.1. Rastreamento mundial da BIE: Uma abordagem futura?	27
5.2. Investigação da BIE	31
5.3. Testes para a determinação da AIE (aprovados pela IOC/WADA)	35
5.3.1. Teste de broncodilatação	35
5.3.2. Testes de provocação brônquica	36
5.3.2.1. Testes indiretos	37
5.3.2.2. Testes diretos	40

5.4. Diagnóstico diferencial	42
6. Terapêutica da AIE	45
6.1. Planos de ação (Prevenção Primária)	45
6.1.1. Estratégias de redução do impacto dos fatores ambientais na lesão da árvore pulmonar	46
6.2. Prevenção Secundária	52
6.2.1. Educação do atleta	52
6.2.2. Prescrição de exercício	52
6.2.3. Treino dos Músculos Inspiratórios	55
6.2.4. Alterações dos hábitos dietéticos	55
6.3. Tratamento Farmacológico	57
6.3.1. Tratamento de manutenção	58
6.3.2. Tratamento broncodilatador de alívio ou prevenção	62
6.4. Orientação terapêutica dos atletas com BIE/AIE	65
7. Regulamentação Anti- <i>Doping</i> e sua importância na AIE	67
7.1. O <i>Doping</i>	67
7.2. História do <i>Doping</i>	68
7.3. Regulamentação Anti- <i>Doping</i>	69
7.3.1. Regulamento 2015	70
7.3.2. Lista de substâncias permitidas e proibidas	71

7.3.3. Fármacos, dosagem e autorização terapêutica no atleta	71
7.4. Particularidades	73
8. Discussão e Conclusões	75
Agradecimentos	78
Referências Bibliográficas	79

Índice de tabelas

Tabela 1. Estratégia para o diagnóstico de BIE/AIE no atleta	25
Tabela 2. Resumo dos critérios aplicados à BIE como política de rastreio	28
Tabela 3. Testes de diagnóstico de BIE atualmente permitidos pela IOC	29
Tabela 4. Substâncias suspendidas antes do teste de broncodilatação	36
Tabela 5. Abordagem dos sintomas nos atletas que competem em ambientes com fraca qualidade do ar	49
Tabela 6. Estratégias para reduzir o impacto dos poluentes ambientais a nível da prevalência de BIE nos atletas	51
Tabela 7. Prevenção secundária com o exercício	54

Índice de esquemas

Esquema 1. Algoritmo de diagnóstico da BIE	34
---	----

Índice de Abreviaturas

15 HETE	Ácido 12-hidroxi-eicosatetraenóico. Metabolito resultante da ação da 5-lipoxigenase no ácido araquidónico
AA	Ácido araquidónico
AIFA	Associação Internacional das Federações de Atletismo
AIE	Asma Induzida pelo Esforço
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
ARLT	Antagonista dos recetores dos leucotrienos
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AUT	Autorização de Utilização Terapêutica
BIE	Broncoconstrição Induzida pelo Esforço
Ca ²⁺	Ião Cálcio
CC16	Proteína das células da Clara do pulmão
CI	Corticóide inalado
Cl ⁻	Ião Cloro
CO ₂	Dióxido de Carbono
DCV	Disfunção das cordas vocais
DHA	Ácido docosa-hexaenóico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EPA	Ácido ecosapentanóico
EPO	Eritropoietina
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FCM	Frequência cardíaca máxima
FEV ₁	Volume Expiratório Máximo no 1º segundo (<i>Forced Expiratory Volume</i>)

FDA	<i>Food and drug administration</i>
FVC	Capacidade pulmonar forçada
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HRB	Hiperreatividade brônquica
HRVA	Hiperreatividade das vias aéreas
IOC	Comité Olímpico Internacional (<i>International Olympic Committee</i>)
IOC-MC	Comissão Médica do Comité Olímpico Internacional (<i>IOC-Medical Commission</i>)
IP3	Fosfatidil inositol trifosfato
LABA	β_2 -agonista de longa ação (Long acting β_2 -agonist)
LP	Líquido periciliar
LT (E ₄ , C ₄ , D ₄)	Cisteiníl-leucotrienos
LSVA	Líquido da superfície das vias aéreas
M ₃	Recetores Muscarínicos tipo 3
MCSA	Agentes estabilizadores da membrana dos mastócitos
MVP	Permeabilidade microvascular
N ₂	Azoto
N ₃ -PUFA	Ómega 3
N ₆ -PUFA	Ómega 6
NCl ₃	Tricloreto de azoto
NO _x	Óxidos de azoto
Na ⁺	Ião Sódio
O ₂	Oxigénio
O ₃	Ozono
OLIE	Obstrução Laríngea induzida pelo Esforço

OMS	Organização Mundial de Saúde
PC ₂₀	Concentração de provocação que provoca uma redução do FEV ₁ ≥ 20% do basal
PED	<i>Performance enhancing drugs</i>
PEF	Pico do fluxo expiratório (<i>Peak expiratory flow</i>)
PD ₂₀	Dose de provocação que provoca uma redução do FEV ₁ ≥ 20% do basal
PG (E ₂ ,D ₂)	Prostaglandinas
PM	Matéria Particulada
PMN	Polimorfonucleares
SABA	β ₂ -agonista de curta ação (short acting β ₂ -agonist)
UCI	União Ciclística Internacional
VO ₂	Consumo de oxigénio
VVM	Ventilação Voluntária Máxima
WADA	Agência Anti-Doping Internacional (<i>World Anti-Doping Agency</i>)

1. Introdução

A Asma Induzida pelo Esforço (AIE) é altamente prevalente nos atletas de alta competição. Tal como a asma, a AIE está associada a um aumento da morbidade, e nos atletas pode mesmo prejudicar o desempenho desportivo. A Broncoconstrição Induzida pelo Exercício (BIE) assemelha-se à AIE, mas engloba também os atletas não asmáticos. No entanto, pelo fato da patogénese não estar totalmente elucidada, as abordagens diagnósticas e terapêuticas ainda não estão totalmente definidas (1, 2).

O crescente número de notificações associadas ao aumento tanto da prevalência como da capacidade de diagnóstico da AIE/BIE levou a que as organizações anti-*doping* apresentassem restrições quanto ao uso de alguns fármacos eficazes (ex: β_2 -agonistas) nas competições. As restrições também foram desenvolvidas para controlar a administração abusiva de algumas substâncias possivelmente ergogénicas. Esta revisão de literatura tem como objectivo descrever o impacto que a AIE/BIE tem no desempenho do atleta, as abordagens diagnósticas e terapêuticas atualmente utilizadas e as implicações na regulamentação anti-*doping* que advém do uso de certos fármacos incluídos na “Lista Proibida”.

Para esta revisão, os estudos foram extraídos de uma pesquisa realizada através da PUBmed. As palavras-chave seleccionadas incluem as seguintes, individualmente ou em combinação: “*elite athletes*”, “*Exercise induced Asthma*”, “*Exercise induced Bronchoconstriction*”, “*beta agonists*”, “*sports*”, “*doping*”, “*treatment*” & “*diagnosis*”. A pesquisa restringiu-se à língua inglesa, abrangendo essencialmente estudos de 2000 a 2014. Por fim, 72 artigos considerados relevantes foram usados como referências nesta revisão.

2. Definição

Os sintomas respiratórios relacionados com o desporto são cada vez mais prevalentes em atletas de alta competição. Enquanto em alguns indivíduos pode ser um fenómeno “fisiológico”, nos outros pode ser indício de uma patologia cardio-respiratória oculta, particularmente a asma.

Nos anos 60, a “Asma Induzida pelo Esforço” (AIE) era o termo usado para explicar o quadro de dificuldade respiratória que surgia nos atletas asmáticos após um exercício intenso.

Recentemente, vários investigadores constataram que alguns atletas de alta competição podem manifestar uma sintomatologia semelhante, independentemente de terem asma. A essa atribuiu-se um novo termo - “Broncoconstrição Induzida pelo Esforço” (BIE) – que apesar de partilhar as mesmas manifestações clínicas da AIE, não se restringe à população com asma. O fato de o exercício não induzir uma crise de asma no asmático, mas ser antes um agente desencadeador de broncoconstrição, também ajudou a promover o uso deste novo termo (3).

Como referido, a AIE engloba estritamente os indivíduos com asma previamente diagnosticada que experienciam fenómenos de broncoconstrição quando sujeitos a um esforço físico, fenómeno este que é reversível quando administrado um β_2 -agonista.

A BIE, por sua vez, corresponde à mesma apresentação clínica da AIE observada também nos atletas não asmáticos (4-8). Na prática, caracteriza-se pelo aparecimento de sintomatologia respiratória associada a uma redução da função pulmonar significativa observada no indivíduo, independentemente de ter asma, após um exercício intenso. Este último termo é atualmente muito usado, pois parece refletir melhor a fisiopatologia por detrás deste mecanismo, porque abrange uma maior população.

A resposta broncoconstritiva patológica a um dado estímulo, que frequentemente se observa nos indivíduos asmáticos, é definida como Hiperreatividade das Vias Aéreas (HRVA) ou Hiperreatividade Brônquica (HRB), e em termos clínicos correspondem à resposta positiva num teste de provocação brônquica indirecto (Ex: exercício, hiperpneia eucápnica ventilatória, aerossóis hiperosmolares) ou directo (Ex: teste de provocação com metacolina) (5, 6, 9).

Por último importa realçar o significado da definição “Atletas de Elite”: estes representam o grupo de atletas altamente competitivos, que treinam e competem constantemente num nível elevado (Ex: Jogos Olímpicos e desportos de *endurance*) (7).

3. Fisiopatologia

Durante o exercício intenso, parte da ventilação é desviada para a cavidade bucal, obrigando a um recrutamento dos segmentos respiratórios inferiores para o processo de aquecimento e humidificação do ar (condicionamento do ar). Quanto menor a temperatura e humidade do ar inspirado e quanto maior a taxa de ventilação/hiperpneia durante o esforço, maior será o recrutamento das pequenas vias aéreas para o condicionamento do ar. Apesar da fisiopatologia da BIE não estar completamente esclarecida, existem teorias que tentam explicar os mecanismos subjacentes.

- **Teoria Osmótica**

Suspeita-se que a BIE possa surgir como resposta à libertação de mediadores inflamatórios pelas células desidratadas do epitélio respiratório. Este fenómeno ocorre após o exercício intenso, graças a um aumento significativo da taxa de ventilação

(hiperpneia), em condições ambientais adversas (ar frio, poluição atmosférica, matéria particulada, pólen, entre outros) (10, 11).

A desidratação das vias aéreas provoca uma série de movimentos osmóticos das células epiteliais para o líquido da superfície das vias aéreas (LSVA) ou líquido periciliar (LP) (a osmolaridade no LP pode ultrapassar os 900mOsm, suficiente para provocar broncoconstrição). Contudo, esses movimentos não são suficientemente rápidos para repor a homeostasia do LP. Este desequilíbrio pode ser observado após a inspiração de ar seco durante 6 a 8 minutos (10). O gradiente osmótico que se forma altera as concentrações de íons Cl^- e Na^+ entre as células epiteliais e o LP. A reposição da água só é então possível após o restabelecimento do equilíbrio iônico.

O uso de substâncias hiperosmolares provoca a libertação de mediadores pelas células inflamatórias (Prostaglandinas D_2 (PGD_2), leucotrieno E_4 (LTE_4) e histamina) localizadas na vizinhança das vias aéreas, bem como das células epiteliais (PGE_2 e 15-HETE) [Koskela *et al.*, 2000 (12) cit. por Anderson SD & Kippelen P, 2008 (10)]. Este mecanismo pode simular o que sucede nas células epiteliais quando a pressão osmótica intracelular aumenta. As alterações da osmolaridade celular desencadeiam uma resposta interna, elevando as concentrações de cálcio (Ca^{2+}) e fosfatidil inositol trifosfato (IP_3) intracelulares que iniciam posteriormente a cascata de sinalização que culmina na libertação de mediadores por parte das células epiteliais e inflamatórias na tentativa de restaurar o processo. Contudo, algumas destas substâncias ($\text{PG}'\text{s}$, LTC_4 , LTD_4 , e LTE_4) estimulam a contração do músculo liso da árvore respiratória, causando broncoconstrição. De todas as moléculas envolvidas na inflamação, os leucotrienos parecem ser os mediadores pró-inflamatórios mais importantes na gênese

da BIE na população asmática (13). A histamina e outros mediadores também aumentam a permeabilidade microvascular, causando exsudação de plasma e edema.

Os nervos localizados entre as células epiteliais são também sensíveis ao aumento da osmolaridade, e nestas condições, respondem com libertação de neuropéptidos. Os neuropéptidos libertados induzem o aumento de permeabilidade microvascular (MVP). No entanto suspeita-se que seja um mecanismo protector, atuando como resposta face às alterações osmóticas que ocorrem no LP durante o exercício (14). A exsudação de plasma, intermitente, mas mantida ao longo de anos, parece modificar as propriedades contráteis no músculo liso brônquico, o que pode explicar a razão do desenvolvimento tardio da hipersensibilidade brônquica em alguns atletas de elite, particularmente os de deportes de inverno (10).

- **Teoria térmica**

A teoria térmica propõe que a temperatura do ar inspirado é o principal agente causal da BIE. Contudo, os dados são controversos, uma vez que algumas investigações demonstraram que os episódios severos de broncoconstrição induzida pelo esforço podiam ocorrer independentemente da temperatura do ar inalado durante o treino, enquanto noutras, a temperatura teve um peso importante (6, 10).

O decréscimo da temperatura devido à inspiração de elevados volumes de ar frio induz o recrutamento das vias aéreas de pequeno calibre para o condicionamento do ar, as quais se tornam mais suscetíveis. Os nervos sensoriais situados junto à superfície respiratória são estimulados pelo *stress* físico a que são sujeitos, causando a vasoconstrição reflexa da vasculatura brônquica (10). Segue-se um fenómeno de

hiperémia reativa e reaquecimento da vasculatura brônquica com consequente edema das vias aéreas e exsudação de plasma.

- **Outras teorias**

Outras teorias têm sido apresentadas, contudo são orientadas para grupos específicos de atletas, como a teoria dos compostos clorados da piscina para os nadadores de competição [Goodman M, Hays S, 2008 (15) & Bernard, 2008 (16) cit. por Carver TW, 2009 (1)].

Apesar de tudo, não existe ainda um mecanismo definitivo que permita compreender melhor o que acontece nos atletas com BIE. É provável que este fenômeno possa envolver um espectro amplo de mecanismos fisiopatológicos que culminam em broncoconstrição.

Tomando o caso de dois grupos de atletas que praticam desportos em épocas distintas, verifica-se uma diferença relativamente à fisiopatologia da BIE. Os atletas de Inverno (sujeitos ao ar frio e seco) apresentam uma elevada prevalência de resposta positiva às provas diretas de provocação brônquica usadas no diagnóstico de EIB (Ex: metacolina), mas baixa prevalência nos testes indiretos (ex: hiperpneia eucápnica ventilatória (HEV)). Pelo contrário, os atletas de verão evidenciam resultados diferentes, assemelhando-se à população asmática (a prevalência de atopia, rinite e os níveis de IgE sérica também são superiores neste grupo) (9, 10).

Estes resultados sugerem mecanismos fisiopatológicos, fatores desencadeantes e tratamentos distintos. Nos atletas de inverno mais suscetíveis, a exposição contínua das vias aéreas ao ar frio desencadeia fenômenos de broncoconstrição, como explicado pelas teorias hiperosmolares. Na população de atletas de verão observa-se, pelo

contrário, que os fenómenos de BIE estão positivamente relacionados com a atopia e eosinofilia na expetoração.

Por outro lado, verificou-se também que o tratamento com corticóides inalados no grupo dos atletas de inverno foi ineficaz, ao contrário do observado no grupo dos atletas de verão e asmáticos (17).

Os estudos sugerem fisiopatologias distintas entre a população asmática e não asmática. Parece que os indivíduos não asmáticos com BIE apresentam uma correlação positiva com as alterações climatéricas (aumento da prevalência com descida da temperatura e/ou humidade), fato não observado nos asmáticos com BIE (3). Os atletas com BIE apresentam uma predominância de polimorfonucleares (PMN) ou inflamação do tipo Misto (PMN's e eosinófilos) na colheita de expetoração, enquanto os indivíduos com AIE apresentam uma inflamação francamente eosinofílica [Weiler *et al.*, 2007 (4) cit. por Park *et al.*, 2014 (3)].

Estes dados permitem explicar a alta prevalência de BIE nos atletas de Inverno, mesmo apesar da maioria não ser asmática.

Nesta população de atletas a BIE pode repetir-se várias vezes durante a temporada. No entanto, ao contrário dos asmáticos, não existem dados relativos a qualquer processo de remodelação das vias aéreas, uma vez que a responsividade das vias aéreas retorna ao normal quando o atleta se retira ou está fora da época de competição (18).

Apesar da patogénese da BIE nos atletas não atópicos poder ser diferente da dos atletas com asma franca, ambas as condições refletem inflamação ativa e hiperreatividade das vias aéreas (19).

3.1. Agentes desencadeantes (*triggers*)

Existem vários agentes identificados que desencadeiam BIE/AIE. Apesar de se terem registado algumas relações significativas entre a exposição a determinadas quantidades de certos agentes e a gravidade da BIE, o papel das condições ambientais e a exposição a desencadeantes específicos permanece incerto (20).

3.1.1. Exercício físico intenso

O exercício apresenta efeitos benéficos a nível da saúde e bem-estar, e está provado que é possível obter um controlo mais eficaz da asma quando usado como coadjuvante no seu tratamento. Contudo, se a duração e a carga de treino são elevadas, o exercício pode funcionar como um potente indutor de sintomas asmáticos (21). Tal fato é observado especialmente em atletas de alto nível devido às elevadas taxas de ventilação frequentemente exigidas [Bougault *et al.*, 2009 (22) cit. por Wolfarth *et al.*, 2010 (23)].

Um estudo prospetivo, realizado durante 5 anos, que acompanhou um grupo de nadadores de elite, observou um decréscimo na incidência de BIE e inflamação das vias aéreas após a cessação da natação (18). Esta e outras investigações suportam a importante influência dos níveis de intensidade e duração do exercício no aparecimento de sintomatologia respiratória nos atletas de elite.

3.1.2. Agentes *Indoor*

Nos atletas de natação tem sido relatada uma maior prevalência de asma comparativamente a atletas de outros desportos. Esta informação parece contraditória, uma vez que os nadadores estariam protegidos contra vários agentes desencadeantes de BIE, como o ar frio, poluição ou alérgenos. Suspeitou-se, então, que os compostos de cloro (hipoclorito, gás cloro ou cianuretos de cloro) atualmente usados na desinfecção das piscinas poderiam ter algum papel

neste processo, dado que os nadadores estão expostos a volumes de compostos derivados do cloro que ultrapassam as recomendações da OMS (14). Tais compostos, quando em contacto com a água, reagem e originam substâncias irritantes como ácido haloacético e cloraminas. Estas moléculas extremamente oxidativas tendem a destruir o epitélio respiratório, como observou Bernard *et al.*(24) através da diminuição da concentração sérica da proteína das células da Clara (marcador da integridade da barreira epitelial pulmonar atualmente validado) nas crianças que frequentaram um programa de natação. Seria, então, de esperar que pudesse existir uma relação entre a natação e a incidência de asma. Helenius *et al.*(18), observaram que a asma tendia a desaparecer nos atletas que deixavam de nadar, ao contrário dos que continuavam, onde, pelo contrário, aumentava. Apesar de alguns estudos apoiarem a existência de uma correlação positiva, outros estudos negam-a (23, 25). São necessárias novas investigações para que se possa concluir a existência de algum risco no desenvolvimento de asma nos nadadores.

Os niveladores de gelo (*zambonis*) são usados na preparação do gelo das pistas de gelo *indoor*. Muitos dos que são utilizados, são movidos a combustíveis fósseis. Assim sendo, uma certa quantidade de poluentes derivados da combustão, são libertados no ar, acumulando-se dentro do pavilhão. Rundell(26), após registar um aumento da incidência de sintomas de asma nas jogadoras de hóquei em gelo, onde a concentração de matéria particulada (PM) era cerca de 20 vezes superior ao observado nas pistas exteriores, ou nas pistas niveladas com *zambonis* elétricos, realizou um estudo prospetivo, envolvendo uma amostra de jogadoras de hóquei em gelo e de esquiadoras nórdicas, em que examinou a influência da exposição à PM no estado da função pulmonar durante 4 épocas. Houve um decréscimo da função pulmonar nas primeiras, enquanto que nas esquiadoras nórdicas não se registou nenhuma alteração ao longo do estudo. Com estes resultados concluiu-se que a emissão de PM causada pelos *zambonis*

nas pistas de gelo pode estar relacionada com a elevada prevalência de sintomas de asma e BIE nestes grupos de atletas.

3.1.3. Agentes *Outdoor*

Pensa-se que determinados agentes, como os alergénios, a humidade, temperatura e qualidade do ar, possam estar associados a um incremento da prevalência de AIE/BIE nos atletas de elite:

- **História de Atopia**

A Atopia é considerada um fator de risco *major* para asma. Estima-se que o risco de desenvolver asma aumenta cerca de 25 vezes nos atletas atópicos em regime anaeróbio, para cerca de 75 vezes quando em regime aeróbio, comparativamente aos atletas saudáveis (5). Na população atópica, incluindo os atletas de alta competição, a prevalência de BIE é superior à população saudável. Os fenómenos atópicos são mais observados nos desportos de verão, entre os quais o ciclismo e corrida, provavelmente devido à maior exposição a alergénios aerossolizados (pólenes) (5).

Graças à relação existente entre a incidência de atopia e a prevalência dos fenómenos de BIE, esta é considerada um fator de risco para a AIE. É importante ter em conta que cerca de 80% da população asmática é atópica, pelo que a realização de testes cutâneos pode ter um papel importante no diagnóstico e tratamento dos atletas.

- **Condições ambientais**

A prática de exercício em ambientes poluídos pode ter efeitos agudos e crónicos nas vias aéreas e no sistema cardiovascular. A qualidade do ar tem particular interesse nos atletas de alto nível, devido às elevadas taxas de ventilação que os indivíduos atingem

e mantêm durante o treino, o que se traduz numa maior acumulação de PM nos pulmões e em maiores volumes de O₃ e NO_x inalados, aumentando o risco de lesão do epitélio respiratório (21, 27).

O ozono troposférico e outros poluentes perigosos (PM_{2,5µm}, NO_x, SO₂) contidos no ar atmosférico são considerados fatores de risco de BIE, uma vez que podem atuar como fatores desencadeantes ou como adjuvantes, particularmente nos maratonistas e ciclistas, que treinam frequentemente na estrada (3, 9, 28). As partículas ultrafinas (PM, partículas de diâmetro <10nm) são geradas pelos motores de combustão e, contrariamente às partículas de maiores dimensões, depositam-se facilmente nas vias aéreas terminais, sendo altamente oxidativas e indutoras de inflamação pulmonar.

Hoje em dia, muitos dos locais urbanos registam frequentemente níveis perigosos destes poluentes. É possível que exista uma relação dose-dependente entre a concentração de poluentes no ar e o aumento da frequência dos sintomas de asma, HRVA e exacerbações da asma (21, 25, 26, 29-31).

Rundell *et al.*(32), após um estudo no qual uma amostra de atletas de Inverno foi analisada tendo como base a deteção de BIE usando dois métodos (corrida livre ou exercício de provocação desporto-específico e teste de provocação pelo exercício em laboratório a 21°C e 60% humidade), detetou maior sensibilidade nos testes de campo, nos quais o ar inspirado era seco e frio. Na revisão de Rundell KW & Slee JB(33) a maioria dos estudos revistos referem que a alteração da concentração de água no ar inspirado representa um dos estímulos primários mais comuns na promoção deste fenómeno em atletas, principalmente nos que praticam desportos de inverno.

3.1.4. Outros fatores associados ao aumento da prevalência de BIE/AIE

- **História familiar de asma**

Tem sido identificado um aumento da prevalência de BIE nos familiares de primeiro grau de indivíduos asmáticos, que varia entre 25-32% (25). Além disso, a severidade da asma é proporcional ao aumento da frequência de episódios de broncoconstrição durante o esforço.

- **Infeções respiratórias**

Apesar de ainda não existirem dados suficientes que confirmem a sua influência no aparecimento da BIE, pensa-se que possam ter um papel importante. Na asma, a infecção das vias aéreas (preferencialmente as inferiores) é um fator desencadeante de broncoconstrição comprovado. Além disso, constatou-se que as infeções respiratórias aumentam transitoriamente a reatividade brônquica nos atletas durante o exercício, quando comparados à população geral (23).

- **Local de Residência**

Um estudo realizado em cerca de 15000 crianças na Bélgica, no qual se usou um teste de provocação pelo exercício (corrida livre durante 6 minutos), obteve-se uma maior taxa de positividade nas raparigas em comparação com os rapazes (8,5% vs 6,4% respetivamente), e em crianças que vivem em zonas urbanas comparativamente com as que vivem em ambientes rurais (8,9% vs 7,0% respetivamente) (34). Apesar de nas zonas urbanas a concentração de ar poluído ser superior às rurais, não se sabe se a poluição é o fator que contribui para as diferenças estatísticas observadas.

- **Outros**

A rinite alérgica e o eczema, por estarem frequentemente associados a fenómenos de atopia e à incidência de asma, são também considerados fatores de risco para o desenvolvimento de AIE/BIE.

4. Epidemiologia

A AIE/BIE têm vindo a aumentar gradualmente nos últimos 30 anos, e atualmente são os fenómenos mais prevalentes nos atletas de elite. Devido à constante dificuldade na diferenciação da AIE com a BIE e das inconsistências dos métodos de diagnóstico, tem sido difícil realizar um levantamento estatístico seguro da frequência destes fenómenos na população desportiva.

Estima-se que a prevalência de BIE nos atletas seja superior à da população em geral (19, 23, 35). Têm sido registados valores entre 3 a 50% superiores principalmente em ciclistas, maratonistas, nadadores de competição, remadores e esquiadores de fundo (5, 35, 36). O ligeiro predomínio que se tem observado no sexo feminino pode ser devido a patologias distintas da BIE, como é o caso da disfunção das cordas vocais (DCV) (25).

Estima-se que atualmente cerca de 40 a 90% dos asmáticos sofram episódios de BIE ao contrário da população em geral (20%) (3, 4, 7, 19, 25, 27, 35, 37).

A severidade da AIE parece estar relacionada com a falta de controlo da asma. O programa de Prevenção e Educação Nacional da Asma nos Estados Unidos admite já que esta condição é um marcador de fraco controlo da asma.

A prevalência de atletas de elite com história de rinite alérgica ultrapassa os 30% (alcançando os 74% nos nadadores) e cerca de 41% destes apresentam episódios de broncoconstrição após o exercício (6, 9, 38). Apesar disso, a prevalência da asma tem sido superior nos desportos de inverno (23). Os dados retirados podem não ser suficientemente representativos, uma vez que os testes, os métodos de rastreio, os critérios, as condições de treino e ambientais, a intensidade, a duração e nível máximo do exercício bem como o tipo de desporto e a população rastreada, variam consoante os estudos (4, 7, 21, 25, 35).

4.1. Classes mais afetadas pela AIE

A elevada prevalência da asma, da BIE e da AIE, tem um peso significativo nos atletas de alta competição, devido à interferência na performance e qualidade de vida. Os desportos de inverno (em particular os esquiadores de fundo), natação e outros desportos de *endurance* parecem ser as atividades que acarretam um maior risco para o desenvolvimento de sintomas respiratórios (2, 6, 8, 18, 23, 39, 40). Dos dados recolhidos sobre o uso de β_2 -agonistas durante os Jogos Olímpicos de Atlanta (1996), Sydney (2000) e Atenas (2004), registou-se um predomínio nos ciclistas (15,3%), sendo seguidos pelos nadadores (11,3%) e pentatletas (10,1%) (6).

Nos praticantes de natação, o número de horas dispendidas na piscina (duração do contacto com cloraminas) parece contribuir para a elevada prevalência de HRVA, razão pela qual os β_2 -agonistas poderão ser necessários para restaurar a função pulmonar normal (41).

4.2. Sazonalidade da AIE

Cerca de 20 a 30% dos patinadores no gelo sofrem de BIE, cuja causa tem sido atribuída à inalação de ar frio e seco, e dos poluentes gerados pelos *zambonis*. Em 30 a 50% dos

esquiadores nórdicos com BIE, a inalação crónica de ar frio e seco durante a época competitiva é o principal agente envolvido. Em cerca de 15% dos maratonistas, os episódios de BIE associam-se fortemente com a atopia, a alergia e a asma. Nos nadadores a prevalência também é relativamente elevada (11 a 29%), possivelmente devido à irritação das vias aéreas causada pelos compostos clorados que se formam à superfície das piscinas (33).

A HRVA e a asma são as duas condições crónicas mais comuns (7 a 8%) nos Jogos Olímpicos de verão e inverno.(9) No entanto, a incidência oscila consoante o desporto. Isto deve-se provavelmente a vários fatores, como a duração e intensidade do exercício e as condições ambientais a que os atletas estão sujeitos durante a prática desportiva. Os desportos de *endurance* têm sido os mais afetados, talvez devido à manutenção prolongada de altas taxas de ventilação. O fato da prevalência de BIE/AIE registada nos esquiadores de fundo ser superior aos seus companheiros do esqui alpino e saltos de esqui (15% vs 4%, respetivamente) que também treinam nas mesmas condições ambientais, apoia a importância do papel da hiperventilação (5).

Um outro exemplo consiste na broncoconstrição induzida pela matéria particulada, presente nos patinadores no gelo, que se relaciona com a produção de leucotrienos (42). Suspeita-se que as espécies reativas de oxigénio, originadas pela combustão de combustíveis fósseis pelos *zambonis*, ao entrarem em contacto com o epitélio respiratório induzam a expressão da 5-lipoxigenase.

5. Diagnóstico da AIE/BIE

Apesar das fisiopatologias poderem ser diferentes, sabe-se que a BIE partilha riscos similares à asma e à AIE no atleta de elite, entre os quais a morte. Contudo, as implicações na saúde dos atletas e a evolução da história natural quando não tratada continuam desconhecidas. Pelas razões descritas acima, no diagnóstico, o termo BIE será usado em detrimento de AIE.

A avaliação clínica do atleta pretende focar-se nas manifestações que suportam o diagnóstico de BIE, mas sem descurar os diagnósticos alternativos (Ex: patologia cardio-respiratória).

Apesar dos sintomas respiratórios induzidos pelo esforço serem fracos indicadores de broncoconstrição, não carecem de importância, uma vez que uma grande percentagem de atletas reporta sintomas com origem nas vias aéreas, entre os quais a dispneia (presente em cerca de 50% dos atletas de inverno) (33, 34, 37, 38, 42). Por esta razão, o primeiro passo consiste na colheita de uma história clínica completa.

Hoje em dia, existem vários procedimentos implementados para diagnosticar BIE/AIE adaptados às regulamentações anti-*doping* do Comité Olímpico Internacional (IOC) e da Agência Anti-*Doping* Internacional (WADA). A estratégia diagnóstica aqui apresentada é aceite por ambas as organizações de controlo anti-*doping* (tabela 1).

Tabela 1. Estratégia para o diagnóstico de BIE/AIE no atleta [Adaptado de (6)].

Passos*	Procedimento	Observações
1	História clínica	Focar-se nos sintomas respiratórios causados por obstrução brônquica.
2	Exame físico	
3	Determinação da função pulmonar (espirometria) e teste de broncodilatação com β_2 -agonista	Ter em atenção medicação atual do atleta que possa interferir com os resultados (Ex: medicação anti-asmática).
4	Testes de provocação brônquica	Devem ser executadas segundo as normas da IOC/WADA (43). Necessário pelo menos um teste positivo para diagnosticar BIE/AIE.
5	Teste de esforço máximo	Exclusão de diagnósticos diferenciais (Ex: DCV)

*É necessário uma combinação do passo 1 com o passo 2, 3 ou 4.

A. Deve iniciar-se a colheita da história, tendo em atenção:

- Os sintomas característicos de BIE, como dispneia, aumento do trabalho respiratório (adejo nasal, uso dos músculos acessórios da respiração), sibilos, tosse ou aperto torácico. O estridor/sibilos são de extrema importância, uma vez que estão presentes em várias patologias. O momento exato em que ocorrem no ciclo respiratório pode direcionar o diagnóstico. Nos atletas, devem-se procurar queixas adicionais de diminuição da *performance* ou aumento da fadiga.
- A BIE ocorre geralmente depois de um período de exercício intenso e mantém-se por alguns minutos (5-10 min), ao contrário da crise de asma (duração mais prolongada).
- Se os sintomas respiratórios forem predominantemente inspiratórios deve-se suspeitar de obstrução laríngea induzida pelo exercício (OLIE). A visualização das vias respiratórias superiores através da laringoscopia direta durante o exercício

confere o diagnóstico (20). Pode-se observar sinais de rinite alérgica associados, como o aumento das amígdalas palatinas e adenóides.

- A recuperação de um episódio é geralmente espontânea, e o FEV₁ retorna aos 95% do normal nos 30 a 90 minutos que se seguem ao término do exercício (27). Cerca de 50% dos atletas apresentam um período refratário durante o qual os sintomas respiratórios não surgem com a repetição do exercício (20). Deve-se ter atenção a outros sintomas, como a tosse que pode resultar da estimulação das fibras sensitivas das vias aéreas superiores.
- Pesquisar condições que aumentam a possibilidade de se tratar de BIE, como a história de atopia (Ex: eczema atópico), a prática de natação e de desportos de inverno (20, 23).

B. O exame físico deve investigar possíveis sinais de obstrução brônquica (nomeadamente auscultatórios).

C. Determinar a função pulmonar, usando principalmente o FEV₁ para o diagnóstico, com recurso posterior à prova de broncodilatação para pesquisar a reversibilidade das vias aéreas, caso a espirometria basal se encontre alterada.

D. Pesquisar a reatividade brônquica, através dos métodos diretos ou indiretos:

- Teste de provocação pelo exercício (no campo e/ou laboratório);
- Teste da hiperpneia eucápnica voluntária;
- Inalação de aerossóis hiperosmolares ou pó seco de manitol;
- Teste de provocação brônquica com metacolina.

O teste de provocação com histamina e o da inalação de AMP também são usados. No entanto não são aceites pela IOC para diagnosticar BIE/AIE nos atletas. Portanto, não serão referidos nesta revisão.

E. Teste de exercício máximo para exclusão de DCV induzida pelo esforço.

5.1. Rastreio mundial da BIE: Uma abordagem futura?

Uma das regras postuladas pela Comissão Médica do Comité Olímpico Internacional (IOC-MC) consiste em que todo o cuidado deve ser tomado para poder assegurar que o desporto não afete a saúde e bem-estar dos atletas. O papel da BIE na perturbação da *performance* dos atletas surge como uma das principais razões para implementação do rastreio nas competições de alto nível. Infelizmente, são escassas as evidências que apoiam esta teoria.

O que se sabe é que o estreitamento das vias respiratórias compromete a capacidade ventilatória e eficiência pulmonar. Este exemplo é observado nos atletas de inverno com BIE, em que o treino/competição num ambiente frio mostrou reduzir a capacidade de exercício (pico de consumo de oxigénio (VO_2)) [Stensrud *et al.*, 2007 (44) cit. por Hull *et al.*, 2007 (37)].

Ainda mais interessante foi a descoberta de um número significativo de nadadores com BIE assintomática (27, 37, 38, 45). Apesar da ausência de sintomas, apresenta uma fisiopatologia semelhante à asma, principalmente quando nos referimos à asma induzida pelo esforço, podendo, então, representar um risco acrescido, e portanto deve ser prevenida. Esta população específica parece ser a mais suscetível, uma vez que o diagnóstico deste fenómeno pode passar despercebido pelo fato dos atletas não reportarem queixas respiratórias causadas pelo exercício. Com estes fundamentos, a implementação de um rastreio padronizado a nível mundial pode ser uma medida de prevenção futura a considerar.

O principal objetivo do rastreio consiste na deteção do número máximo de atletas que possam sofrer de BIE, quer sejam sintomáticos ou assintomáticos. Para que possa ser implementado tem de obedecer a determinados critérios, de modo beneficiar o atleta. James Hull *et al.*(37) analisaram em 2007 as vantagens e desvantagens (tabela 2) da aplicação de um método de rastreio nesta população específica. Na avaliação desses critérios surgiram alguns obstáculos:

Tabela 2. Resumo dos critérios aplicados à BIE como política de rastreio [Adaptado de (37)]

Objetivos	Crítérios de rastreio	BIE
Condição	Conhecida, importante e bem definida.	Literatura significativa. Contudo existe debate na aplicação dos critérios definitivos.
Prevalência	Razoavelmente bem descrita.	Diferenças consideráveis entre estudos. Dificuldades potenciais na interpretação e aplicação dos diversos testes.
Diagnóstico	Valores de <i>cut-off</i> significativos, válidos, reprodutíveis e seguros.	Debate acerca dos valores dos <i>cut-offs</i> nos diferentes testes. A IOC dá mais relevância aos atletas de elite. Atual debate entre testes de provocação no campo vs laboratório. O teste da HEV é um dos métodos válidos e confiáveis, mas é caro e não está disponível mundialmente.
Políticas globais	Custo-eficaz. Facilidade de diagnóstico. Tratamento eficaz prontamente disponibilizado.	Instalações disponíveis só nas nações desenvolvidas. Desconhece-se o custo-efetividade. Tratamento óptimo debatido. Efeitos potenciais negativos do tratamento.

- O rastreio visa a deteção de condições médicas progressivas, com história natural bem definida, parâmetro que o termo BIE não partilha, devido às variadas teorias fisiopatológicas apresentadas e pelo fato da evolução da história natural ainda não estar completamente esclarecida no atleta. Isto porque existem limites ténues entre a distinção de BIE com a asma, AIE e HRB. Este fenómeno pode ainda separar-se em dois componentes, cada um com diferentes implicações diagnósticas: o primeiro relaciona-se com o efeito da libertação de mediadores a nível da contração do músculo liso brônquico; o segundo aplica-se ao fato da BIE poder resultar de uma amplificação do edema das vias aéreas.

- Existem outros fatores que podem influenciar a HRVA, como as infecções respiratórias, exposição a alérgenos e fatores ambientais (poluição, cloro, temperatura e humidade do ar).
- O uso de um único teste de diagnóstico pode ser insuficiente para o rastreio de BIE nos atletas de elite. Isto acontece porque existe um grande debate sobre qual a variável que deve ser favorecida nos métodos de rastreio (especificidade vs sensibilidade). Vários investigadores referem que para aumentar a precisão de diagnóstico os critérios devem incorporar um grupo de controlo “não-asmático” de indivíduos saudáveis com capacidades físicas similares (32, 37). Como ainda não há unanimidade, a IOC estabeleceu determinados limites para os vários testes aceites, que têm vindo a ser aplicados nos Jogos Olímpicos (tabela 3).

Tabela 3. Testes de diagnóstico de BIE atualmente permitidos pela IOC [Adaptado de (43)]

Tipo de protocolo	Protocolo	Crítérios
<i>Teste de broncodilatação</i>	Determinar o FEV ₁ antes e depois da inalação do β ₂ -agonista permitido	↑ ≥ 12% do FEV ₁ repouso e excede os 200ml
<i>Teste de provocação brônquica</i>	HEV (inalação de ar frio ≥ 6 min)*	↓ ≥ 10% do FEV ₁ nos 30 min que se seguem ao teste.‡
	Teste de provocação pelo exercício no laboratório/campo (>85% da FCMáx ≥ 4min)*	
	Aerossol hipertónico (22,5ml de solução salina a 4,5%) [®]	↓ ≥ 15% do FEV ₁
	Teste da Metacolina (inalação de uma solução de 4mg/ml – PC ₂₀)	↓ ≥ 20% do FEV ₁ ^{™/∞}

- *Registrar a FEV₁ pelo menos 3 minutos após o término da prova, de modo a excluir a fadiga muscular respiratória após o teste.
- ‡A redução do FEV₁ mantida pelo menos 5 minutos é consistente com BIE.
- [®]Pode-se usar uma substância salina nas porções definidas na tabela ou 635mg de pó seco de manitol.
- [™]O teste é positivo se uma concentração de ≤400µg/2µmol (dose cumulativa) ou de 200µg/1µmol (dose não cumulativa), ou se o PC₂₀ ≤ 4mg/ml causar um decréscimo da FEV₁ ≥ 20%. Válido para indivíduos que não tomam CI's ou que iniciaram há menos de 1 mês.
- [∞] O teste é positivo se uma concentração de ≤1600µg/8µmol (dose cumulativa) ou de 800µg/4µmol (dose não cumulativa), ou se o PC₂₀ ≤ 16mg/ml causar um decréscimo da FEV₁ ≥ 20%. Só é válidos para indivíduos que tomam CI's há pelo menos 1 mês.

- Independentemente da existência de testes diagnósticos altamente específicos e sensíveis, a prevalência pode influenciar a verdadeira utilidade destes métodos. Este fator pode constituir um entrave, uma vez que ainda se observam grandes flutuações da prevalência quer na população desportiva em geral, quer nos subgrupos desportivos (desportos praticados e época).
- Repercussões financeiras resultantes da necessidade da implementação de vários testes para o diagnóstico de BIE e de eventuais erros diagnósticos.

A IOC defende atualmente uma abordagem altamente sensível, isto é, prefere os testes com elevada sensibilidade, podendo assim diminuir os falsos negativos, ou seja, reduzir o número de indivíduos com BIE não diagnosticados. Infelizmente, os pontos de corte (*cut-offs*) pré-estabelecidos, bem como as metodologias implementadas nos diferentes testes, como observado no teste de provocação brônquica com metacolina e o teste de hiperpenia eucápnica ventilatória, podem alterar a prevalência da BIE nos atletas de alta competição entre diferentes estudos. Por isso, é necessário o estabelecimento de métodos e *cut-offs* padronizados para que a comparação entre as novas pesquisas seja fiável.

De fato, o aparecimento de novas evidências de que os β_2 -agonistas e corticóides inalados não aumentam a performance nos atletas saudáveis e de que o único efeito possivelmente benéfico se encontra limitado à população asmática, favorecem esta abordagem altamente sensível. Contudo, atletas saudáveis podem ser incorretamente diagnosticados e tratados desnecessariamente. O tratamento, além de poder alterar os seus desempenhos físicos, pode também sujeitá-los aos efeitos adversos da medicação e importar custos adicionais da própria medicação e da subsequente monitorização.

Logo, conclui-se que é necessário mais investigações antes da decisão da implementação mundial do rastreio da BIE nos atletas de elite. Alguns aspetos devem ser mais aprofundados,

como é o caso da interpretação dos resultados dos testes de provocação, qual o teste e o procedimento mais eficaz que deverá ser comumente adotado por todas as instituições que pretendam diagnosticar esta condição, qual/quais o(s) *cut-off(s)* que melhor selecionarão a população alvo, quais as medidas que devem ser mundialmente aceites (actualmente é o Volume Expiratório Máximo no 1º segundo (FEV₁), qual o cálculo do custo-efetividade e quais os potenciais efeitos adversos do diagnóstico incorreto.

5.2. Investigação da BIE

O início da suspeita de BIE advém de uma história clínica apropriada. A asma clássica distingue-se da asma nos atletas de elite principalmente no que toca à HRVA aos agentes inalados e à variação diária do fluxo expiratório máximo, ao contrário dos sintomas respiratórios que são em tudo semelhantes. Por este motivo, a recolha sintomática não é suficientemente precisa no diagnóstico da BIE (8, 20, 27, 37). Por exemplo, nos atletas de inverno, apesar dos sintomas respiratórios induzidos pelo esforço, particularmente a tosse, serem extremamente prevalentes (aproximadamente 70%), a percentagem de atletas sintomáticos diagnosticados através dos testes de provocação brônquica é semelhante à população em geral (45). Além disso, existem também atletas assintomáticos que apresentam evidências objetivas de BIE. Estes achados podem dever-se em parte à precisão dos métodos diagnósticos, à perceção incorreta da broncoconstrição e à génese dos sintomas que surgem noutras patologias respiratórias. O diagnóstico de BIE é, então, confirmado após a comparação do exame clínico geral com os testes determinantes da função pulmonar, tais como: teste de broncodilatação (caso a espirometria em repouso registe um padrão obstrutivo) ou testes de provocação brônquica (quando a espirometria em repouso é normal, como representado no esquema 1).

Se a espirometria em repouso for compatível com um padrão obstrutivo, realiza-se o teste de broncodilatação, com o objetivo de procurar evidências de reversibilidade da obstrução. Seguindo as recomendações da Sociedade Torácica Americana (ATS) e da Sociedade Respiratória Europeia (ERS), o teste é positivo se se registar um aumento de 200ml e uma recuperação do FEV₁ superior a 12% (27, 46). Se for negativo ou se a espirometria inicial não apresentar alterações, está indicado a execução dos testes de provocação brônquica.

Os métodos usados na investigação e quantificação da severidade da broncoconstrição induzida pelo esforço promovidos pela ATS são as medições da função pulmonar após um exercício específico (de preferência no campo por ser mais sensível) e o teste da hiperpneia eucápnica voluntária (27).

A função pulmonar é determinada com o recurso à variável FEV₁, graças à sua elevada capacidade discriminativa e reprodutibilidade superior, quando comparada com o pico do fluxo expiratório (PEF) (27).

Segundo as *guidelines* da ERS/ATS, executam-se pelo menos duas manobras reprodutíveis em série do FEV₁ após o exercício de provocação. Anota-se o maior valor aceite nos intervalos 5, 10, 15 e 30 minutos após o esforço (podem ser necessários intervalos mais curtos caso se espere uma resposta severa) (27, 38). Caso se suspeite de DCV, a capacidade vital forçada (FVC) deve ser imediatamente registada no fim da prova.

Segundo a IOC, o diagnóstico de BIE é representado pela redução de pelo menos 10% do FEV₁ basal após o exercício (6, 27, 42). A descida de pelo menos 15% do FEV₁ é sugerida em alguns laboratórios uma vez que se associa a uma maior especificidade (27, 33). Contudo este último ponto de corte (*cut-off*) não é suficientemente sensível para diagnosticar AIE/BIE nos atletas de elite, quando comparado com o teste de hiperpneia eucápnica ventilatória (47). Continua a ser necessário investigar mais aprofundadamente um valor limite padrão que permita diagnosticar corretamente todos os atletas com AIE.

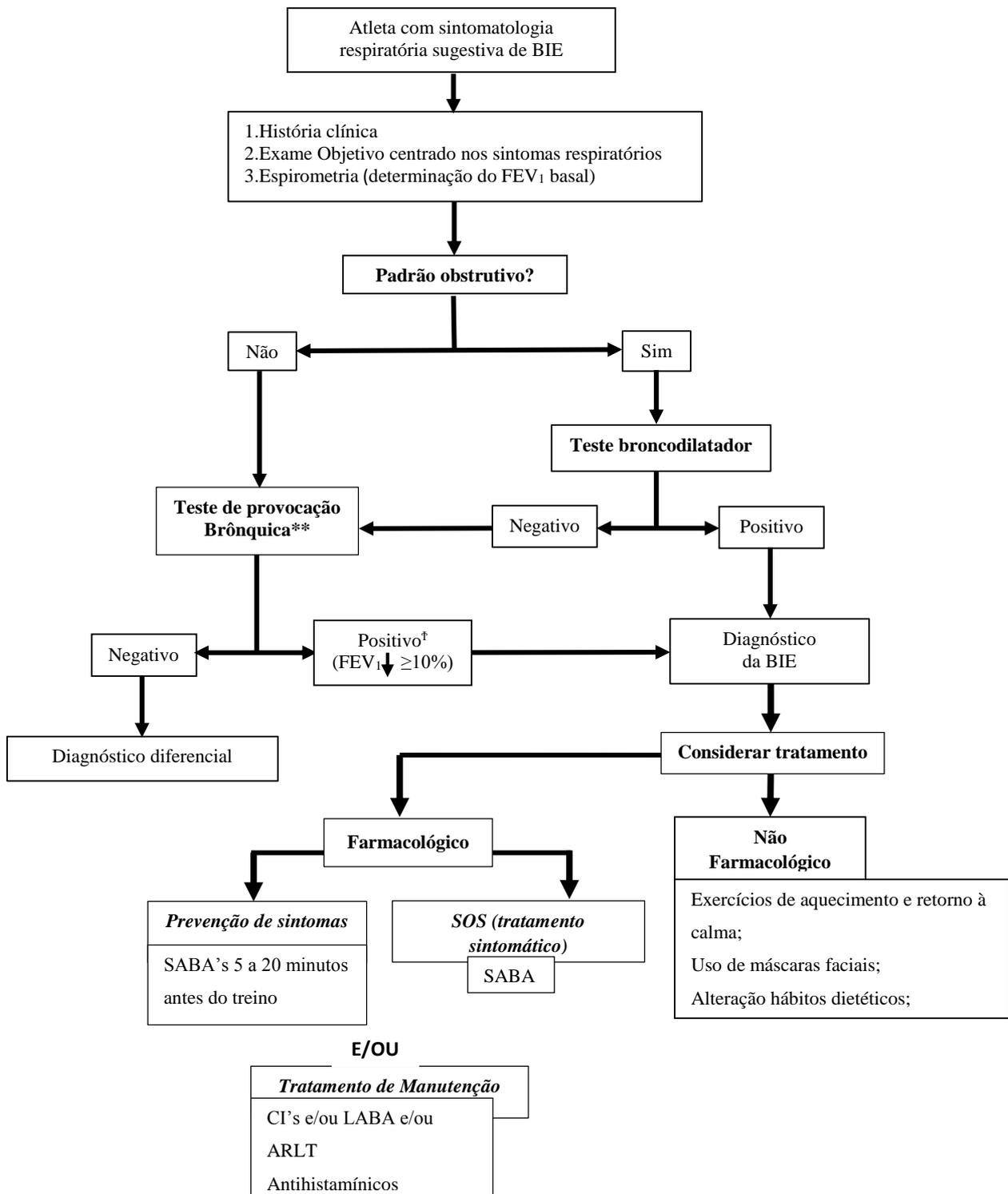
A ATS define a severidade da BIE como ligeira (se queda do $FEV_1 \geq 10\%$ e $< 25\%$), moderada (se queda do $FEV_1 \geq 25\%$ e $< 50\%$) ou severa (se queda do $FEV_1 \geq 50\%$). Nas *guidelines* mais recentes, uma redução de pelo menos 30% do FEV_1 deverá ser considerada como severa nos indivíduos medicados com corticóides inalados (27).

No teste da hiperpneia eucápnica ventilatória, a pessoa não é sujeita a nenhum esforço físico, o que torna o teste menos agressivo. Contudo tem de simular a ventilação equivalente àquela atingida durante o exercício intenso, num ambiente controlado. A descida e posterior manutenção da redução do FEV_1 abaixo de 10% do valor basal durante 5 minutos é consistente com o diagnóstico de BIE.

Atualmente este teste é considerado como o melhor método pela IOC e WADA, graças à sua elevada sensibilidade na identificação dos indivíduos com asma clinicamente reconhecida e à segurança constatada do seu uso em adultos e crianças (33, 37, 45).

Existem outros métodos aprovados pela WADA/IOC, entre os quais os testes de inalação de aerossóis hiperosmolares a uma concentração salina de 4,5% ou pó seco de manitol e os testes farmacológicos, como o de provocação com metacolina.

Esquema 1. Algoritmo de diagnóstico da BIE. [Adaptado de (20, 27)]



* O teste de broncodilatação é realizado com a administração de β_2 -agonistas (salutamol) a uma dose padrão de 400 μ g.

**O fato de alguns atletas poderem apresentar FEV₁ acima do que é considerado normal, i.e., o intervalo de valores observado em 95% da população saudável, este variar não exclui obstrução “variável” das vias aéreas. Por isso, nos atletas em que a espirometria não apresente um padrão obstrutivo, é necessário o requerimento de testes de provocação brônquica para que se possa estabelecer a presença de hiperreatividade das vias respiratórias.

† Aplicável no teste de hiperpneia eucápnica ventilatória e teste de provocação pelo exercício. Os restantes valores são disponibilizados na tabela 3.

5.3. Testes para a determinação da AIE (aprovados pela IOC/WADA)

Os testes aceitos nos Jogos Olímpicos de Pequim em 2012 para a confirmação de BIE/AIE nos atletas de elite, são o teste de broncodilatação e os testes de provocação brônquica (43). A ventilação, a frequência cardíaca e as condições do ar inspirado (como a humidade, a temperatura e a concentração de determinados gases/partículas) são algumas das variáveis usadas na identificação da BIE.

De todas, as mais relevantes são a ventilação (em vez da frequência cardíaca) e a percentagem de humidade presente no ar inalado, uma vez que são aquelas que têm demonstrado consistentemente um papel preponderante no desencadeamento de broncoconstrição induzida pelo esforço nos atletas. Devem, então, ser sempre usadas quando disponíveis nos testes de provocação brônquica (particularmente nos testes indiretos como a prova da hiperpneia eucápnica ventilatória e o teste de provocação pelo exercício).

5.3.1. Teste de broncodilatação

No atleta que apresente sintomas sugestivos de BIE, para além da avaliação clínica, é importante que realize uma espirometria em repouso. Se estiver presente um padrão do tipo obstrutivo, o próximo passo consistirá na realização da prova com broncodilatador, de acordo com as recomendações da Iniciativa Global da Asma (GINA) (20, 46).

O teste de broncodilatação consiste na realização de uma nova espirometria após inalação de um β_2 -agonista “autorizado” (ex: salbutamol). Antes do procedimento, deve ter-se atenção à suspensão provisória de algumas substâncias por períodos predefinidos, de modo a não influenciar os resultados (tabela 4). A prova é positiva quando se verifica um aumento $\geq 12\%$ e 200ml no FEV₁ (43).

Tabela 4. Substâncias suspensas antes do teste de broncodilatação [Adaptado de (38)]

Substâncias/outros	Período de suspensão antes teste
β_2 -agonistas curta duração de ação (<u>SABA's</u>)	8h
Cromoglicato de sódio	
Nedocromil de sódio	
Brometo de ipatrópio	
β_2 -agonistas longa duração de ação (<u>LABA's</u>)	2 dias
Anti-histamínicos	
Corticóides inalados (<u>CI's</u>)	No dia do teste
Antagonistas leucotrienos	4 dias
Cafeína	Não tomar na manhã do teste
Exercício intenso*	>4h antes do teste

*Qualquer tipo de exercício deve ser evitado no dia do teste. Recomendações do período de cessação de medicação e/ou uso de outras substâncias ou actividades antes da realização dos testes de provocação brônquica.

5.3.2. Testes de provocação Brônquica

Os testes de provocação brônquica são úteis na deteção de HRB e no suporte do diagnóstico de asma nos atletas de alta competição.

Existem dois tipos de testes de provocação brônquica que ajudam a confirmar o diagnóstico de BIE/AIE quando suspeitado no exame clínico geral: diretos e indiretos. Enquanto o primeiro actua nos recetores do músculo liso brônquico, os últimos refletem o grau de inflamação das vias respiratórias através da libertação de mediadores inflamatórios (leucotrienos, prostaglandinas e histamina) pelas células inflamatórias presentes.

5.3.2.1. Testes Indiretos

A. Teste de provocação pelo exercício

O tipo, a duração e a intensidade do exercício bem como a qualidade do ar inspirado (como temperatura, saturação e concentração de outras partículas) são determinantes importantes na reatividade brônquica causada pelo esforço. A determinação do tempo após o último exercício também é importante, uma vez que alguns atletas apresentam períodos refratários a outro estímulo físico até 4 horas (27).

Como referido, os dois determinantes principais da BIE são a alta taxa de ventilação mantida que é atingida durante o esforço físico (necessária uma ventilação de cerca de 17,5 a 21 vezes o FEV₁ para o teste ser considerado válido) e a humidade do ar inspirado (27). No teste padrão, o ar inspirado situa-se geralmente entre 40 a 50% de humidade relativa e entre 20°C a 25°C (6).

O protocolo ideal consiste num teste de exercício com uma duração de 8 minutos. Tem início com o rápido aumento da intensidade do esforço nos primeiros 2 a 4 minutos de modo a atingir uma elevada taxa de ventilação (27, 38). O atleta deve respirar ar seco (inferior a 5-10mg H₂O/L) com um clip no nariz enquanto corre ou pedala a uma carga que permita atingir mais de 90% da frequência cardíaca máxima prevista (usando a fórmula FCM=220-idade), ou uma ventilação de cerca de 17,5 a 21 vezes o FEV₁ basal (27, 38). É provável que nos atletas de elite possa ser necessário atingir 95% da FCM, pois registaram-se decréscimos mais significativos da FEV₁ quando comparados com 85% da FCM (25,11% vs 8,84% respetivamente) (33, 38). Este patamar deve ser mantido por mais 4 a 6 minutos. Os parâmetros previamente referidos permitem que o atleta possa atingir mais de 85% da ventilação voluntária máxima (VVM) (exceto no atleta de alta competição), que representa o volume máximo de gás que o indivíduo testado consegue inalar e exalar voluntariamente por minuto, tão rápido e profundo quanto possível.

Importa registrar durante o teste a frequência cardíaca (FC), saturação arterial de oxigénio (SO₂), por oximetria de pulso, e a ventilação por minuto.

A IOC recomenda que a FEV₁ deva ser medida pelo menos 3 minutos depois do exercício, e aceita a condição da queda de pelo menos 10% do FEV₁ como indicação plausível para o uso de β_2 -agonistas (33).

Existem algumas variáveis que podem confundir o diagnóstico da BIE e que devem ser excluídas, como o uso de medicação de prevenção da asma a curto/longo prazo, o aquecimento intenso recente ou intermitente antes da prova, o uso recente de AINE's e a exposição recente a alérgenos inalados que possam alterar a severidade da resposta ao exercício de provocação. Além disso, a baixa sensibilidade e as dificuldades técnicas do procedimento impedem-no de ser considerado um método de primeira linha [Holzer *et al.*, 2002 (48) cit. por Ansley *et al.*, 2013 (20)].

B. Inalação de aerossóis hiperosmolares a 4,5% NaCl ou pó seco de manitol

Os testes de provocação com substâncias hiperosmolares a 4,5% NaCl atuam de forma similar ao exercício, causando a desidratação das vias respiratórias e, conseqüentemente, um estímulo osmótico com libertação de mediadores inflamatórios. A espirometria é realizada a cada 60 segundos após o período de exposição. Se a redução FEV₁ for inferior a 10% do basal, duplica-se o tempo de exposição (o tempo de exposição inicial é de 30 segundos). Por outro lado, se a queda for de pelo menos 10%, repete-se o mesmo período de exposição. O teste termina quando existe ou um declínio maior ou igual a 15% do FEV₁, ou quando se administra uma dose total de 23 gramas em 15 minutos e meio a partir de um nebulizador ultrassónico de grande volume (27, 33, 38).

O pó de manitol pode ser usado em ambiente de cuidados de saúde primários, mas necessita que os médicos estejam devidamente informados quanto às medidas de

precaução e saibam desempenhar adequadamente o protocolo. Nos EUA, continua a ser interdito pela FDA, pelo que não pode ser utilizado como teste de provocação no diagnóstico de AIE nos atletas de elite. No entanto, já é permitido em algumas partes do mundo como a Austrália, Coreia e Europa, graças à eficácia e segurança que apresenta.

Este procedimento tem início com uma administração de 5mg que depois é duplicada até atingir um máximo de 160mg. A dose máxima cumulativa recomendada é de 635mg num período total de 35 minutos (33). O teste termina quando se atinge ou uma redução de pelo menos 15% do FEV₁ basal (resposta positiva), ou uma dose máxima cumulativa de 635mg, ou se existe uma queda do FEV₁ maior ou igual a 10% entre as doses administradas.

Estudos reportam que uma redução de pelo menos 15% do FEV₁ basal na resposta quer à inalação de uma solução hiperosmolar a 4,5% de NaCl, quer ao pó de manitol, é consistente com o diagnóstico de asma independentemente da presença de BIE [Anderson *et al.*, 2003 (49) cit. por Fitch *et al.*, 2008 (42)].

C. Hiperpneia eucápnica voluntária

O teste de hiperpneia possibilita o alcance de elevadas taxas de ventilação evitando o *stress* provocado pelo exercício intenso nas vias respiratórias, e também permite um maior controlo da ventilação e das condições do ar inspirado. Pensa-se que o mecanismo subjacente seja semelhante à teoria osmótica, em que a desidratação da árvore respiratória provoca o aumento da osmolaridade do LP que leva posteriormente à desgranulação de células inflamatórias.

O protocolo padrão exige a inspiração de um gás que contenha cerca de 4,5 a 5% de CO₂ (protege da hipocápnia induzida pela hiperventilação), 21% O₂, e o restante N₂ (27, 33, 50). Segundo Evans *et al.*, a temperatura do ar não afeta o grau de broncoconstrição neste

método, ao contrário do que se verifica quando se altera a humidade [Evans *et al.*, 2005 (51) cit. por Rundell KW & Slee JB, 2008 (33)]. Pelo contrário, outros estudos sugerem que a inalação de ar frio aumenta a sensibilidade do teste (6).

O objetivo estabelecido pela IOC baseia-se na inspiração de ar com as concentrações anteriores, durante 6 minutos a mais de 85% da taxa de ventilação máxima voluntária (6, 33, 38). Atualmente recomenda-se uma taxa de ventilação de aproximadamente 21 vezes o FEV₁ basal. No entanto, o ideal seria atingir uma taxa de 30 vezes o limite da FEV₁ basal (aproximadamente 85% da VVM), pois está associada a uma maior especificidade (27, 33, 50). A espirometria é usada antes do início da hiperpneia e nos 3 minutos que sucedem o teste. Tal como no teste de provocação pelo exercício, uma queda do FEV₁ ≥ 10% do basal é consistente com o diagnóstico de BIE (27, 38, 52).

5.3.2.2. Testes Diretos

A. Teste de provocação com histamina

Apesar de ser por vezes utilizado como teste para o diagnóstico da BIE, atualmente não é aceite pelas organizações anti-*doping* internacionais. Os mediadores envolvidos na fisiopatologia da dispneia induzida pelo esforço (PGD₂ e leucotrienos em particular), bem como os aerossóis hiperosmolares, são 100 a 1000 vezes mais potentes que a histamina (10). Além disso, verificou-se que uma resposta positiva ou negativa ao teste da histamina não permite confirmar ou excluir a existência de BIE (14). Devido à baixa especificidade e sensibilidade deste teste, não deve ser usado no diagnóstico de AIE.

B. Teste de provocação com metacolina

A ação da metacolina consiste na estimulação dos receptores M₃ do músculo liso brônquico, causando broncoconstrição. A IOC estabeleceu que para que o teste da provocação brônquica com metacolina seja considerado positivo deve estar presente:

1. Uma diminuição de pelo menos 20% do FEV₁ do basal com uma dose (PD₂₀ ou dose de provocação) $\leq 400\mu\text{g}/2\mu\text{moles}$ (dose cumulativa) ou $200\mu\text{g}/1\mu\text{mol}$ (dose não cumulativa), ou uma concentração (PC₂₀ ou concentração de provocação) $\leq 4\text{mg/ml}$ (pela técnica de respiração em volume corrente (*Tidal breathing*), segundo as *guidelines* da ATS de 1999) quando o indivíduo que não é tratado com corticóides ou caso os tenha iniciado há menos de 1 mês (43).
2. Nos que são tratados com corticóides inalados há pelo menos 1 mês, a prova é considerada positiva se: a PD₂₀ for $\leq 1600\mu\text{g}/8\mu\text{moles}$ (se dose cumulativa), ou $800\mu\text{g}/4\mu\text{moles}$ (se dose não cumulativa), ou uma PC₂₀ $\leq 16\text{mg/ml}$ (43).

A IOC refere ainda que uma resposta negativa deste teste não exclui AIE/BIE no atleta mas, caso se verifique, recomenda-se o uso de um teste de provocação brônquica alternativo.

Uma vez que tem havido um aumento gradual da prevalência de BIE ao longo dos anos e visto que interfere com a *performance* e a qualidade de vida do atleta, o seu diagnóstico correto é extremamente importante. Com as novas investigações, tem-se vindo a constatar que o uso de medicação anti-asmática (β_2 -agonistas principalmente) nos atletas saudáveis não está associado a um aumento do seu desempenho nas competições (exceto o salbutamol oral que parece induzir efeitos anabólicos nos atletas não asmáticos). Assim sendo, os testes de

diagnóstico de BIE que devem ser preferencialmente usados, serão aqueles que permitirão identificar um maior número de indivíduos afetados, como recomendado pela IOC.

5.4. Diagnóstico diferencial

Existem algumas condições patológicas que merecem ser mencionadas, pois frequentemente passam despercebidas e são erradamente classificadas como BIE/AIE nos atletas, sujeitando-os a tratamentos inadequados que podem agravar ainda mais o seu estado de saúde e desempenho desportivo.

I. Disfunção laríngea

A obstrução laríngea induzida pelo esforço (OLIE) envolve os movimentos paradoxais da cartilagem aritenóide induzidas pelo exercício, a laringomalácia induzida pelo exercício e disfunção das cordas vocais. De todos, a DCV parece ser a causa mais frequente de obstrução laríngea nos atletas de elite. Estima-se que cerca de 5 a 8,3% dos atletas de alta competição sejam afetados por esta condição (53). Na OLIE os sintomas (particularmente os estridores e/ou sibilos inspiratórios, descritos pelos atletas como “dificuldade da entrada do ar nos pulmões”, ao contrário do observado na BIE/AIE que inicialmente cursam com sibilos expiratórios) geralmente surgem quando se atinge o pico máximo de intensidade de um exercício e tendem a melhorar com a sua paragem (20). O estridor ocorre como consequência do encerramento paradoxal das cordas vocais/glote. A medicação anti-asmática ou o uso de outros broncodilatadores são geralmente ineficazes. Cerca de 80% dos casos de estridor inspiratório induzido pelo exercício ocorrem em atletas adolescentes femininas, e a grande maioria são erradamente diagnosticados como asma (5, 6, 53). O diagnóstico pode ser estabelecido clinicamente e confirmado através da laringoscopia por fibra-ótica (abdução dos dois terços anteriores das cordas vocais durante

a inspiração, com a manutenção de uma pequena abertura na extremidade posterior em forma de diamante), ou por espirometria no atleta sintomático (ocorre um achatamento da curva volume-fluxo respiratório).

II. Edema pulmonar induzido pela natação (EPIN)

Carateriza-se pelo aparecimento de sintomas pulmonares (mais comum a falta de ar ou tosse) associados a um padrão restritivo agudo da função pulmonar, que ocorre em nadadores durante ou imediatamente após um treino intenso. As alterações podem permanecer até uma semana após o episódio inaugural.

III. Patologia cardio-respiratória

Doenças crónicas do foro cardio-respiratório, como a Asma e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) podem assemelhar-se à BIE e alterar a performance nos atletas.

IV. Hipoxémia arterial induzida pelo exercício

Situação que ocorre em atletas de elite, devido a um desequilíbrio entre a perfusão-ventilação. Fisiologicamente, consiste no desenvolvimento das capacidades inotrópicas e cronotópicas do coração que aumentam a velocidade do fluxo sanguíneo nos capilares pulmonares. Esta adaptação, ao não ser acompanhada de igual forma por uma elevação proporcional da capacidade de difusão do oxigénio a nível alveolar, origina um quadro de hipoxémia. A hipoxémia arterial induzida pelo exercício deve ser suspeitada no atleta de alta competição que apresenta uma queda do seu desempenho quando sujeito a elevadas cargas de treino. O impacto na *performance* e capacidade aeróbica é de tal maneira significativo que mesmo pequenas alterações de altitude (cerca de 1000m), que não

influenciam a saturação de O₂ ou o VO₂ máximo na população em geral, produzem hipoxémia nos atletas de alto nível quando sujeitos a treinos de elevada intensidade (30). A oximetria tem utilidade diagnóstica nestes casos. Aproximadamente 50% dos atletas jovens masculinos e mais de 50% das atletas jovens femininas desenvolvem graus diferentes de perturbações das trocas gasosas durante o treino intenso (5, 6, 30).

V. Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

Pode ter por vezes uma forma de apresentação atípica, surgindo sintomas como a tosse crónica e os sibilos. Esta patologia deve ser suspeitada quando o atleta tem também sintomas de DRGE típicos ou quando se regista um agravamento dos sintomas de BIE associados a regurgitação, dispepsia, refeições copiosas ou álcool.

VI. Outras situações

O baixo condicionamento ou sobre-treino podem estar por detrás de um quadro semelhante à BIE. Os atletas mais suscetíveis são aqueles em que cuja *performance* não cumpre as suas expectativas ou as dos treinadores. A falta de sucesso no desporto, pelo impacto que tem a nível psicológico, pode estar associada ao aparecimento de sintomatologia respiratória *minor* que por vezes é confundida com outras patologias, entre as quais a asma.

6. Terapêutica da AIE

De uma forma geral, o método mais eficaz para o tratamento de qualquer condição consiste na identificação dos fatores que a desencadeiam/promovem (Prevenção Primária). A AIE/BIE pode ser desencadeada por múltiplos fatores que afetam maioritariamente os atletas mais suscetíveis (Ex: predisposição genética, asma clinicamente diagnosticada, praticantes de desportos de *endurance*, entre outros).

Nesta revisão, estes fatores são divididos em duas categorias: os “modificáveis” e “não modificáveis”. Os primeiros não são passíveis de serem eliminados, como é o caso de algumas patologias de base (Ex: doenças cardio-respiratórias, como asma e DPOC), da suscetibilidade genética, entre outros. Pelo contrário, os fatores “modificáveis” podem ser atenuados ou mesmo erradicados, através de planeamento ou tratamentos adequados, protegendo assim o atleta.

No entanto, a aplicação da prevenção primária nem sempre é suficiente, pelo que é necessário iniciar uma terapia não farmacológica adjuvante. Outros passos, como a farmacoterapia, podem vir a ser necessários. Cada atleta deve ser tratado individualmente e certas condições, como a asma, necessitam frequentemente do recurso inicial à terapêutica farmacológica.

6.1. Planos de ação (Prevenção Primária)

Os objetivos da Prevenção Primária da BIE devem centrar-se na redução da exposição do atleta aos agentes que lesionam as vias respiratórias. Esses agentes são descritos nesta revisão como *triggers* ou fatores de risco “modificáveis”.

6.1.1. Estratégias de redução do impacto dos fatores ambientais na lesão pulmonar

A) Ar frio

Está comprovado que o exercício intenso e prolongado induz lesões nas vias respiratórias. Quando é praticado em ambientes frios e secos, o efeito é amplificado, porque a necessidade de humidificar o ar inalado e a área de superfície desidratada das vias respiratórias são substancialmente maiores. Observou-se que a alteração da temperatura e humidade relativa (HR) do ar inalado, de 4°C e 37% respetivamente, para 25°C e 94%HR limita o dano provocado no epitélio respiratório quando o atleta é sujeito a exercícios vigorosos (9).

Portanto, os objetivos da prevenção que se centram particularmente nos atletas de desportos de inverno, consistem na implementação ou de estratégias que aumentem a temperatura e o conteúdo de água no ar inalado, ou que previnam o atleta de treinar em condições subótimas.

Existem três possibilidades: a respiração nasal, o uso de mecanismos de troca de humidade e temperatura (HME ou “*heat and moisture exchange devices*”), ou a implementação de restrições ambientais, para a prática competitiva segura de desportos de inverno, pelas federações competentes.

A respiração nasal, apesar de ser um método natural, deixa de ser possível quando a taxa de ventilação ultrapassa os 35l/min (9). OS HME's parecem ser uma alternativa eficaz, uma vez que estes dispositivos conseguem aplicar a energia do calor e humidade do ar expirado, no aquecimento e humidificação do ar inalado. Demonstrou-se que conseguem alterar a temperatura de -10°C para 19°C, fornecendo assim um efeito protetor significativo contra a BIE. Além disso, possuem um efeito sinérgico quando usados em associação com os β_2 -agonistas (42). No entanto, o aumento do espaço morto anatómico

respiratório e da resistência das vias aéreas dificultam o uso prolongado destes, limitando assim a sua aplicação (9, 11, 30).

A definição de patamares ambientais pelas federações desportivas pode ser a solução mais viável neste contexto. A proibição da prática de exercícios intensos em condições adversas pode reduzir o volume de entrada de agentes agressivos nas vias aéreas, apesar das altas taxas de ventilação que os atletas atingem. A Federação Internacional de Ski (FIS) contém no seu *website* recomendações médicas relativas aos limites inferiores da temperatura atmosférica para a competição segura, unicamente aplicada aos esquiadores de fundo. Se estas recomendações fossem aplicadas noutros desportos de inverno poder-se-ia assistir também a uma diminuição da prevalência da BIE nos atletas que competem nestas condições.

B) Produtos derivados da cloração das piscinas

Alguns dos produtos resultantes da reação dos agentes clorados com substâncias ricas em azoto (terra, suor, urina, etc) são irritantes do epitélio respiratório. Um dos mais conhecidos e comprovados é o tricloreto de azoto (NCl_3). A concentração máxima permitida de NCl_3 situa-se abaixo dos $0,3\text{mg}/\text{m}^3$, porque só acima deste limite é que foram registadas alterações a curto prazo na função pulmonar e na permeabilidade das vias aéreas dos nadadores [Carbonnelle *et al.*, 2008 (54) cit. por Kippelen P, Fitch KD, Anderson *et al.*, 2012 (9)].

Para que tal seja possível, medidas higiénicas e sistemas de ventilação apropriados precisam de ser desenvolvidos (tabela 6). Deve-se manter uma ventilação adequada (ie, com um fluxo de ar fresco de $60\text{ m}^3/\text{h}$) de modo a reduzir as concentrações de cloraminas (1, 9, 30, 42, 55).

A investigação da segurança de novos agentes desinfetantes, como o ozono, brometo e dióxido de cloro, pode ser um caminho alternativo ao uso de produtos clorados, contudo os estudos atuais são escassos (9).

C) Outros poluentes aéreos

Alguns poluentes, em particular a PM, NO_x e O₃, podem provocar lesão do epitélio pulmonar pela indução do *stress* oxidativo (mecanismo chave da broncoconstrição induzida pela poluição), principalmente no atleta, devido às elevadas taxas de ventilação alcançadas durante os treinos.

Deve ter-se especial atenção aos níveis de PM e NO_x nas pistas de patinagem no gelo, de modo a proteger os jogadores de hóquei em gelo e patinadores artísticos. A instalação de sistemas de ventilação ou a substituição de *zambonis* movidos a combustível fóssil por outros elétricos, são medidas de prevenção que poderiam ser adotadas. Nos Jogos Olímpicos de inverno de 2010 em Vancouver, a última medida já foi aplicada.

Antes da realização dos Jogos Olímpicos de Pequim, foi iniciado um programa extenso que incluía a remoção de veículos altamente poluentes, substituição de autocarros a combustível por elétricos e desenvolvimento de restrições para o uso de veículos privados. Vários países, como a Austrália, o Japão e Singapura desenvolveram estratégias preventivas antes dos Jogos Olímpicos que incluíram a realização de estágios na última etapa de preparação em locais perto de Pequim, onde o clima e humidade eram semelhantes, mas a qualidade do ar era superior. Deste modo, minimizaram a exposição dos atletas à poluição atmosférica.

Nas zonas urbanas, o trânsito é a principal causa de emissão destes poluentes. Apesar disso, observam-se muitos atletas a treinar nas suas proximidades, entre os quais ciclistas e corredores. Além da adequada instrução da população atlética quanto ao risco para a

saúde da prática de exercício em determinadas condições, devem ser desenvolvidas áreas adequadas que permitam o treino ao ar livre, de modo a evitar o aumento da prevalência de BIE.

Segundo McKenzie & Boulet(30), como a maioria dos poluentes atmosféricos atuam como irritantes das vias aéreas, o tratamento deve ser sintomático, como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5. Abordagem dos sintomas nos atletas que competem em ambientes com fraca qualidade do ar [Adaptado de (30)]

Localização	Sintomas	Tratamento sugerido*
Cavidade oral	Tosse, odinofagia	Hidratação, tratamento dos sintomas com lavagens bucais, gorgolejos e pastilhas
Cavidade nasal e seios perinasais	Rinite (alérgica ou não), Desconforto nos seios perinasais, congestão nasal, cefaleias	Spray nasal (salino, cromoglicato de sódio, brometo de ipatrópio ou corticóide nasal), anti-histamínico, descongestionante
Olhos	Desconforto ocular – ardor, conjuntivite, lacrimejo	Colírios, lágrimas artificiais, anti-histamínico se conjuntivite alérgica
Pele	<i>Rash</i> nos pacientes com sensibilização alérgica	Tratamento dos sintomas com cremes tópico (com/sem corticóides), protetor solar
Vias aéreas	Tosse, dispnea, aperto torácico, sibilos, sintomas de asma (confirmar diagnóstico)	Corticóide inalado**, β_2 -agonista, montelucaste, cromoglicato de sódio inalado, etc.

*Tratamento de acordo com condição subjacente. A lista de substâncias proibidas de 2015 deve ser revista antes da prescrição de qualquer fármaco, independentemente da via de administração.(56)

**Prescrição de acordo com as *guidelines* atuais.(46)

Nos esquiadores nórdicos, o uso de ceras fluoradas para a manutenção dos esquis pode contribuir para a lesão das vias aéreas. O processo de enceramento provoca a libertação de partículas ultrafinas de fluoretos que chegam a atingir concentrações 25 vezes superiores ao normal. Apesar de não existir exposição durante o treino, esta é bem

evidente durante a preparação do equipamento, pelo que seria sensato evitar a passagem de longas horas na divisão de enceramento ou que esta mesma divisão disponha de um sistema ventilatório eficaz.

D) Outras medidas

Atletas com história de atopia, rinite alérgica ou com níveis elevados de IgE sérica, devem evitar treinar em ambientes ricos em alérgenos aerossolizados, pois crê-se que o ciclo contínuo de lesão e reparação do epitélio pulmonar subjacente possa criar um processo de “sensibilização passiva” a nível do músculo liso brônquico, aumentando assim o risco de HRB (1, 9, 10).

As infeções respiratórias podem tornar as vias aéreas mais vulneráveis. Logo, os atletas devem evitar o contacto com pessoas que apresentem um quadro de infeção respiratória superior, particularmente quando sujeitos a treinos intensos ou antes de uma competição. Quando o atleta é afetado, deve evitar treinos vigorosos ou mesmo a competição até uma semana depois da remissão clínica.

Tabela 6. Estratégias para reduzir o impacto dos poluentes ambientais a nível da prevalência de BIE nos atletas [Adaptado de (9)]

Cloraminas (nadadores):

1. Medidas higiénicas

- Banho com sabão antes de entrar na piscina
- Uso de touca de natação
- Respeito pelas precauções higiénicas pessoais antes de entrar na piscina
- Fato de banho unicamente reservado para a natação
- Remoção de maquilhagem e outros cosméticos
- Não cruzar entre zonas limpas e sujas
- Lavagem dos pés com desinfetante apropriado

2. Sistemas de ventilação

- Manutenção adequada dos sistemas

3. Uso de desinfetantes químicos alternativos ao cloro

- Ozono
- Brometo
- Dióxido de cloro

Outros poluentes aéreos:

1. Pistas de patinagem no gelo e hóquei no gelo:

- Sistemas de ventilação
- Substituição dos niveladores de gelo movidos a *diesel* por elétricos

2. Cidade (*outdoor*):

- Instrução dos atletas:
- Conhecimento dos níveis de PM e NO_x no exterior antes de se prepararem para treinar
- Treinar quando as concentrações de poluentes são mais baixas (durante a manhã)

3. Divisão de enceramento (esquiadores nórdicos):

- Sistemas de ventilação eficazes
- Diminuição do tempo dispendido dentro destas divisões

Outras medidas:

1. Atletas com história de rinite alérgica, atopia, e níveis altos de IgE sérica:

- Evitar treinar em ambientes carregados de alérgenos aéreos

2. Infeções respiratórias:

- Atleta deve evitar contacto com indivíduos infetados, principalmente durante treinos intensos e antes da competição
- O atleta infetado deve evitar treinos vigorosos e a competição até uma semana após a resolução do quadro

3. Asma:

- É aconselhado a vacinação anual para a influenza nos atletas asmáticos

6.2. Prevenção secundária

6.2.1. Educação do atleta

Ao contrário do exercício vigoroso, no exercício de baixa intensidade os episódios de “falta de ar” são incomuns. Por vezes os atletas atribuem a falta de condicionamento físico como causa da sua dispneia. Por este motivo deixam de procurar aconselhamento médico, pelo que mantêm esta condição que pode beneficiar com farmacoterapia. Acabam assim por evitar progressivamente o exercício físico, terminando em descondicionalismo físico, sedentarismo e obesidade.

Algumas soluções, como o “Plano de Ação da Asma”, têm sido desenvolvidas na tentativa de reverter esta situação (11, 42). Este documento é composto por um conjunto de instruções desenvolvidas com o intuito de ajudar qualquer asmático a reconhecer os sintomas relacionados com a asma, a modificar prontamente o tratamento e a procurar assistência médica. Seria útil desenvolver, simultaneamente, um “Plano de Ação da BIE” médico, pelo fato da sua prevalência ser significativa na população em geral bem como em atletas e da sua severidade estar relacionada com o fraco controlo da asma.

6.2.2. Prescrição de exercício

O aumento da condição física do atleta melhora a sua capacidade aeróbia (VO_2 máximo), o que se traduz numa redução dos sintomas e severidade da BIE, graças à possibilidade de poder usar uma menor percentagem do seu VO_2 máximo perante a mesma carga de treino, fornecendo assim um menor estímulo ao desenvolvimento de broncoconstrição (11, 38).

O tratamento no atleta asmático pode ser ligeiramente diferente da terapia da BIE, uma vez que a abordagem terapêutica se inicia com o recurso a fármacos. O exercício funciona como um co-adjuvante na prevenção e melhoria das condições do atleta. Contudo, apesar de

abordagens terapêuticas diferentes, o programa de treino bem como os problemas adicionais a longo termo causados pelo treino intensivo de *endurance* a longo prazo, particularmente quando exercidos em ambientes desfavoráveis, é idêntico para os atletas com ou sem asma.

Por isso têm sido desenvolvidas várias estratégias preventivas, recorrendo ao exercício, como forma de diminuir o risco de AIE/BIE. A “*Australian Association for Exercise and Sports Science*”(11) exemplifica um protocolo de prescrição de exercício que pode ser aplicado tanto em indivíduos com ou sem asma ou mesmo nos atletas de alta competição. O aquecimento, como explicitado na tabela 7, tem como objetivo que o atleta desenvolva um período refratário prevenindo deste modo o aparecimento de BIE durante o treino ou competição. Especialmente nos atletas de alta competição, as rotinas de aquecimento que consistem na execução de cargas submáximas de um determinado exercício ou *sprints* podem prevenir a BIE, graças ao aparecimento de um período refratário, no qual a lesão adicional do epitélio respiratório não aumenta o risco de broncoconstrição (1, 11, 38, 52).

O retorno à calma também pode ajudar a diminuir os episódios de BIE. Apesar do programa de treino físico permitir aos asmáticos executar exercícios mais intensos com um menor grau de broncoconstrição, este não impede ou reduz a HRB (11).

Tabela 7. Prevenção secundária com o exercício [adaptado de (11)]

I. Aquecimento:

1. Deve anteceder qualquer treino/competição;
2. Atividade rítmica de baixa intensidade (progressão do andar para jogging ou atividades equivalentes), mantida até sudação ligeira;
3. Exercícios de flexibilidade ligeiros para os grandes grupos musculares, com especial ênfase nos músculos que irão ser recrutados no treino/competição;
4. Período igual de reforço muscular para os mesmos grupos musculares pode ser incluído;

II. Segmento aeróbico:

1. Início do exercício rítmico de baixa intensidade (andar, *jogging*, *cycling*, nadar, etc.), com recrutamento dos grandes grupos musculares;
2. Elevação da carga consoante a evolução física do atleta;*

III. Duração e frequência:

1. Duração de 20 a 60 minutos por sessão, 3 a 5 vezes por semana;**

IV. Carga de exercício:‡

1. Início com exercício aeróbico de baixa intensidade e contínuo (Ex: andar);
2. Progressão para treino intervalado de baixa intensidade (andar alternado com jogging, e mais tarde corrida contínua);
3. Progressão para exercício intervalado de alta intensidade (intervalos de treino 10-30s seguidos de 30-90s de recuperação ativa);‡

V. Retorno à calma:

1. Atividades rítmicas ligeiras (Ex: andar);®
2. Conclusão com exercícios de flexibilidade (Regime realizado no aquecimento).

* - A intensidade recomendada situa-se entre 40-60% da Reserva de Consumo de O₂, segundo as *guidelines* da “*American College of Sports Medicine*”;

** - O indivíduo asmático descondicionado deverá realizar inicialmente períodos de 20 minutos, mas com vista a aumentar a duração gradualmente.

‡ - Consoante a evolução, poder-se-á incluir o indivíduo em diversos desportos, tendo em conta os gostos individuais. Nos asmáticos, a natação é pouco asmatogénica, sendo um desporto adequado. Contudo a inalação de cloraminas permanece um problema.

® - A atividade deve ser mantida até atingir ± 20 bpm acima da FC de repouso.

6.2.3. Treino dos músculos inspiratórios

A dispneia provocada pelo esforço intenso, particularmente em atletas de sexo feminino devido ao menor diâmetro das vias aéreas, é um problema que interfere frequentemente com a *performance*, podendo levar a uma retirada precoce do mundo competitivo. Na maioria dos casos, a etiologia é diferente da BIE, como por exemplo a DCV. As novas abordagens, apesar de ainda pouco aprofundadas (Ex: treino dos músculos inspiratórios (TMI)), têm demonstrado alguns benefícios. Dickinson *et al.*(57) apresentaram evidências de que a correta execução do TMI está associada a uma melhoria da taxa de recuperação entre *sprints*, a uma diminuição do desconforto respiratório reportado pelo atleta, a um início mais tardio do estridor inspiratório e a uma percepção mais rigorosa das limitações físicas devido à respiração pelo atleta. O treino específico dos músculos inspiratórios não demonstrou melhorar a capacidade aeróbica dos atletas (23). No entanto, existem ainda poucos dados relativos a este tema, pelo que é necessário realizar novos estudos (57).

6.2.4. Alterações dos hábitos dietéticos

Hoje em dia, principalmente na cultura ocidental, tem sido observado na dieta um predomínio de ômega 6 (*n*₆-*Polyunsaturated fatty acids* ou *n*₆-PUFA) em comparação com o ômega 3 (*n*₃-PUFA), em uma proporção aproximada de 25:1, devido ao consumo elevado de carnes e óleos vegetais refinados em vez de vegetais e peixe. Verificou-se posteriormente que estas modificações da dieta coincidiram com o aumento gradual da prevalência de asma na população mundial (19).

O ácido linoléico (*n*₆-PUFA), presente em elevadas concentrações nos óleos de girassol, soja e de milho, quando absorvido pelo organismo, serve de substrato para a produção de ácido araquidônico (AA), precursor dos eicosanóides. Os níveis aumentados de AA desencadeiam a produção das quatro séries de cisteinil-leucotrienos (LTB₄, LTC₄-LTE₄), e de duas séries de

prostanóides (PG's e tromboxanos), que apresentam uma potente atividade pró-inflamatória. Pelo contrário, a ingestão de óleo de peixe, rico em ácido alfa-linolénico (precursor do ácido ecosapentanóico (EPA) e ácido docosa-hexaenóico (DHA)), compete com o AA, aumentando a produção de três séries de prostanóides (TXA₃, PGE₃ e PGI₃) e cinco séries de leucotrienos (LTB₅, LTC₅-LTE₅) que apresentam atividade inflamatória inferior aos análogos derivados do AA. Uma vez que estes mediadores inflamatórios estão presentes na patogénese da asma, pensa-se que a suplementação da dieta com óleo de peixe pode ter efeitos protetores nos indivíduos asmáticos e nos atletas com BIE. Está demonstrado que a suplementação dietética com óleo de peixe melhora a severidade da BIE em indivíduos com asma ligeira a moderada (1, 13, 19, 38).

Foi registado uma diminuição da inflamação das vias aéreas nos indivíduos com AIE que ingeriam suplementos de óleo de peixe, graças à redução da contagem diferencial de PMN's e de eosinófilos na expetoração (13). Além disso, também se verificou uma queda do uso de broncodilatadores nos sujeitos tratados. No entanto não existem dados suficientes que permitam confirmar que esta abordagem terapêutica possa substituir o uso de fármacos. Existe algum consenso de que se possa reduzir a terapia farmacológica nos indivíduos asmáticos com AIE suplementados com óleo de peixe, se e só se estes últimos partilharem os mesmos efeitos terapêuticos através de ações moleculares semelhantes (19).

Alterações da dieta como o aumento da ingestão de vitamina C e de outros agentes antioxidantes e a diminuição da ingestão de sal também têm sido propostas como métodos preventivos da BIE na população mais suscetível. Contudo, pelo fato de ainda não existirem estudos suficientes que confirmem a eficácia destas alternativas, a suplementação de antioxidantes não é recomendada nos atletas para prevenir a lesão das vias aéreas (1, 9).

6.3. Tratamento Farmacológico

Juntamente com o aumento da prevalência da asma e BIE nos atletas observada nos últimos 30 anos, registou-se também uma subida no número de notificações para o uso de β_2 -agonistas. Visto que a prevalência da BIE não está ainda bem esclarecida e que o diagnóstico de asma é muitas das vezes incorreto, o Comité Médico da IOC (IOC-MC) teve necessidade de restringir o livre uso da medicação broncodilatadora, pelo receio das possíveis vantagens que a sua administração em atletas saudáveis pudesse fornecer. No entanto, várias investigações demonstraram ultimamente que a medicação anti-asmática não proporciona efeitos ergogénicos nos atletas que não sofrem de asma ou BIE (23, 58-61).

Apesar do tratamento da asma seguir as recomendações internacionais, a escolha da terapêutica no atleta deve ter em conta fatores adicionais. No atleta de topo, além de ser necessário o controlo sintomático e a prevenção da progressão da doença, é igualmente importante tentar reduzir o impacto da BIE/AIE durante o exercício. Portanto, além do controlo ótimo da asma ou BIE, é necessário avaliar cuidadosamente os efeitos secundários da terapia administrada. É importante referir que o tratamento deve ser sempre individualizado.

Os princípios do tratamento da asma podem ser aplicados no tratamento da AIE: Uso de fármacos de manutenção/controlo e/ou de alívio sintomático. A terapia de manutenção tem como objetivo prevenir novos episódios sintomatológicos, através da sua atividade anti-inflamatória (como os corticóides inalados, os antagonistas dos recetores dos leucotrienos, as cromonas, entre outros). A terapêutica de alívio sintomático (vulgo SOS), por outro lado, é usada quando surge um quadro de broncoconstrição, pois destina-se unicamente a diminuir a sintomatologia aguda. No atleta pode e deve ser também usada antes do treino ou competição, uma vez que tem demonstrado efeitos protetores e preventivos da BIE durante o esforço intenso (58). O tratamento ótimo da asma que visa a redução da HRB e a manutenção do

controle da atividade da doença, é importante para prevenir a AIE, permitindo assim ao atleta a participação livre no treino, atividades desportivas e competições.

6.3.1. Tratamento de manutenção

O objetivo dos fármacos como manutenção da asma consiste essencialmente na redução da inflamação das vias aéreas.

As *guidelines* para o tratamento da asma recomendam o uso regular de medicação de manutenção para todos os pacientes com asma moderada a severa [Bateman *et al.*, 2008 (62) cit. por Kemp, 2009 (55)].

Atualmente a terapia farmacológica de controlo da asma/AIE deve iniciar-se com a prescrição de corticóides inalados (CI's). Contudo, como o plano terapêutico é individualizado, outros fármacos podem ser adicionados ou mesmo substituir os CI's, de modo a proporcionar um maior controlo e adesão. Tem-se verificado a existência de uma baixa aderência dos asmáticos relativamente aos fármacos de manutenção, pelo que se torna imprescindível rever periodicamente o cumprimento dos doentes face aos medicamentos anteriormente prescritos (55).

I. Corticóides inalados (CI's)

Como são a categoria de fármacos anti-inflamatórios mais importante no controlo eficaz da asma e da AIE/BIE, devem ser usados em primeira linha. Estudos reportam que uma média de 4 semanas (estima-se entre 3 a 8 semanas) de tratamento dose-dependente com CI's em adultos e crianças, podem ser suficientes para obter uma remissão da BIE em cerca de 50% dos casos (27, 30, 42, 63).

Podem ser usados como monoterapia para o tratamento da BIE, mas quando usados em associação com outros fármacos (β_2 -agonistas e terbutalina), demonstraram serem superiores aos β_2 -agonistas de ação rápida (SABA's) administrados antes do treino (63).

Em termos fisiopatológicos, observou-se que os CI's inalados melhoram a AIE mais rapidamente que a HRB nas crianças, quando medida pelo teste de provocação pela metacolina [van Essen-Zandvliet *et al.*, 1992 (64) cit. por Carlsen *et al.*, 2008 (63)].

Paradoxalmente, um estudo realizado com esquiadores de fundo concluiu que o tratamento com corticóides inalados não tem nenhum efeito benéfico na redução da HRB ou da sintomatologia [Sue-Chu *et al.*, 2000 (17) cit. por Kippelen *et al.*, 2012 (9)]. Além disso, aparentemente os corticóides inalados não são tão eficazes nos atletas sem asma e com BIE, em comparação com os asmáticos, sugerindo que os mecanismos fisiopatológicos subjacentes são distintos (17).

Quando comparados com os antagonistas dos recetores dos leucotrienos (ARLT's), os CI's foram os únicos que demonstraram melhorias da oxigenação e do desempenho durante o exercício, graças ao aumento da ventilação alveolar e da eficiência das trocas de gases a nível pulmonar (1).

O uso profilático de CI's na prevenção da lesão das vias aéreas não é recomendado, pois não existem indícios que suportem a alteração da história natural da asma nas crianças com risco genético para o desenvolvimento da doença, quando são tratadas com CI's (9).

Apesar de eficazes, apresentam alguns efeitos adversos relevantes, como a supressão adrenal, o atraso do crescimento nas crianças e adolescentes e diminuição da densidade óssea. A supressão adrenal é relativamente rara, mas é particularmente observada quando são administradas altas doses de corticóides e não deixa de ser importante, pois como consequência podem desenvolver-se convulsões hipoglicémicas, por vezes fatais. Já foram reportados alguns destes casos, especialmente associados ao uso de dipropriionato

de fluticasona (63). A redução da mineralização óssea é particularmente importante nas atletas asmáticas que praticam desportos de *endurance*, devido ao risco significativo de osteoporose (63).

II. Antagonistas dos recetores dos leucotrienos (ARLT)

São uma classe relativamente recente de fármacos usados no controlo da asma. Ao contrário das outras categorias de fármacos, uma dose diária de qualquer um dos ARLT's, no máximo 2h antes do exercício, parece oferecer uma proteção significativa contra a BIE nos adultos, independentemente de serem asmáticos e/ou atletas de elite (27, 63). Contudo o efeito protetor é ligeiramente inferior aos CI's e SABA's.

De todos os antagonistas dos recetores dos leucotrienos comercializados, o montelukaste foi até agora o mais estudado. Foi pela primeira vez aprovado nos Estados Unidos em 1998 para o tratamento da asma persistente na crianças e adultos, e em abril de 2007 foi aprovado pela FDA para a prevenção da BIE nos indivíduos com idade superior a 15 anos (1, 55).

Da comparação dos efeitos do montelukaste com placebo, demonstrou-se a existência de um efeito protetor nas vias aéreas, associado a uma prevenção adicional da degradação da função pulmonar (1). No entanto, nos atletas os resultados foram díspares (50, 63). Conclui-se que os antagonistas dos recetores dos leucotrienos podem fornecer proteção contra a BIE. Contudo, só nos indivíduos em que a inflamação seja predominantemente mediada pelos cisteínil-leucotrienos.

Um achado interessante observou-se nos patinadores no gelo, nos quais o montelukaste forneceu proteção superior contra a BIE em ambientes ricos em PM ($\pm 90\%$), quando comparado com ambientes pobres em PM ($\pm 35\%$), o que sugere que a resposta neste grupo de atletas é predominantemente mediada por LT (31). Pelo contrário e por razões

ainda desconhecidas, o montelukaste não apresentou qualquer benefício no tratamento dos sintomas respiratórios nos jogadores de hóquei em gelo (59).

O tratamento contínuo não está relacionado com o aparecimento de taquifilaxia, ao contrário do que foi observado com os β_2 -agonistas (1, 27, 63).

Esta categoria de fármacos não tem apresentado até agora problemas de segurança quanto ao seu uso. Além de casos raros de disfunção hepática (zileuton e zafirlukaste), e de Síndrome de Churg-Strauss (zafirlukaste), parecem ser seguros. Não obstante, recomenda-se aos médicos que se mantenham atentos no que toca ao aparecimento de eosinofilia, rash vasculítico ou outros sintomas associados (1, 55).

III. LABA's (β_2 -agonistas de longa ação)

A primeira indicação estabelecida para os LABA's foi o seu uso como terapia aditiva de manutenção da asma, juntamente com os CI's (58). Além de eficazes no tratamento da asma, têm-se também revelado úteis na terapêutica da BIE.

O salmeterol e o formoterol, após uma única dose, demonstraram providenciar uma proteção contra a BIE eficaz que se prolonga até às 12 horas após a administração, sendo que o formoterol apresentou ainda uma vantagem adicional de ter um início de ação comparável ao salbutamol e terbutalina (63).

A proteção que fornecem contra a BIE não é total, pois demonstrou-se que o efeito broncoprotetor dissipa-se quando são usados regularmente (1, 55, 63). A magnitude do decréscimo depende da variabilidade inter-individual. Uma série de mecanismos fisiopatológicos parecem estar por detrás deste fenómeno, descritos como tolerância. O desenvolvimento de tolerância com a administração diária de salmeterol inalado, tem sido observado após 4 a 8 semanas de tratamento regular, ao contrário da sua administração

intermitente no máximo 3 vezes por semana, que não parece estar associada à perda do efeito broncoprotetor (10, 63).

Alguns efeitos adversos foram relatados com o uso continuado de LABA's, entre os quais o aumento do risco de efeitos secundários cardiovasculares severos e de falso controlo (apenas pelo alívio sintomático) da asma subjacente, pelo que não se recomenda a administração desta classe em monoterapia (1, 4, 7, 42, 43, 63). Sendo a taquifilaxia um problema, principalmente nos indivíduos em risco, os médicos devem ter, então, a preocupação de adicionar LABA's seletivamente em vez de usarem combinações de fármacos como terapia inicial, de modo a identificar aqueles em que a tolerância induzida resulta da resposta diminuída aos β_2 -agonistas que inalam em SOS ou antes do exercício.

6.3.2. Tratamento Broncodilatador de alívio ou de prevenção

Este tipo de tratamento tem duas vertentes: aliviar um quadro de dispneia agudo, durante ou depois do exercício, ou prevenir a curto prazo o desenvolvimento de BIE/AIE. Os fármacos atualmente mais usados para estes fins são os β_2 -agonistas, uma vez que são o tipo de tratamento mais eficaz no alívio dos sintomas asmáticos. Outros medicamentos, como o nedocromil de sódio, o cromoglicato dissódico e o brometo de ipatrópio, são também usados, mas apenas em casos específicos.

I. SABA's (β_2 -agonistas de curta ação)

Segundo a IOC, os SABA's "continuarão possivelmente a ser os broncodilatadores disponíveis mais eficazes no futuro próximo" e "devem ser reservados para uso ocasional e em SOS" (65). Como os LABA's, o seu uso regular está associado ao desenvolvimento de taquifilaxia e a um aumento paradoxal da inflamação das vias aéreas que pode consequentemente aumentar a BIE/HRB aos estímulos alérgicos (1, 23, 42). Portanto a

IOC não recomenda o uso frequente ou regular dos SABA's como o único tratamento para os atletas com asma. No entanto, os atletas com episódios intermitentes de AIE, os β_2 -agonistas em monoterapia podem ser suficientes (59).

Recomendam-se as doses e frequências mínimas eficazes de modo a minimizar a perda de efeito terapêutico. Apresentam os mesmos efeitos broncoprotetores que os LABA's, mas a duração de ação é mais curta (em média até cerca de 2,5 horas após administração). Está demonstrado que os SABA's têm um efeito protetor máximo nos 20 minutos que se seguem à inalação, sendo por isso recomendado a sua administração 15 minutos antes do início do treino.

II. Terbutalina

Confirmou-se que a terbutalina fornece um grau significativo de proteção brônquica na maioria dos atletas. Vários estudos demonstraram que a hiperpneia com ar frio induzida pelo exercício causa uma elevação dos níveis séricos e urinários de proteína 16 das células da Clara (CC16) nos atletas que pode estar relacionado com a desidratação das vias respiratórias (66). Esta proteína é secretada pelas células da Clara do pulmão localizadas nas vias aéreas terminais, e o seu aumento sérico está associado a disrupções agudas da barreira epitelial pulmonar ou a uma tentativa destas células tentarem modular a inflamação local [Jorens *et al.*, 1995 (67) cit. por Simpson *et al.*, 2013 (66)].

Simpson *et al.* (66) demonstraram pela primeira vez que a pré-medicação com uma dose de terbutalina inalada reduz a lesão das vias aéreas causada pela hiperventilação induzida pelo exercício nos atletas. O fato do uso da terbutalina não provocar taquifilaxia e dos seus efeitos serem similares aos β_2 -agonistas, sugere que este fármaco pode ser útil na prevenção da BIE nos atletas.

III.Outros:

O brometo de ipatrópio pode ser eficaz no tratamento da AIE em alguns casos, contudo os seus efeitos são variáveis. Apesar de se terem registado melhorias da função pulmonar antes e depois do exercício na população asmática, os parâmetros de desempenho cardiovascular mantiveram-se inalterados (63).

A sua conjugação com SABA's pode proporcionar uma proteção adicional, em comparação com o uso de SABA's em monoterapia. No entanto os resultados são inconsistentes, fornecendo um baixo grau de confiança, pelo que a administração do brometo de ipatrópio inalado só está recomendada em casos particulares (63).

Os agentes estabilizadores da membrana dos mastócitos (MCSA's) oferecem proteção contra a BIE através do bloqueio da desgranulação dos mastócitos e da libertação de mediadores, como a histamina e PGD₂. Tanto o nedocromil como o cromoglicato de sódio têm demonstrado ser igualmente eficazes na redução dos fenómenos de broncoconstrição induzida pelo esforço quando usados antes do exercício, sendo a sua eficácia superior aos anticolinérgicos mas inferior aos SABA's. Ao contrário do brometo de ipatrópio (anticolinérgico), a combinação do uso de MCSA's com os SABA's não apresenta vantagem em relação à monoterapia com SABA's (63).

Outra classe de fármacos que tem sido usada são os anti-histamínicos. Pelo facto das alergias em pacientes com asma atópica poderem ser controladas com o uso de medicação anti-histamínica, é possível que esta abordagem apresente benefícios no controlo da BIE. No entanto pouco se sabe, uma vez que este campo ainda está pouco explorado. Por isso, a IOC sugere o uso diário de anti-histamínicos unicamente nos pacientes alérgicos com BIE (63).

6.4. Orientação terapêutica dos atletas com BIE/AIE

Realizaram-se novas abordagens terapêuticas no sentido de disponibilizar um melhor controlo da AIE/BIE. No atleta asmático que apresenta fenómenos de dispneia induzida pelo esforço, definida como AIE, o guia terapêutico proposto é em muito semelhante ao tratamento atual da asma que se rege pelas *guidelines* da GINA (46). Os indivíduos com sintomatologia diária e asma persistente devem então ser tratados inicialmente com CI's. Os atletas de elite treinam a elevadas intensidades, pelo que é provável que reportem sintomas respiratórios diariamente. Então, segundo a GINA, pertenceriam ao terceiro estadio, para os quais está indicado o tratamento inicial com CI's. Contudo, como a inflamação observada nas vias aéreas destes atletas geralmente difere da do asmático, o tratamento inicial poderá ser com um β_2 -agonista (8, 18, 68). Os SABA's funcionam como terapia de alívio ou podem ser usados como forma de prevenção a curto-prazo antes do treino, particularmente nos atletas com episódios intermitentes de AIE. Apesar da BIE na população não asmática ser, na prática, muito semelhante à asma, a sua fisiopatologia pode até ser bem diferente, como se tem demonstrado em vários atletas de diferentes desportos. No entanto, o principal objetivo após o diagnóstico correto é a orientação terapêutica individual e uma monitorização controlada, no que toca à avaliação da eficácia farmacológica, adesão do doente e efeitos secundários. Em 2013 a ATS apresentou uma orientação terapêutica para o seu tratamento (27).

O algoritmo terapêutico (esquema 1) explicita de forma simplificada os passos a seguir. Após o diagnóstico confirmado de BIE, pode-se optar por um tratamento farmacológico ou não farmacológico. Contudo, raras são as vezes em que o recurso a medidas como alteração dos hábitos dietéticos e diminuição da exposição a estímulos da BIE, entre outros, são suficientes para o tratamento eficaz do atleta. Estas últimas medidas, na maioria das vezes, funcionam como um suporte adicional à principal terapêutica da dispneia induzida pelo esforço. Dentro dos métodos não farmacológicos, a educação do atleta pode ser bastante importante. Na

Suécia, iniciou-se um programa de educação dos atletas sobre a asma e o seu controlo adequado. Nos Jogos Olímpicos de 2002, o número de notificações enviadas pela equipa olímpica da Suécia diminuiu consideravelmente (49).

Foi testada a eficácia de vários fármacos quanto às suas capacidades de reduzirem e prevenirem a BIE. As classes propostas são também divididas quanto ao seu papel no tratamento. A hierarquização dos medicamentos baseia-se na consistência e reprodutibilidade dos resultados e na qualidade da evidência. Após a análise, a ATS reproduziu uma lista de recomendações importantes (27).

Os SABA's são a terapia inicial preferida e a sua administração é recomendada 5-20 minutos antes do exercício ou no tratamento sintomático agudo. No entanto, deve ser usado intermitentemente. Caso o atleta comece a usar os SABA's mais frequentemente ou num regime diário, ou caso mantenha os sintomas mesmo após a sua correta administração, deve recorrer ao médico para rever a medicação. O uso de SABA's em monoterapia não é recomendado devido à taquifilaxia e à preocupação crescente relativamente aos efeitos adversos que podem desencadear. Nestes, o tratamento inicial com fármacos usados no controlo da BIE é mais eficaz, e destes, os que são recomendados como primeira linha continuam a ser os corticóides inalados (27). Deve ter-se em conta que quando iniciados, só são observadas melhorias após 4 semanas de tratamento. Além disso o uso dos CI's só são indicação como terapia de manutenção, não estando indicados antes do exercício, por causa da sua ineficácia a curto prazo.

Os LABA's, apesar de apresentarem alguns riscos quanto ao seu uso regular, são muitas vezes usados em combinação com os CI's no tratamento dos casos mais severos (63). Contudo, como o planeamento é individual, e a fisiopatologia da BIE é extensa e mal compreendida, alguns atletas podem beneficiar com a administração de antagonistas dos recetores dos leucotrienos. Existem algumas populações de atletas que podem responder melhor a esta

categoria de fármacos, como é o caso dos patinadores no gelo ou jogadores de hóquei, devido à inalação elevadas concentrações de matéria particulada. Outros agentes, como é o caso dos MCSA's, podem ser usados antes do exercício. Os anticolinérgicos apresentam benefícios apenas nalguns indivíduos, proporcionando a estes a vantagem da redução da necessidade da administração de SABA's.

Em atletas com asma atópica, pode estar recomendado o uso de anti-histamínicos diariamente, uma vez que o tratamento das alergias permite um controlo mais eficaz na asma. Nos atletas não atópicos, o seu uso não é indicado, pois os riscos superaram os benefícios (27).

Conclui-se que apesar de existirem fármacos altamente eficazes na prevenção da BIE, nem sempre são os mais indicados em certos indivíduos uma vez que a fisiopatologia da BIE envolve uma imensidão de mediadores inflamatórios, que podem estar presentes em quantidades variáveis. Por outro lado, como a terapêutica é individual, o doente tem também um papel ativo na decisão, e quando bem informado, poderá escolher a intervenção que mais se lhe adequa. A monitorização apresenta um papel muito importante e a eficácia da medicação deve ser regularmente reavaliada, principalmente no atleta, de modo a fornecer uma prevenção mais eficaz contra a BIE.

7. Regulamentação Anti-doping e sua importância na AIE

7.1. O Doping

O termo *doping* refere-se ao uso de substâncias ou drogas com o objetivo de melhorar a *performance*, estando presente em virtualmente todos os desportos, independentemente da idade dos atletas e do nível competitivo (41). Deve ter-se em conta que esta categoria de

substâncias (PED's – *performance enhancing drugs*), não se restringe unicamente a produtos ilegais ou medicamentos que requerem prescrição (Ex: esteróides anabolizantes).

7.2. História do *Doping*

A prática do *doping* teve origem na antiga Grécia. Os atletas olímpicos gregos, no século III A.C. bebiam “poções” e comiam cogumelos com propriedades alucinogénias e sementes de sésamo para melhorarem o seu desempenho físico. Como era uma prática proibida, os atletas identificados eram posteriormente vendidos como escravos. A era moderna do *doping* começou no início do século XX, com as corridas a cavalo. O primeiro caso registado nos Jogos Olímpicos modernos foi em 1904. Thomas Hicks, um maratonista quase morreu por ter consumido estriçnina (alcalóide da mesma família da morfina, quinina, efedrina e nicotina, que é extraído das sementes da árvore *Strychnos nux vomica* ou *Strychnos ignatii*) (41).

Em 1928, a Associação Internacional das Federações de Atletismo (AIFA), foi a primeira federação de desporto internacional a proibir o *doping* nos atletas. Em 1966 a FIFA e a União Ciclística Internacional (UCI) juntaram-se à AIFA na luta contra o *doping*. A IOC seguiu o mesmo exemplo no ano seguinte.

Os primeiros testes de deteção de substâncias ilícitas foram executados durante o Campeonato da Europa (UEFA) em 1966. Em 1968 foram implementados nos Jogos Olímpicos de verão e inverno.

Os esteróides anabolizantes começaram a ganhar popularidade nos anos 70, mas em 1976, quando surgiu o método de deteção destes compostos, foram incluídos na lista de substâncias proibidas pela IOC. Como resultado, nos Jogos de 1976, houve uma taxa elevada de desqualificações.

No entanto, surgiu uma nova metodologia de dopagem na mesma altura – o *doping* do sangue. Teve início com as reinfusões de sangue de modo a aumentar os níveis de

hemoglobina, mas foi proibida em 1986. A eritropoietina (EPO), apesar de ter sido adicionada à lista proibida em 1990, continuou a ser extremamente procurada até os primeiros testes de detecção terem sido implementados nos Jogos Olímpicos de 2000.

O escândalo do *Tour de France* em 1998 marcou a necessidade de criar uma agência anti-*doping* internacional não judicial que estabelecesse padrões globais para o trabalho anti-*doping* e coordenasse os esforços das organizações de desportos e autoridades públicas. A iniciativa foi tomada pela IOC, e em 1999 surgiu a Agência Internacional Anti-*Doping* (“*World Anti-Doping Agency*” ou WADA).

7.3. Regulamentação Anti-*doping*

Desde 1984 que se tem assistido a um aumento da percentagem de atletas que usam β_2 -agonistas (23, 49). O uso abusivo destes fármacos com objetivo de melhorar a *performance*, bem como o número elevado de diagnósticos erróneos de BIE/AIE e/ou asma, têm contribuído para este acréscimo. Além disso, o possível controlo insuficiente da AIE nos atletas, particularmente nos tratados com corticóides inalados, pode também ser uma das causas que leve ao aumento das notificações para o uso de β_2 -agonistas nas competições (69). A luta anti-*doping* está longe de terminar, e enfrenta neste momento os constantes avanços na criação de novos PED's. A WADA tem tentado travar esse processo através de métodos, como o desenvolvimento de novos testes de detecção de substâncias ilícitas e a renovação da lista de substâncias proibidas. Contudo, surge um problema – certas substâncias não permitidas (especialmente os β_2 -agonistas), podem ser necessárias em alguns atletas, particularmente nos que desenvolvem BIE, graças à proteção respiratória que estes fármacos lhes fornecem durante a competição.

As manifestações clínicas da HRB nos atletas não são achados recentes no mundo do desporto. Grande parte da informação publicada sobre este assunto teve como base o *doping*.

Tem sido assim desde os Jogos Olímpicos de Munique em 1972, onde o nadador Norte-Americano Rick Demont testou positivo para uma substância que estava incluída na lista proibida, mas era característica da medicação que usava para tratar a sua asma (70).

Apesar da importância deste episódio na história dos Jogos Olímpicos, os critérios para diagnosticar BIE, AIE e/ou HRB só foram pela primeira vez introduzidos pela IOC nos Jogos Olímpicos de Sidney (2000) e de Atenas (2004).

As principais causas pelos quais alguns dos medicamentos anti-asmáticos têm vindo a ser controlados pelas organizações anti-*doping* são o aumento da prevalência da AIE/BIE e da asma nos atletas de alta competição, o aumento do uso de β_2 -agonistas em competições internacionais, o abuso ou sobredosagem de algumas substâncias e as possíveis alterações tanto na saúde como na *performance* que podem surgir nos atletas saudáveis que não dependem de tratamento anti-asmático ou de outras substâncias para poderem competir.

7.3.1. Regulamento de 2015

Os atletas que competem a nível internacional e nacional estão sujeitos as *guidelines* anti-*doping* padronizadas, sob a proteção da WADA e das organizações nacionais relacionadas. A WADA é a agência internacional independente que publicou o Código do Anti-*Doping* Mundial, documento este que acolhe as políticas anti-*doping* de todos os desportos e países. O código define um conjunto específico de regras e princípios que devem ser seguidos pela organizações anti-*doping* que são responsáveis por adotar, implementar ou reforçar as regras contra o *doping* (Ex: IOC, Comité Internacional Paralímpico, Federações internacionais como a FIFA e a UCI, organizações de eventos e organizações nacionais anti-*doping*) (71).

7.3.2. Lista de substâncias permitidas e proibidas

A primeira lista de substâncias proibidas foi publicada em 1963, sob o comando da IOC. Contudo, desde 2004, esta lista tem sido revista, preparada e publicada anualmente pela WADA.

A última lista de substâncias proibidas emitida pela WADA que será implementada no início de 2015, não apresenta alterações, no que concerne ao uso de β_2 -agonistas e corticóides inalados, relativamente à lista de 2014.

Segundo a IOC, todos os β_2 -agonistas inalados são proibidos com exceção do salbutamol (cuja dose máxima permitido é de 1600 μ g/24h), do formoterol (dose máxima administrada de 54 μ g/24h) e do salmeterol (de acordo com o regime terapêutico recomendado pelo fabricante) (56). A WADA, ao contrário da IOC, só permite o uso dos β_2 -agonistas inalados mediante a apresentação duma Autorização de Utilização Terapêutica (AUT).

Excepcionalmente, após a aceitação da respectiva AUT pela organização anti-doping responsável, outros β_2 -agonistas podem ser usados dentro e fora da competição como tratamento e prevenção da BIE nos atletas. Quanto aos corticóides, todas as formas de administração são proibidas, com exceção da via inalatória.

7.3.3. Fármacos, dosagem e autorização terapêutica no atleta

Atualmente é necessária uma AUT que justifique o uso de alguns fármacos proibidos aos atletas quando competem a nível internacional. A documentação é, então, avaliada por dois organismos, um a nível internacional (WADA) e outro restrito aos Jogos Olímpicos (IOC-MC). O seu preenchimento requer a história clínica completa do atleta e os resultados dos testes representativos da sua função pulmonar. A demonstração de HRB, confirmada pelo teste de broncodilatação ou pelos testes de provocação brônquica, é uma condição obrigatória exigida na AUT (23, 70).

Devido às constantes preocupações no mundo do *doping*, os regulamentos atuais da IOC têm sido de tal modo reformulados que só permitem um modelo de SABA's (salbutamol) e dois de LABA's (salmeterol e formoterol), sendo que nos restantes, o seu uso em competições só é permitido após o envio e posterior avaliação e aceitação, pelo organismo anti-*doping* competente, da respetiva notificação (AUT). Toda esta documentação deve ser anexada e posteriormente enviada para a organização anti-*doping* responsável (Agência Anti-Doping Nacional, IOC, etc). Deve ser obrigatoriamente assinada e completada pelo médico responsável e pelo atleta em causa. A periodicidade da requisição é anual, com o desconforto consequente do tempo dispendido pelo indivíduo e pelo(s) médico(s) responsável(is) pelo processo e acompanhamento do atleta. Felizmente, no caso da asma crónica e da AIE, o prazo pode ser alargado até 4 anos. É extremamente importante que o atleta mantenha sempre a sua documentação atualizada, uma vez que todos os atletas com licença para participar em competições oficiais podem ser selecionados a qualquer altura para realizar testes de *doping* durante ou fora das competições (70).

Cada organização anti-*doping* deve eleger um comité de avaliação da AUT, composto por pelo menos três membros com experiência em medicina do desporto que estão encarregues de avaliar as notificações e de permitir ou proibir ao atleta o uso de determinados fármacos (23).

Os β_2 -agonistas orais, particularmente o salbutamol, podem aumentar a massa muscular, o desempenho nos desportos de endurance, prevenir o catabolismo e diminuir a percentagem de gordura corporal (8, 23, 41, 72). Para que tais efeitos se observem, são necessárias doses superiores às recomendadas no tratamento da asma. No que respeita à administração de β_2 -agonistas por via inalatória, alguns estudos negam a existência de efeitos ergogénicos, tanto nos atletas asmáticos como nos saudáveis, enquanto outros detetaram alterações com a utilização de doses elevadas (8, 59, 72). Uma vez que o uso de doses terapêuticas de β_2 -

agonistas inalados não está associado a aumentos séricos significativos, ou a melhorias do desempenho físico e competitivo, conclui-se que a administração por via inalatória não deve ser proibida nos atletas.

7.4. Particularidades

Apesar de se ter constatado que o uso de doses terapêuticas de β_2 -agonistas não apresenta efeitos ergogênicos nos atletas, assiste-se ainda, com alguma frequência, a um número significativo de testes positivos na pesquisa anti-doping. O metabolismo individual do atleta pode ser um fator contribuinte, mas como as doses e a via de administração se associam a concentrações séricas baixas, o impacto nos resultados dos testes é quase nulo.

A indução de tolerância, pelo contrário, obriga a um aumento da frequência de administração, e por vezes os valores podem mesmo ultrapassar os permitidos. No entanto, como o aumento da necessidade do uso de β_2 -agonistas se relaciona com o fraco controlo da asma, quando presente, implica a instituição de uma terapêutica anti-inflamatória (8).

A presença de salbutamol na urina em concentrações superiores a 1000ng/ml ou de formoterol que excedam 40 ng/mL, não justificados na AUT, é interpretada como um resultado analítico adverso. Esta interpretação só é alterada se o atleta conseguir provar, por meio de estudos farmacocinéticos controlados, que o resultado alterado resulta do uso da dose terapêutica aceite (máximo de 1600 μ g/24 horas) de salbutamol inalado (56, 70).

A recente emergência de novas categorias de β_2 -agonistas representa uma nova preocupação para as entidades anti-*doping*. A indústria farmacêutica tem vindo a desenvolver uma nova geração de broncodilatadores, designados como “ultra-LABA’s” (72). Esta categoria partilha o início de ação dos SABA’s mas os seus efeitos são muito mais prolongados.

Além disso, a indústria animal tem-se tornado dependente do uso de broncodilatadores anabolizantes sistémicos, pois está comprovado que a sua administração nos animais promove

o seu crescimento, graças às propriedades anabólicas intrínsecas demonstradas em vários estudos (72). O aumento do número de amostras positivas para clenbuterol (SABA), proibido pela WADA/IOC, deriva provavelmente do consumo de carne contaminada. Este achado levanta controvérsias, uma vez que tanto pode ser resultado da ingestão acidental de carne contaminada, ou da sua utilização deliberada com o propósito de melhorar a *performance*. A WADA iniciou um projecto em 2001 com vista a desenvolver uma estratégia e um marcador para poder distinguir qual a origem do clenbuterol detetado na urina, se devido ao consumo de carne ou devido à sua utilização abusiva pelos atletas.

Atualmente os laboratórios anti-*doping* enfrentam novas dificuldades devido aos fatos anteriormente citados. Entre os quais se destacam:

- O aumento do número de β_2 -agonistas identificados em diferentes tipos de amostras implica a necessidade de procurar novos métodos analíticos;
- A presença de *guidelines* que restringem a aplicação de certas metodologias analíticas, além dos limites ambíguos elaborados pelos regulamentos oficiais;
- Maiores gastos devido à implementação de novos métodos;
- Procura de pessoal treinado;
- Uso de novos instrumentos potentes na deteção de substâncias proibidas.

8. Discussão e conclusões

Os fenómenos de broncoconstrição induzida pelo esforço acompanham o atleta desde os seus tempos mais remotos. Hoje em dia, sabe-se que a BIE influencia a qualidade de vida e com o tempo, pode ser uma das causas de morbi/mortalidade nos atletas, particularmente nos que praticam desportos de *endurance*.

Apesar das diversas teorias propostas, pouco ainda se sabe sobre a fisiopatologia da BIE. O modelo mais recente sugere que o próprio exercício pode funcionar como um regulador da expressão citocínica, alterando o diâmetro das vias aéreas.

O aumento da prevalência da BIE/AIE e da asma geraram preocupações no âmbito da saúde no atleta a nível internacional devido ao uso progressivo de medicação broncodilatadora.

É este e outros motivos, como as condições a que os atletas suscetíveis estão sujeitos, os testes de deteção usados e a população recrutada, que têm impedido o alcance da exata prevalência mundial da BIE.

Conclui-se que é necessário realizar novos estudos sobre a sua fisiopatologia que possibilitem o desenvolvimento de métodos de diagnóstico/tratamento que preveninam eficazmente as deteriorações da *performance* e saúde do atleta.

Importa observar que o sistema respiratório pode ser um obstáculo no desempenho desportivo e, por vezes, pode mesmo ser a causa de morte. Muitas das vezes o atleta não é capaz de reconhecer a BIE devido à sua elevada preparação física e/ou à incapacidade dos treinadores, colegas e familiares de reconhecer o quadro sitomatológico.

Existe ainda alguma falta de consenso quanto à implementação dos métodos de rastreio, principalmente nos atletas atópicos e nos praticantes de desportos de *endurance* (esqui de fundo, biatlo, ciclismo, patinagem no gelo, natação). O rastreio da BIE deve incluir testes de fácil execução e não invasivos que permitam detetar o broncoespasmo e/ou a redução da saturação arterial de O₂ durante e após o esforço intenso. Dá-se preferência atualmente aos

testes que se aproximem do meio em que o atleta treina ou compete. Na BIE, ao contrário da asma, é preciso complementar a clínica com os testes de diagnóstico, uma vez que se provou que os sintomas são fracos preditores de broncoconstrição induzida pelo exercício.

A sensibilidade dos vários testes permitidos pela organização de controlo anti-doping variam consoante o desporto. Por esse motivo, e para evitar a preocupação do sobre/sub-diagnóstico da BIE, pode ser útil desenvolver testes altamente específicos e sensíveis para cada modalidade desportiva.

Apesar do número crescente de publicações sobre asma e exercício, as recomendações terapêuticas actuais para a BIE/AIE derivam das *guidelines* recentes da abordagem da asma (GINA) ou “*consensus statements*” e em parte de pequenos estudos clínicos randomizados (30, 46). O uso ambíguo dos termos BIE e AIE dificulta tanto a leitura interpretativa como o procedimento diagnóstico e as estratégias de tratamento ideais. Em contrapartida, a decisão terapêutica e acompanhamento individualizado podem diminuir esse risco.

Os β_2 -agonistas inalados continuam a ser os fármacos de eleição, graças à elevada eficácia no alívio sintomático das crises, além de fornecerem uma protecção transitória das vias aéreas quando administrados antes do treino. Pelo contrário, a indução de tolerância com o seu uso frequente, continua a ser uma realidade. Logo, só são recomendados em monoterapia quando a AIE/BIE é ligeira e/ou intermitente. Os corticóides inalados são geralmente usados como primeira linha no controlo da BIE/AIE mas, em situações particulares (treino em ambientes ricos em PM), os antagonistas dos recetores dos leucotrienos, têm-se mostrado mais eficazes. Existem outros fármacos, como os anticolinérgicos, os MCSA's e os anti-histamínicos que parecem ser eficazes no tratamento de alguns atletas, mas devido ao seu papel indefinido na patologia, só se recomendam em casos seleccionados.

O aumento do uso dos β_2 -agonistas também tem resultado da convicção errada da existência de efeitos ergogénicos. De todos, só o salbutamol oral tem mostrado promover o anabolismo.

Apesar disso, muitos dos β_2 -agonistas inalados continuam a não ser permitidos pelos comités anti-*doping*. A emergência de novos β_2 -agonistas no mercado traz implicações no controlo anti-*doping*, pela possibilidade de escaparem aos exames de deteção actuais. O uso destes compostos na criação de gado é uma preocupação adicional nas amostras de *doping*, particularmente nos atletas que vivem nessas regiões. Atualmente não se justifica a recolocação de todos os β_2 -agonistas inalados na lista de substâncias proibidas, pelo fato de não evidenciarem efeitos ergogénicos independentemente de o atleta ser asmático. Contudo, a inclusão destes na lista de monitorização da WADA permitiria um controlo mais apertado da incidência da sua utilização.

Suspeita-se que tanto o fenótipo como a genética determinam a capacidade fisiológica do atleta no que toca ao seu desempenho no treino. As prioridades consistem, ou em encontrar qual o patamar de intensidade e/ou duração do treino que provoque alterações das vias aéreas, ou em aplicar novas medidas preventivas. O exercício, apesar poder desencadear broncospasma nestas situações, não deve ser visto como um obstáculo, mas sim como um promotor de saúde e um estímulo para incluir a atividade física regular no dia-a-dia. Como defendido por diversos atletas olímpicos asmáticos de sucesso, o exercício apresenta benefícios que podem ajudar a ultrapassar vários problemas.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Doutor António Jorge Correia de Gouveia Ferreira, pelo enorme apoio e profissionalismo durante a realização deste artigo de revisão. Também gostaria de agradecer aos meus pais que sempre me incentivaram para procurar fazer o meu melhor. Por último, agradeço especialmente à minha namorada Inês Esteves Dias pela compreensão, os diversos sacrifícios suportados e o constante encorajamento, motivando-me sempre ao longo deste percurso.

Referências Bibliográficas

1. Carver TW. Exercise-induced asthma: critical analysis of the protective role of montelukast. *Journal of asthma and allergy*. 2009;2:93-103.
2. Moreira A, Delgado L, Carlsen KH. Exercise-induced asthma: why is it so frequent in Olympic athletes? *Expert review of respiratory medicine*. 2011;5(1):1-3.
3. Park HK, Jung JW, Cho SH, Min KU, Kang HR. What makes a difference in exercise-induced bronchoconstriction: an 8 year retrospective analysis. *PloS one*. 2014;9(1):e87155.
4. Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Delgado L, Capao-Filipe M, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group report: exercise-induced asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(6):1349-58.
5. Bussotti M, Di Marco S, Marchese G. Respiratory disorders in endurance athletes - how much do they really have to endure? *Open access journal of sports medicine*. 2014;5:47-63.
6. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. *Allergy*. 2008;63(4):387-403.
7. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;105(6 Suppl):S1-47.
8. Backer V, Lund T, Pedersen L. Pharmaceutical treatment of asthma symptoms in elite athletes - doping or therapy? *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2007;17(6):615-22.
9. Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD, Bougault V, Boulet LP, Rundell KW, et al. Respiratory health of elite athletes - preventing airway injury: a critical review. *British journal of sports medicine*. 2012;46(7):471-6.
10. Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):225-35; quiz 36-7.
11. Morton AR, Fitch KD. Australian association for exercise and sports science position statement on exercise and asthma. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia*. 2011;14(4):312-6.
12. Koskela H, Di Sciascio MB, Anderson SD, Andersson M, Chan HK, Gadalla S, et al. Nasal hyperosmolar challenge with a dry powder of mannitol in patients with allergic rhinitis. Evidence for epithelial cell involvement. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000;30(11):1627-36.
13. Mickleborough TD, Lindley MR, Ionescu AA, Fly AD. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest*. 2006;129(1):39-49.
14. Anderson SD, Holzer K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(3):419-28.
15. Goodman M, Hays S. Asthma and swimming: a meta-analysis. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2008;45(8):639-47.
16. Bernard A, Nickmilder M, Voisin C. Outdoor swimming pools and the risks of asthma and allergies during adolescence. *The European respiratory journal*. 2008;32(4):979-88.

17. Sue-Chu M, Karjalainen EM, Laitinen A, Larsson L, Laitinen LA, Bjermer L. Placebo-controlled study of inhaled budesonide on indices of airway inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67(4):417-25.
18. Helenius I, Ryttilä P, Sarna S, Lumme A, Helenius M, Remes V, et al. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(6):962-8.
19. Mickleborough TD, Rundell KW. Dietary polyunsaturated fatty acids in asthma- and exercise-induced bronchoconstriction. *European journal of clinical nutrition*. 2005;59(12):1335-46.
20. Ansley L, Rae G, Hull JH. Practical approach to exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2013;22(1):122-5.
21. Rundell KW, Sue-Chu M. Air quality and exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2013;33(3):409-21, ix.
22. Bougault V, Turmel J, St-Laurent J, Bertrand M, Boulet LP. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *The European respiratory journal*. 2009;33(4):740-6.
23. Wolfarth B, Wuestenfeld JC, Kindermann W. Ergogenic effects of inhaled beta2-agonists in non-asthmatic athletes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(1):75-87, ix.
24. Bernard A, Carbonnelle S, Dumont X, Nickmilder M. Infant swimming practice, pulmonary epithelium integrity, and the risk of allergic and respiratory diseases later in childhood. *Pediatrics*. 2007;119(6):1095-103.
25. Khan DA. Exercise-induced bronchoconstriction: burden and prevalence. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2012;33(1):1-6.
26. Rundell KW. Pulmonary function decay in women ice hockey players: is there a relationship to ice rink air quality? *Inhalation toxicology*. 2004;16(3):117-23.
27. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(9):1016-27.
28. Fitch KD. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *British journal of sports medicine*. 2012;46(6):413-6.
29. Rundell KW, Caviston R. Ultrafine and fine particulate matter inhalation decreases exercise performance in healthy subjects. *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*. 2008;22(1):2-5.
30. McKenzie DC, Boulet LP. Asthma, outdoor air quality and the Olympic Games. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2008;179(6):543-8.
31. Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Bronchoconstriction provoked by exercise in a high-particulate-matter environment is attenuated by montelukast. *Inhalation toxicology*. 2005;17(2):99-105.
32. Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, Jenkinson DM, Mayers LB, Im J. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000;32(2):309-16.

33. Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):238-46; quiz 47-8.
34. De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M, Van Daele S, de Bilderling G, Masset S, et al. Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstriction. *Pediatric pulmonology*. 2005;39(4):301-5.
35. Kuchar E, Miskiewicz K, Nitsch-Osuch A, Kurpas D, Han S, Szenborn L. Immunopathology of exercise-induced bronchoconstriction in athletes--a new modified inflammatory hypothesis. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2013;187(1):82-7.
36. Carlsen KH. Sports in extreme conditions: the impact of exercise in cold temperatures on asthma and bronchial hyper-responsiveness in athletes. *British journal of sports medicine*. 2012;46(11):796-9.
37. Hull JH, Ansley L, Garrod R, Dickinson JW. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes--should we screen? *Medicine and science in sports and exercise*. 2007;39(12):2117-24.
38. Molis MA, Molis WE. Exercise-Induced Bronchospasm. *Sports Health*. 2010;2(4):311-7.
39. Bonini S. EIB or not EIB? That is the question. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40(9):1565-6.
40. Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(3):444-52.
41. Reardon CL, Creado S. Drug abuse in athletes. *Substance abuse and rehabilitation*. 2014;5:95-105.
42. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, Hancox RJ, McKenzie DC, et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):254-60, 60 e1-7.
43. International Olympic Committee. IOC: Beta2-adrenoceptor agonists and Olympic Games in Beijing. http://www.multimedia.olympic.org/pdf/en_report_1302.pdf.
44. Stensrud T, Berntsen S, Carlsen KH. Exercise capacity and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in a cold environment. *Respiratory medicine*. 2007;101(7):1529-36.
45. Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Bronchial challenges and respiratory symptoms in elite swimmers and winter sport athletes: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):31S-7S.
46. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* 2014. Available from: www.ginasthma.org. 2014.
47. Pohjantahti H, Laitinen J, Parkkari J. Exercise-induced bronchospasm among healthy elite cross country skiers and non-athletic students. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2005;15(5):324-8.
48. Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;110(3):374-80.
49. Anderson SD, Fitch K, Perry CP, Sue-Chu M, Crapo R, McKenzie D, et al. Responses to bronchial challenge submitted for approval to use inhaled beta2-agonists before an event at the 2002 Winter Olympics. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(1):45-50.
50. Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *British journal of sports medicine*. 2005;39(4):232-6.

51. Evans TM, Rundell KW, Beck KC, Levine AM, Baumann JM. Cold air inhalation does not affect the severity of EIB after exercise or eucapnic voluntary hyperventilation. *Medicine and science in sports and exercise*. 2005;37(4):544-9.
52. Haahtela T, Malmberg P, Moreira A. Mechanisms of asthma in Olympic athletes--practical implications. *Allergy*. 2008;63(6):685-94.
53. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest*. 2003;123(2):468-74.
54. Carbonnelle S, Bernard A, Doyle IR, Grutters J, Francaux M. Fractional exhaled NO and serum pneumoproteins after swimming in a chlorinated pool. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008;40(8):1472-6.
55. Kemp JP. Exercise-induced bronchoconstriction: The effects of montelukast, a leukotriene receptor antagonist. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009;5:923-33.
56. World Anti Doping Agency. *The World Anti-Doping Code. The 2015 prohibited list: International Standard*. Available at: <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2015-prohibited-list-en.pdf> Accessed on October 20, 2014.
57. Dickinson J, Whyte G, McConnell A. Inspiratory muscle training: a simple cost-effective treatment for inspiratory stridor. *British journal of sports medicine*. 2007;41(10):694-5; discussion 5.
58. Weinberger M. Long-acting beta-agonists and exercise. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008;122(2):251-3.
59. Kindermann W, Meyer T. Inhaled $\beta(2)$ agonists and performance in competitive athletes. *British journal of sports medicine*. 2006;40(Suppl 1):i43-i7.
60. Striegel H, Simon P, Frisch S, Roecker K, Dietz K, Dickhuth HH, et al. Anabolic ergogenic substance users in fitness-sports: a distinct group supported by the health care system. *Drug and alcohol dependence*. 2006;81(1):11-9.
61. Carlsen KH, Hem E, Stensrud T, Held T, Herland K, Mowinckel P. Can asthma treatment in sports be doping? The effect of the rapid onset, long-acting inhaled beta2-agonist formoterol upon endurance performance in healthy well-trained athletes. *Respiratory medicine*. 2001;95(7):571-6.
62. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *The European respiratory journal*. 2008;31(1):143-78.
63. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy*. 2008;63(5):492-505.
64. van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *The American review of respiratory disease*. 1992;146(3):547-54.
65. International Olympic Committee. IO consensus statement on asthma in elite athletes. January 2008. Available from: http://www.olympic.org/Documents/Reports/EN/en_report_1301.pdf. Cited 2015, Jan 15.
66. Simpson AJ, Tufvesson E, Anderson SD, Romer LM, Bjermer L, Kippelen P. Effect of terbutaline on hyperpnoea-induced bronchoconstriction and urinary club cell protein 16 in athletes. *Journal of applied physiology*. 2013;115(10):1450-6.

67. Jorens PG, Sibille Y, Goulding NJ, van Overveld FJ, Herman AG, Bossaert L, et al. Potential role of Clara cell protein, an endogenous phospholipase A2 inhibitor, in acute lung injury. *The European respiratory journal*. 1995;8(10):1647-53.
68. Helenius I, Lumme A, Haahtela T. Asthma, airway inflammation and treatment in elite athletes. *Sports medicine*. 2005;35(7):565-74.
69. Weiler JM. Why must olympic athletes prove that they have asthma to be permitted to take inhaled β 2-agonists? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 111(1):36-7.
70. Drobnic F. [The athlete with asthma and the new 2010 anti-doping regulations. Less work to change a limited therapy]. *Archivos de bronconeumologia*. 2010;46(5):280-1.
71. World Anti-Doping Agency. *The world anti-Doping Code. The 2015 World Anti-Doping Code*. Available from: <https://wada-main-prod.s3.amazonaws.com/resources/files/wada-2015-world-anti-doping-code.pdf>. Accessed January 13, 2015.
72. Fragkaki AG, Georgakopoulos C, Sterk S, Nielen MW. Sports doping: emerging designer and therapeutic beta2-agonists. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2013;425:242-58.