

*Treatment of exercise induced asthma: from child to professional athlete*

**Raul E. Melo<sup>1</sup>, Dirceu Solé<sup>2</sup>**

1 - Doutor em Medicina pela UNIFESP/EPM e Especialis-ta pela SBAl; 2 - Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP/EPM

**Resumo**

**Objetivo:** Apresentar e discutir os principais fármacos empregados no tratamento da Asma Induzida por Exercício (AIE)

**Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica em base de dados MedLine e que teve como palavras de busca: Asma induzida por Exercício, tratamento em literatura de língua inglesa, espanhola e portuguesa.

**Resultados:** AIE é um problema comum. Ocorre em até 90% dos asmáticos, mas sua patofisiologia ainda não é completamente conhecida. AIE tem despertado a atenção de pais e pediatras devido à importância do exercício no desenvolvimento psicomotor de crianças e adolescentes. Benefício apenas parcial é observado com medidas não farmacológicas, como escolha de exercício menos asmátogênico, aquecimento antes da atividade física ou mesmo alterações na dieta. A terapia farmacológica inclui medicações prévias ao exercício e medicações diárias para o controle da asma associadas a medicações específicas para a AIE. A maioria delas, inclusive um vasto arsenal de drogas inusitadas, como antioxidantes, heparina, bloqueadores de cálcio, antihistamínicos e furosemida, já demonstraram alguma eficácia na prevenção da AIE. A terapêutica de escolha continua sendo os beta-agonistas, seja de curta ou longa duração. Recentemente, os antagonistas de leucotrienos demonstraram ser altamente eficazes, com poucos efeitos colaterais, além da vantagem de serem administrados apenas uma ou duas vezes ao dia.

**Conclusão:** Além da abordagem não farmacológica, existem várias opções terapêuticas que podem ser utilizadas em pacientes asmáticos com AIE.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(2):61-70 Asma, Asma Induzida por Exercício, Broncoespasmo Induzido por exercício, Criança, Terapêutica da Asma.

**Abstract**

**Objective:** The aim of this study is to review the therapeutic aspects of exercise-induced asthma.

**Methods:** Data obtained by search in Medline using words: exercise-induced asthma, treatment of asthma.

**Results:** Exercise-induced asthma is a common problem that occurs in up to 90% of asthmatics, but the exact pathophysiology is still unknown. Exercise-induced asthma is of major concern for pediatricians and parents, due to the importance of regular physical activity in the psychomotor development of children and adolescents. Partial benefit is seen with non-pharmacologic therapy, among them: exercise less asth-mogenic, warm-up before the physical activity and diet alterations. Pharmacological therapy includes medications before exercise and daily medications plus medications before exercise. Most medications for the therapy of asthma, even some unconventional ones such as antioxidants, heparin, calcium blockers, anti-histamines and furosemide have demonstrated at least some efficacy in the prevention of exercise-induced asthma. The first-line therapy is still the beta-agonists, whether short-acting or long-acting ones. Recently, the antagonists of cysteinyl leukotrienes have demonstrated to be highly effective with minimal side effects, providing long protection after once or twice daily dosage.

**Conclusion:** Besides the non-pharmacological therapy, there is a variety of pharmacological approaches that can be used in patients with exercise-induced asthma.

## Introdução

Asma induzida por exercício (AIE) é um dos termos utilizados para descrever o fenômeno de obstrução transitória ao fluxo aéreo que se segue a um exercício extenuante e de curta duração<sup>1</sup>. A prevalência da AIE na população geral varia de 4% a 15%<sup>2,3</sup>. Acredita-se que até 90% dos asmáticos apresentem algum grau de resposta brônquica ao exercício<sup>4,5</sup>. No entanto, a remissão espontânea, sem a necessidade de terapia broncodilatadora na maioria dos casos, associada à história clínica nem sempre evidente, têm como consequência subdiagnóstico e abordagem terapêutica insuficiente.

Sabe-se que a AIE pode gerar limitações às atividades físicas escolares e alterar o desempenho de atletas olímpicos ou profissionais<sup>6,7</sup> - nos jogos olímpicos de Los Angeles 11,2% dos atletas tiveram diagnóstico de AIE<sup>8</sup>. Além disso, somando-se a um quadro clínico que pode se manifestar como tosse isolada, dor torácica e dor abdominal<sup>9,10,11</sup>, 50% dos pacientes asmáticos com história negativa de AIE e 40% atópicos sem história prévia de asma terão resultado positivo em prova de desencadeamento<sup>12</sup>. Ao contrário dos desencadeamentos farmacológicos (histamina ou metacolina, por exemplo), em que tanto asmáticos como indivíduos normais, dependendo da intensidade do estímulo, manifestam resposta de broncoconstrição, o desencadeamento com exercício, apesar da menor sensibilidade, tem alta especificidade<sup>13</sup>.

Estes dados evidenciam a necessidade da intervenção terapêutica em uma parcela significativa dos pacientes asmáticos.

## Tratamento não farmacológico

Pela própria característica da criança, que se movimenta e se exercita continuamente, a AIE pode alterar inclusive sua convivência com os colegas. Crianças asmáticas com alterações psico-sociais apresentaram marcante melhora do desenvolvimento da personalidade ao participarem de programas de treinamento físico que enfatizam a importância da sua integração com o meio ambiente e o esporte<sup>14</sup>. Em contrapartida, crianças submetidas a um estado emocional negativo, inseguras em relação às condições das vias aéreas, tendem a supervalorizar os sintomas e a interpretar as sensações gerais relacionadas ao exercício (fadiga, pulsação cardíaca elevada, hiperpnéia) como relacionadas à asma<sup>15</sup>.

Sabe-se que indivíduos asmáticos têm um condicionamento físico menor, com capacidades aeróbica ( $Vo_2$ máx.) e anaeróbica menores. Utilizando o teste de Cooper, observamos que a capacidade aeróbica de crianças asmáticas foi significativamente menor que as do grupo controle<sup>16</sup>. Mesmo quando a queda de função pulmonar não é significativamente mensurada, pode haver uma exigência de maior ventilação no paciente asmático durante o exercício<sup>17</sup>. Apesar de Mólki & Im-pivaara<sup>18</sup> interrogarem se a atividade física melhoraria a função pulmonar em indivíduos com asma, outros autores demonstraram que, apesar da hiper-responsividade brônquica à histamina manter-se inalterada<sup>19</sup>, não há dúvida de que um programa de treinamento melhora a capacidade aeróbica<sup>20</sup> com consequente diminuição da ventilação-minuto e da resposta broncoconstrição ao exercício, levando à melhora da sensação de dispnéia<sup>21</sup>.

Além de um programa de treinamento físico, a escolha do esporte e as condições em que ele é realizado podem afetar o desempenho do paciente asmático. Atividades muito asmátogênicas incluem esportes em condições adversas - clima frio e/ou seco (por ex.: esqui na neve e hóquei no gelo) e os que demandam alta ventilação-minuto (por ex.: corrida livre e futebol). É interessante constatar que a asma é particularmente prevalente em nadadores, pois a natação está entre as atividades físicas mais bem toleradas pelos asmáticos<sup>22</sup>, provavelmente dando origem à crença popular de que a natação "cura a asma".

Uma orientação simples na prática clínica seria a de realizar aquecimentos curtos e repetidos, reduzindo a resposta asmátogênica ao exercício<sup>23</sup>. Em aproximadamente metade dos asmáticos, a resposta brônquica à hiperpnéia não se repetirá com a mesma intensidade, se o exercício for repetido, nas mesmas condições, até 2 a 4 horas após<sup>24</sup>, configurando o período refratário da AIE. Estudos in vivo têm demonstrado o papel da prostaglandina  $E_2$  na atenuação da AIE<sup>25</sup>, provavelmente como resultado de um mecanismo interdependente, envolvendo leucotrienos (LT) e prostaglandinas.

São necessários mais estudos para comprovar a vantagem na utilização de outras medidas, que envolvem alteração na dieta, vitaminas e antioxidantes.

## Tratamento farmacológico

O lançamento de um agente beta-2 agonista para inalação (salbutamol), no final da década de 60, foi um marco importante na farmacoterapia da asma e, particularmente, na prevenção dos sintomas induzidos pelo exercício, devido à sua eficiência e praticidade. Desde então, os variados mecanismos de indução do broncoespasmo têm explicado a eficácia de drogas até então inusitadas, corroborando uma patofisiologia complexa (figura 1). A lista de mediadores envolvidos na patogênese da asma e, em menor extensão, na AIE, não pára de crescer. O uso de antagonistas ajuda a compreender melhor este assunto, mas, na maioria das vezes, trata-se de eficácia “estatística-mente significativa”, com um grande número de pacientes que teve melhora apenas regular, ou simplesmente não obteve nenhum resultado anímador, provavelmente devido a essa rede aparentemente infindável de conexões, com exemplos de estimulação mútua. Adicionando-se a multiplicidade de ações de cada droga anti-asmática, a divisão em categorias torna-se meramente didática.

### **Ação direta no músculo brônquico**

Os agonistas beta 2 adrenérgicos seletivos, por via inalatória, ainda são considerados a primeira escolha na prevenção e tratamento da AIE, principalmente quando administrados até 60 minutos antes do exercício<sup>26</sup>. O terbutalino<sup>27</sup>, o fenoterol<sup>28</sup>, o salbutamol (albuterol) e o procaterol<sup>29</sup>, o metaproterenol<sup>30</sup>, o reproterol<sup>31</sup>, o bitolterol<sup>32</sup> e o rimiterol<sup>33</sup> já foram estudados, alguns deles extensivamente. Recentemente, o levalbuterol demonstrou ser igualmente eficaz ao seu isômero, salbutamol, na prevenção da AIE e do broncoespasmo induzido por ar frio, sem induzir taquifilaxia a curto prazo<sup>34</sup>.

Além de outros efeitos documentados destes agentes no transporte de muco, inibição da via co-

linérgica<sup>35</sup> e até uma possível atuação direta no mastócito<sup>36</sup>, ou inibição da produção de LTD<sub>4</sub><sup>37</sup>, seu efeito protetor na AIE é resultado majoritariamente da potente ação broncodilatadora, até porque estes agonistas beta adrenérgicos não inibem a fase tardia e não promovem melhora da hiper-responsividade brônquica<sup>38</sup>.

Novos agentes beta 2 adrenérgicos têm conferido proteção mais prolongada (até 12 horas) quando comparada ao salbutamol, notadamente o formoterol<sup>39</sup> e o salmeterol<sup>40</sup>. A desvantagem desta classe de drogas parece residir na tendência à taquifilaxia, não comprovada até o momento, com seu uso regular<sup>41</sup>.

Outras drogas que têm efetividade devido à sua ação direta na musculatura brônquica incluem as metilxantinas, como a cafeína<sup>42</sup>, a emprofilina<sup>38</sup> e, de maior importância clínica, a teofilina<sup>43</sup>.

Apesar de ser considerada um agente sintomático como os simpatomiméticos, a teofilina tem algumas propriedades antiinflamatórias por seu efeito modulador em linfócitos T e interferência na liberação de algumas citocinas<sup>44</sup>. No entanto, seu uso na prevenção da AIE é restrito devido a questões relacionadas à segurança e praticidade<sup>45</sup>. A tendência atual é o desenvolvimento de drogas que inibam seletivamente a enzima fosfodiesterase IV, resultando em maior eficácia associada a menores efeitos colaterais<sup>46</sup>.

### **Bloqueio parassimpático**

A modulação do reflexo vagal em outros níveis da cadeia parassimpática, além de seu efeito direto na musculatura brônquica e nos receptores da mucosa<sup>47</sup>, é outra maneira de prevenir a AIE, apesar de ter-se mostrado mais eficiente no tratamento da bronquite crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>48</sup>. O efeito limitado da atropina no desencadeamento com exercício e ar frio sugere que o papel da broncoconstrição reflexa é de menor importância<sup>49</sup>.

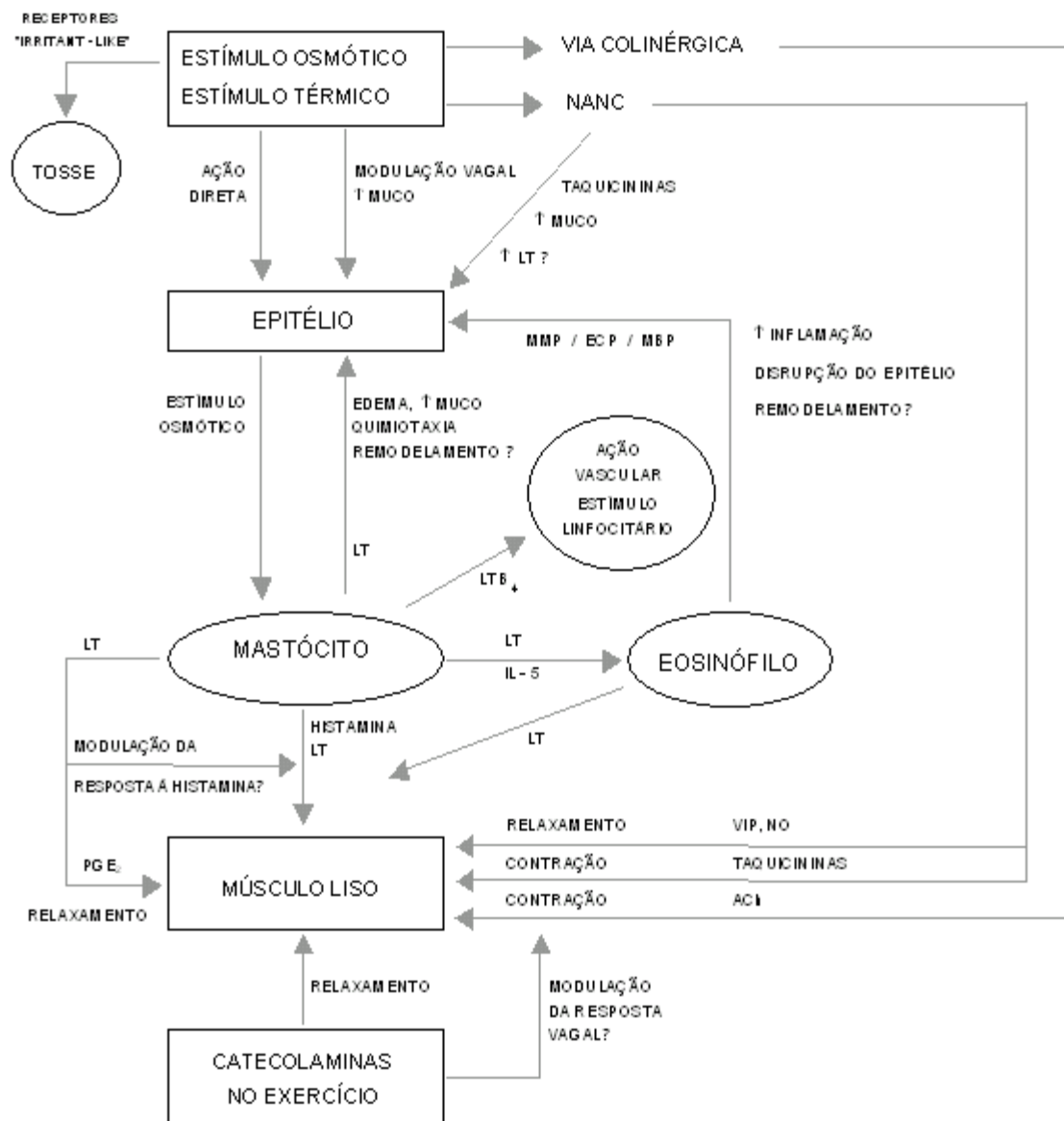
Além dos agentes anticolinérgicos já citados, os anestésicos locais também têm ação parassimpática, bloqueando fibras aferentes na mucosa que reveste as grandes vias aéreas<sup>50</sup>. A aplicação em orofaringe da lidocaína, anestésico local, na tentativa de bloquear receptores *irritant-like*, em desencadeamento com exercício e hiperventilação, obteve resultados conflitantes<sup>51,52</sup>.

### **Antiinflamatórios esteróides**

Os corticosteróides, como drogas preventivas da AIE, têm apresentado resultados variáveis<sup>53</sup>. Melhor proteção foi observada com o uso prolongado, previamente aos desencadeamentos com exercício, histamina e hiperventilação<sup>54</sup>. A supressão da

produção intracelular de ácido araquí-dônico, ao atuar na enzima fosfolipase A2, e as-sim, indiretamente, inibir a geração de LT cisteí-nicos, é uma das propriedades dos corticosteróides, mas seu débil efeito preventivo na AIE sugere que esta inibição não é tão eficiente como a pro-duzida pelos antagonistas de LT. Atesta este fato estudo recente que mostra o efeito aditivo do an-tagonista de LT, montelucaste, na asma parcial-mente controlada com corticosteróide inalado<sup>55</sup>.

**Figura 1** - Esquema da cascata de reações derivadas da hiperpnéia



### Antagonistas de mediadores - não corticoste-róides

Esta forma de atuação farmacológica na pre-venção da AIE se refere à interferência na for-mação ou ação (bloqueando receptores) de subs-tâncias broncoconstritoras e/ou, indiretamente, promotoras de inflamação. As principais drogas deste grupo, antes do surgimento dos antagonistas de LT, eram as cromonas: cromoglicato dissódico e seu correlato, o nedocromil sódico, que confe-rem proteção comparável contra AIE<sup>56</sup>, e também à hiperventilação isocápnica com ar frio<sup>57</sup>. O seu mecanismo de ação está relacionado ao bloqueio dos canais de cloro das células epiteliais, impe-dindo liberação de histamina e fatores quimiotáti-cos pelos mastócitos da mucosa brônquica<sup>58</sup>, além de possível bloqueio do reflexo neurogênico, pelo neurônio aferente, e estímulo à liberação de PG inibitórias, pois bloqueia a broncoconstricção in-duzida por aspirina<sup>59</sup>.

Recentemente, Matsuse *et al*<sup>60</sup>, elucidaram um mecanismo adicional para os efeitos antiinflamatórios do cromoglicato, ao observarem sua interferência na produção da IL-5 e interferon gama (IFN-g) por células mononucleares de sangue periférico.

Em estudo com crianças asmáticas, demonstramos que a eficácia do cromoglicato na AIE era semelhante à da furosemida inalada<sup>61</sup>, um diurético de alça que mostrou também ser eficaz na prevenção de outros estímulos<sup>62,63</sup> mas sem pre-visão de uso na prática clínica.

Bloqueadores do canal de cálcio<sup>64</sup>, têm sido estudados com resultados conflitantes. Além da ação nos mastócitos da mucosa e na musculatura lisa brônquica, essas drogas provavelmente promovem dilatação vascular, assim como a fento-lamina, bloqueador -adrenérgico<sup>65</sup>.

A maior parte dos estudos sobre a eficácia dos anti-histamínicos na AIE têm resultados contro-versos<sup>49,65,66</sup>. No entanto, a terfenadina em doses elevadas<sup>67</sup>; e a cetirizina, neste caso pela via inalatória, mostraram-se eficazes<sup>68</sup>.

### **Antagonistas de leucotrienos**

Dentre os mediadores liberados na mucosa respiratória, os LT merecem um capítulo à parte, pois alguns de seus metabólitos (C<sub>4</sub> e D<sub>4</sub>), identificados no final da década de 70, são os mais potentes broncoconstritores já estudados em humanos<sup>69</sup>. Muito antes do isolamento destes compostos, já se acreditava que um bloqueador eficaz deste grupo de mediadores (Substância de Reação Lenta da Anafilaxia, SRS - A) iria ter um papel importante no controle da asma.

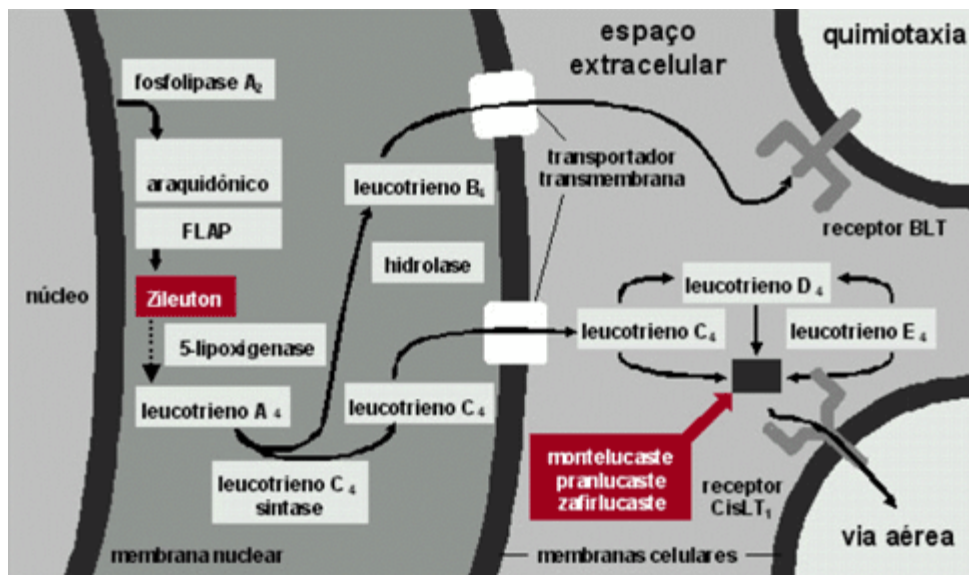
Em 1973, Sheard<sup>70</sup> descobriu que o composto FPL 55-712, precursor do zafirlucaste, tinha a capacidade de bloquear os receptores cisteínicos. No final da década de 80 surgiu o primeiro inibidor da 5-lipoxigenase; logo após se seguiu a descoberta da proteína ativadora da 5-lipoxigenase (FLAP) e sua participação na produção dos LT. Em 1995, no Japão, foi lançada comercialmente a primeira droga deste grupo: pranlucaste. Desde então, estas drogas têm sido classificadas como modificadores de leucotrienos, já que bloqueiam a formação ou a ligação a seus receptores. Acreditamos que a denominação antagonista de leuco-trieno seja mais adequada, pois os mediadores não são "modificados", estrutural ou funcionalmente. A evolução dos estudos com este grupo de drogas culminou, após o surgimento do pranlucaste, com o lançamento comercial do zafirlucaste, nos Estados Unidos, em 1998. A opção clínica do uso de um antagonista de LT pode ser considerada um divisor de águas na estratégia medicamentosa do controle da asma.

Os bloqueadores de receptores (zafirlucaste, montelucaste e pranlucaste) ligam-se com alta afinidade e seletividade aos receptores cisteínicos encontrados nas vias aéreas. Não são broncodilatores per se, mas melhoram a função pulmonar de pacientes com asma moderada e grave<sup>55</sup>, indicando que os LT cisteínicos podem estar sendo liberados continuamente na árvore brônquica destes pacientes, contribuindo para a manutenção de um tônus brônquico aumentado<sup>71</sup>.

Muitos trabalhos demonstraram de forma inequívoca a eficácia dos antagonistas de LT na AIE<sup>72,73</sup>, mas apenas um estudo, até o momento, comparou a eficácia do MK com o zafirlucaste e o zileuton, acrescentando ainda um beta agonista de longa duração, o salmeterol, em desencadeamentos a cada quatro horas<sup>74</sup>. O único antagonista de LT comercialmente disponível não testado neste estudo foi o pranlucaste. Com exceção do zileuton, cuja recomendação de uso é a cada seis horas, as outras três drogas apresentaram eficácia equivalente até 12 horas após a ingestão de uma única dose.

Recentemente, demonstramos em crianças asmáticas que o montelucaste atenuou a AIE e aboliu a sua fase tardia<sup>75</sup>. A existência da fase tardia ainda gera controvérsias. Estudos recentes têm mostrado uma tendência para a aceitação da resposta tardia ao exercício como genuinamente associada à AIE<sup>76,77,78</sup>. Apesar da semelhança desse fenômeno com a fase tardia da asma induzida por alérgeno, ainda não se sabe se existe processo inflamatório associado, pois a presença da fase tardia após o exercício não altera a resposta brônquica à histamina ou metacolina<sup>79</sup>.

### **Figura 2 – “Modificadores” de leucotrienos**



### Outros antagonistas

Por mecanismo ainda não estabelecido, a heparina demonstrou ser eficaz na prevenção da AIE<sup>80</sup>. Em estudo recente utilizando modelo canino, a heparina bloqueou a produção de eicosanóides resultantes da hiperventilação<sup>81</sup>. Além disso, as drogas que interferem na ação de prostaglandinas broncoconstritoras e tromboxano também têm apresentado resultados positivos<sup>82</sup>. Ainda é cedo para precisar se estas informações terão algum resultado clínico prático. Provavelmente não, em vista da disponibilidade dos antagonistas de LT atuais.

### Combinação de drogas

Na maioria dos casos, o uso de apenas uma droga será clinicamente suficiente para a realização satisfatória de exercícios físicos rotineiros. Um pequeno grupo de asmáticos poderá necessitar a administração de duas drogas. Benedictis *et al*<sup>83</sup> observaram que a combinação de nedocromil e salbutamol confere proteção de 100% na AIE. Existe efeito aditivo, por exemplo, com o uso de teofilina e um agente beta 2 adrenérgico e, em alguns pacientes, com o uso de três drogas<sup>84</sup>.

Há poucas informações a respeito da combinação de um antagonista de LT com outras drogas na prevenção da AIE. É natural admitir que a associação com um anti-histamínico possa trazer benefícios, já que a histamina, um importante mediador liberado na AIE, não é bloqueada pelo antagonista de LT. Em estudos experimentais com tecido brônquico de asmáticos, a contração induzida pela adenosina foi totalmente bloqueada pela associação do zafirlucaste ou inibidor da FLAP (MK-886) com um anti-histamínico<sup>85</sup>. No entanto, estudo clínico de Quizon *et al*<sup>86</sup> não mostrou aumento da eficácia preventiva do zafirlucaste na asma induzida por ar frio e seco ao ser adicionada à loratadina.

### Conclusões

No II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma<sup>87</sup>, salienta-se que “a inalação de um beta-2 agonista, 15 a 30 minutos antes do exercício, é o tratamento de escolha para AIE; permite à criança a escolha de modalidade de exercício de sua preferência”. Porém, em se tratando de crianças, o exercício não é previsível, em horário e intensidade. Os agentes beta-agonistas de longa duração poderiam ser vantajosos na prevenção da AIE nessa população. Mas apesar de Busse *et al*<sup>88</sup>, comparando salmeterol e zafirlucaste na asma crônica, terem observado melhora mais acentuada nos pacientes que utilizaram o beta-2 agonista, este não deve ser usado como monoterapia no acompanhamento da asma. Ademais, seu tempo de proteção pode diminuir ao longo do tratamento<sup>89</sup>.

A controvérsia em relação ao possível efeito deletério dos agentes beta-agonistas, associada ao surgimento dos antagonistas de LT, considerados seguros até o presente momento, e à contemporânea abordagem da asma como uma doença inflamatória<sup>90</sup>, leva-nos a colocar em segundo plano uma droga broncodilatadora para uso corrente na prevenção da AIE em crianças e adolescentes que não pertençam a um grupo de atletas de elite, principalmente se esta forma de tratamento não

traz benefícios adicionais, como o controle de um possível broncoespasmo posterior, característico da fase tardia do exercício. Neste caso, o controle da hiper-responsividade brônquica, com a utilização de drogas preventivas e antiinflamatórias, como os corticoesteróides inalados, cromonas e, mais recentemente, antagonistas de LT, seriam boas alternativas para o controle da AIE a médio prazo, em pacientes que também apresentam sintomas de asma a outros estímulos.

## Referências bibliográficas

1. Anderson SD, Schoeffel RE, Black JL, Daviskas E. Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma: a re-evaluation. *Eur J Respir Dis.* 1985;67:20-30.
2. Burr ML, Burtland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child.* 1989;64: 1452-6.
3. Heaman DJ, Estes J. The free-running asthma screening test: an approach to screening for exercise-induced asthma in rural Alabama. *J Sch Health.* 1997;67(3):83-8.
4. Sano F, Solé D, Naspitz CK. Prevalence and characteristics of exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9(4):181-5.
5. Anderson S, Holzer K. Exercise-induced asthma: Is it the right diagnosis in elite athletes? *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:419-28.
6. Menardo-Mazeran G, Michel FB, Menardo JL. L'enfant asthmatique et le sport au college: enquête auprès des professeurs d'éducation physique et sportive. *Rev Mal Resp.* 1990;7:45-9.
7. Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:444-52.
8. Voy RO. The U.S. Olympic Committee experience with exercise-induced bronchospasm, 1984. *Med Sci Sports Med.* 1986;18: 328-30.
9. Nudel DB, Diamant S, Brady T, Jarenwattananon M, Buckley BJ, Gootman N – Chest pain, dyspnea on exertion, and exercise induced asthma in children and adolescents. *Clin Pediatrics.* 1987;26: 388-92.
10. Brand PLP, Rijcken B, Schouten JP, Köeter GH, Weiss DS. Perception of airway obstruction in a random population sample. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:396-401.
11. Wiens L, Sabath R, Ewing L, Gowdamarajan R, Portnoy J, Scagliotti D. Chest pain in otherwise healthy children and adolescents is frequently caused by exercise-induced asthma. *Pediatrics.* 1992; 90:350-3.
12. Kawabori I, Pierson WE, Conquest LL, Bierman CW. Incidence of exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1976;58:447-55.
13. Reisman J, Mappa L, De Benedictis F, McLaughlin FJ, Levison H. Cold air challenge in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1987;3:251-4.
14. Engström I, Fålkström I, Karlberg E, Sten G, Bjurén J. Psychological and respiratory physiological effects of a physical exercise programme on boys with severe asthma. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80: 1058-65.
15. Mannix ET, Dresser KS, Aukley D, Farber MO, Garcia JG. Cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of patients with occupational asthma and reactive airways dysfunction syndrome. *J Investig Med.* 1998;46(5):236-42.
16. Costa NP, Spinelli AR, Infante LMC, Solé D, Naspitz CK. Avaliação da condição aeróbica em crianças com asma e controles, pelo teste corrida-caminhada (teste de Cooper). *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 1997;20:23-33.
17. Baraldi E, Santuz P, Magagnin G, Filippone M, Zacchello F. Effect of disodium cromoglycate on ventilation and gas exchange during exercise in asthmatic children with a postexertion FEV1 fall less than 15 percent. *Chest.* 1994;106:1083-88.
18. Mölki E, Impivaara O. Intensity of physical activity and respiratory function in subjects with and without bronchial asthma. *Scand J Med Sci Sports.* 1998;8(1):27-32.
19. Matsumoto I, Araki H, Tsuda K, Odajima H, Ni-shima S, Higaki Y, *et al.* Effects of swimming training on aerobic capacity and exercise-induced bronchoconstriction in children with bronchial asthma. *Thorax.* 1999;54(3):190-1.
20. Neder JA, Nery LE, Silva AC, Cabral AL, Fernandes AL. Short-term effects of aerobic training in the clinical management of moderate to severe asthma in children. *Thorax.* 1999;54(3):202-6.
21. O'Byrne PM. Exercise-induced bronchoconstriction: elucidating the roles of leukotrienes and prostaglandins. *Pharmacotherapy.* 1997;17:31S-38S.
22. Nichols AW. Nonorthopaedic problems in the aquatic athlete. *Clin Sports Med.* 1999;18(2):395-411.
23. De Bisschop C, Guenard H, Desnot P, Vergeret J. Reduction of exercise-induced asthma in children by short, repeated warm ups. *Br J Sports Med.* 1999;33(2):100-4.
24. Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. The refractory period after exercise-induced asthma: its duration and relation to the severity of exercise. *Am Rev Respir Dis.* 1978;117:247-54.
25. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Ni-zankowska E, Szczeklik A *et al.* Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest.* 1998;101(4):834-46.
26. Sly RM. Beta-adrenergic drugs in the management of asthma in athletes. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73:680-5.

27. Xuan ATD, Lebeau C, Roche R, Ferriere A, Cha-ussain M. Inhaled terbutaline administered via a spacer fully prevents exercise-induced asthma in young asthmatic subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res.* 1989;17:506-13.
28. Bundgaard A, Schmidt A. Pretreatment of exercise-induced asthma by fenoterol delivered as inhalation powder and pressurized aerosol. *Ann Allergy.* 1982;48:36-9.
29. Shapiro GG, Kemp JP, Dejong R, Chapko M, Bierman CW, Altman LC et al. Effect of albuterol and procaterol on exercise-induced asthma. *Ann Allergy.* 1990;65:273-6.
30. Schoeffel RE, Anderson SD, Seale JP. The protective effect and duration of action of metaproterenol aerosol on exercise-induced asthma. *Ann Allergy.* 1981;46: 273-5.
31. Debeli M, Hertel G, Konig J. Double-blind crossover study comparing sodium cromoglycate, reproterol, reproterol plus sodium cromoglycate, and placebo in exercise-induced asthma. *Ann Allergy.* 1988;61:25-9.
32. Walker SB, Bierman CW, Pierson WE, Shapiro GG, Furukawa CT, Mingo TS. Bitolterol mesylate in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77:32-6.
33. Morton AR, Scott CA, Fitch KD. Rimiterol and the prevention of exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83:61-5.
34. Israel E, Hong C, Claus R, DeGraw S, Rubin P. Levalbuterol is effective in the prevention of cold air induced bronchospasm and does not induce tachyphylaxis in the degree of bronchoprotection. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:S23.
35. Baldwin DR, Sivardeen Z, Pavord L, Knox AJ. Comparison of the effects of salbutamol and adrenaline on airway smooth muscle contractility in vitro and on bronchial reactivity in vivo. *Thorax.* 1994;49:1103-8.
36. O'Connor BJ, Fuller RW, Barnes PJ. Nonbronchodilator effects of inhaled beta2 agonists. Greater protection against adenosine monophosphate - than methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:381-7.
37. Yang XX, Ho G, Xu LJ, Powell WS, Martin JG. The beta(2)-agonist salbutamol inhibits bronchoconstriction and leukotriene D(4) synthesis after dry gas hyperpnea in the guinea-pig. *Pulm Pharmacol Ther.* 1999;12(5):325-9.
38. Bierman CW, Shapiro GG. Clinical expression of bronchial hyperreactivity in children. *Clin Rev Allergy.* 1989;7:301-20.
39. Boner AL, Spezia E, Piovesan P, Chiocca E, Maiocchi G. Inhaled formoterol in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149: 935-9.
40. Sichelidis L, Daskalopoulou E, Kyriasis G, Kosmidou I, Koupidou S, Pechlivanidis T, et al. Comparative efficacy of salbutamol and salmeterol in exercise-induced asthma. *J Int Med Res.* 1993;21: 81-8.
41. Newhham DM, Grove A, McDevitt DG, Lipworth BJ. Subsensitivity of bronchodilator and systemic beta2 adrenoceptor responses after regular twice daily treatment with formoterol dry powder in asthmatic patients. *Thorax.* 1995;50:497-504.
42. Kivity S, Aharon YB, Man A, Topilsky M. The effect of caffeine on exercise-induced bronchoconstriction. *Chest.* 1990;97:1083-5.
43. Ellis EF. Inhibition of exercise-induced asthma by theophylline. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73: 690-2.
44. Sagara H, Fukuda T, Okada T, Ishikawa A, Maki-no S. Theophylline at therapeutic concentration suppresses PAF-induced upregulation of Mac-1 human eosinophils. *Clin Exp Allergy.* 1996;26: 16-21.
45. Banner AS. Theophylline: should we discard an old friend? *Lancet.* 1994;343:618.
46. Kaminuma O, Kikkawa H, Matsubara S, Ikezawa K. Inhibitory effect of a novel phosphodiesterase IV inhibitor, T-440, on antigen- and chemical mediator-induced bronchoconstrictions in guinea pigs in vivo. *Jpn J Pharmacol.* 1996;72(1):1-8.
47. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir.* 1991;4: 415-20.
48. Beakes DE. The use of anticholinergics in asthma. *J Asthma.* 1997;34(5):357-68.
49. O'Byrne PM, Thompsn NC, Morris M, Roberts RS, Daniel EE, Hargreave FE. The protective effect of inhaled chlorpheniramine and atropine on bronchoconstriction stimulated by airway cooling. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128:611-7.
50. Boushey HA. Role of the vagus nerves in bronchoconstriction in humans. *Chest.* 1985;5(suppl.): 197-201.
51. McNally Jr JF, Enright P, Hirsch JE, Souhrada JF. The attenuation of exercise-induced bronchoconstriction by oropharyngeal anesthesia. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119:247-52.
52. Fanta CH, Ingram Jr RH, McFadden Jr ER. Reassessment of the effects of oropharyngeal anesthesia in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122:381-6.
53. Venge P, Henriksen J, Dahl R. Eosinophils in exercise-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 88: 699-704, 1991.
54. Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Effect of inhaled budesonide on bronchial reactivity to histamine, exercise, and eucapnic dry air



hyperventilation in patients with asth-ma. *Thorax*. 1991;46:811-6.

55. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, *et al*. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1862-8.

56. Comis A, Valetta EA, Sette L. Comparison of ne-drocromil with cromolyn for exercise-induced asthma. *Eur Respir J*. 1993;6:523-6.

57. Junniper EF, Latimer KM, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Airway responses to hyperventilation of cold dry air: duration of protection by cromolyn sodium. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 78:387-91.

58. Theoharides TC, Sieghart W, Greengard P, Douglas WW. Antiallergic drug cromolyn may inhibit histamine secretion by regulating phosphorylation of a mast cell. *Science*. 1980;207:80-2.

59. Yoshida S, Amayasu H, Sakamoto H, Onuma K, Shoji T, Nakagawa H, *et al*. Cromolyn sodium prevents bronchoconstriction and urinary LTE4 excretion in aspirin-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80(2):171-6.

60. Matsuse H, Shimoda T, Matsuo N, Obase Y, Fukushima C, Asai S, *et al*. Sodium cromoglycate inhibits antigen-induced cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from atopic asthmatics in vitro. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(6 Pt 1):511-5.

61. Melo RE, Solé D, Naspitz CK. Comparative efficacy of inhaled furosemide and disodium cromoglycate in the treatment of exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99(2):204-9.

62. Nichol GM, Alton EFW, Nix A, Geddes DM, Ghung KF, Barnes PJ. Effect of inhaled furosemide on metabisulfite- and methacholine-induced bronchoconstriction and nasal potential difference in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142:576-80.

63. Bianco S, Vaghi A, Robushi M, Refini RM, Pieroni MG, Sestini P. Steroid-sparing effect of inhaled lysine acetylsalicylate and furosemide in high-dose beclomethasone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95:937-43.

64. Olive SR, Hansen JE, Sue DY, Ben-Dov I, Waserman K. Comparison of PY 108-068, a new calcium antagonist, with nifedipine in exercise-induced asthma. *Chest*. 1986;90:208-11.

65. Walden SM, Britt EJ, Permutt S, Blecher ER. The effect of  $\beta$ -adrenergic and antihistamine blockade on conditioned cold air and exercise-induced asthma. *Chest*. 1985;87(suppl.):195-201.

66. Hartley JPR, Nogrady SG. Effect of an inhaled antihistamine on exercise-induced asthma. *Thorax*. 1980;35:675.

67. Patel KR. Terfenadine in exercise induced asthma. *Br Med J*. 1984;288:1496-7.

68. Ghosh SK, Vos CD, McLroy I, Patel KR. Effect of cetirizine on exercise-induced asthma. *Thorax*. 1991;46:242-4.

69. Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of inhaled leukotriene C4, leukotriene D4, and histamine in normal human subjects. *Thorax*. 1984;39:500-4.

70. Sheard P. Selective inhibitor of slow reacting substance of anaphylaxis. *Nat New Biol*. 1973; 245:215-7.

71. Volovitz B, Tabachnik E, Nussinovitch M, Shtaf B, Blau H, Gil-Ad I, *et al*. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(6):1162-7.

72. Kemp JP, Dockhorn R, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TJ, Seideberg BC, *et al*. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr*. 1998;133:424-8.

73. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:187-90.

74. Coreno A, Skowronski M, Kotaru C, MacFadden Jr Er. Comparative effects of long acting beta 2 agonists, leukotriene receptor antagonists, and 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106: 500-6.

75. Melo R, Solé D, Naspitz CK. Montelukast prevents immediate and late asthmatic responses to exercise. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:S243.

76. Sano F, Solé D, Naspitz CK. Prevalence and characteristics of exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9:181-5.

77. Chhabra SK, Ojha UC. Late asthmatic response in exercise-induced asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:323-7.

78. Koh YY, Jeong JH, Jin SM, Kim CK, Min KU. The occurrence of late asthmatic response to exercise after allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81:366-72.

79. Zawadski DK, Lenner KA, McFadden ER Jr. Re-examination of the late asthmatic response to exercise. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:837-41.

80. Ahmed T, Gonzalez BJ, Danta I. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled low-molecular-weight heparin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):576-81.

81. Suzuki R, Freed AN. Heparin inhibits eicosanoid metabolism and hyperventilation-induced bronchoconstriction in dogs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):1850-4.

82. Magnussen H, Boerger S, Templin K, Baunack AR. Effects of a thromboxane-receptor antagonist, BAY u 3405, on prostaglandin D2- and exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:1119-26.

83. Benedictis FM, Tuteri G, Pazzelli P, Solinas LF, Niccoli A, Parente C. Combination drug therapy for the prevention of exercise-induced broncho-constriction in children. *Ann Allergy Asthma Im-munol.* 1998;80:352-6.
84. Cummings C, Strunk RC. Combination drug therapy in children with exercise-induced bronchos-pasm. *Ann Allergy.* 1984;53:395-400.
85. Björck T, Gustafsson LE, Dahlen SE. Isolated bronchi from asthmatics are hyperresponsive to adenosine, which apparently acts indirectly by liberation of leukotrienes and histamine. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(5):1087-91.
86. Quizon A, Solomon C, Bonnuccelli CM, Thyrum PT, Israel E. Coadministration of loratadine does not potentiate the bronchoprotective effects of the leukotriene antagonist zafirlucast on cold-air-in-duced asthma. In: XVI World Congress of Asth-ma. Buenos Aires, Argentina, 1999. [poster]
87. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Bra-sileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol.* 1998; 24:206-7.
88. Busse W, Nelson H, Wolfe J, Kalberg C, Yancey SW, Richard KA. Comparison of inhaled salme-terol and oral zafirlucast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:1075-80.
89. Ramage L, Lipworth BJ, Ingram CG, Cree IA, Dhillon DP. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol. *Respir Med.* 1994;88: 363-8.
90. Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleish GJ, Collins JV, Kay AB. Eosinophils and mast cells in bronchoal-veolar lavage in subjects with mild asthma. Rela-tionship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137:62-9.

### Endereço para correspondência:

Raul Emrich Melo  
Rua dos Otonis, 725  
04025-002 - São Paulo - SP  
Tel.: 0XX-11-5576.4426 / 5570.1590  
Fax: 0XX-11-5570.1590

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

**A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.**  
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000