

Asma de esforço na criança - Contributos para a normalização das provas de provocação

MÁRIO MORAIS DE ALMEIDA*, ÂNGELA GASPAR*, PAULA LEIRIA PINTO*, ANÁLIA MATOS**, NUNO NEUPARTH***, JOSÉ ROSADO PINTO****

RESUMO

A asma induzida pelo exercício (AIE), apesar de entidade muito prevalente na criança asmática, apresenta aspectos etiopatogénicos não totalmente esclarecidos. De igual modo, os aspectos metodológicos das provas de provocação utilizadas para o diagnóstico da AIE não estão normalizados.

Objectivos: Foram objectivos deste trabalho estudar sensibilidade e especificidade de diferentes parâmetros funcionais (DEMI vs VEMS) e equipamentos (bicicleta ergométrica vs tapete rolante) utilizados nas provas de esforço, monitorizar a ocorrência de respostas tardias ao esforço e correlacionar os resultados com os de uma prova de provocação brônquica inespecífica normalizada (metacolina).

Métodos: Foram incluídas 22 crianças com asma e 10 com rinite (grupo controle), com 7-15 anos. Todas as crianças foram submetidas a três provas de provocação efectuadas no intervalo de 1 mês, provas de esforço em tapete rolante (T) e com bicicleta ergométrica (B) e prova de metacolina, efectuadas sob condições ambientais controladas e com interrupção da medicação relevante.

Resultados: Sensibilidade: T - redução VEMS $\geq 10\% = 82\%$; B - redução VEMS $\geq 10\% = 57\%$; T - redução DEMI $\geq 10\% = 86\%$; B - redução DEMI $\geq 10\% = 81\%$. Especificidade: T & B - redução VEMS $\geq 10\% = 100\%$; T - redução DEMI $\geq 10\% = 40\%$; B - redução DEMI $\geq 10\% = 33\%$. Não se identificaram respostas broncoconstritoras tardias ao exercício. As crianças asmáticas com prova de esforço positiva apresentaram uma reactividade à metacolina significativamente superior à dos asmáticos com prova negativa.

Conclusões: A prova de esforço em tapete rolante representa o melhor teste para diagnóstico da AIE na criança. O parâmetro funcional normalizado a ser utilizado deverá ser o VEMS, aceitando-se uma redução de 10% como critério de positividade. Os doentes com resposta positiva ao esforço foram igualmente mais reactivos à prova de metacolina, isto é apresentam hiperreactividade brônquica inespecífica mais grave, o que substantia o interesse da terapêutica preventiva anti-inflamatória com corticóides tópicos e/ou anti-leucotrienos no controle da AIE.

Palavras-chave: Asma induzida pelo exercício; Criança; Provas de esforço; Normalização.

ABSTRACT

EXERCISE-INDUCED ASTHMA IN CHILDREN. A CONTRIBUTION FOR THE STANDARDIZATION OF CHALLENGE TESTS

Exercise-induced asthma (EIA) is very prevalent in asthmatic children, but its etiopathogenesis is not well clarified. Also, challenge tests for EIA diagnosis are not standardised.

Purposes: To study the sensitivity and specificity of different functional parameters (PEF vs FEV₁) and equipment (cycle ergometer vs treadmill) used in exercise challenges; to investigate whether a late asthmatic response to exercise occurs; to correlate the results obtained with a standardised nonspecific bronchial challenge test (methacholine).

Methods: We studied 22 asthmatic children and 10 rhinitic (control group), with 7-15 years. All the children were submitted to three challenge tests during one month, treadmill exercise test (T), bicycle ergometer test (B) and methacholine test. The laboratory conditions of the tests were controlled and relevant medications were withheld.

Results: Sensitivity: T - FEV₁ fall $\geq 10\% = 82\%$; B - FEV₁ fall $\geq 10\% = 57\%$; T - PEF fall $\geq 10\% = 86\%$; B - PEF fall $\geq 10\% = 81\%$. Specificity: T & B - FEV₁ fall $\geq 10\% = 100\%$; T - PEF fall $\geq 10\% = 40\%$; B - PEF

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

** Técnica de Cardiopneumografia do Hospital de Dona Estefânia

*** Especialista de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

**** Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

fall >= 10% = 33%. No late asthmatic response to exercise was found. The positive responders to exercise challenge had a significantly higher methacholine bronchial responsiveness.

Conclusions: The treadmill exercise test is the best diagnostic method for EIA in children. The standard functional parameter must be FEV₁, considering a 10% fall as positive criteria. The positive responders to exercise showed increased methacholine responsiveness. The existence of a more severe nonspecific bronchial hyperresponsiveness in these patients supports the use of anti-inflammatory preventive therapy in EIA, namely inhaled corticosteroids and/or antileukotrienes.

Key-words: Exercise-induced asthma (EIA); Children; Exercise challenge; Standardization.

Abreviaturas usadas:

AIE:	Asma induzida pelo exercício
DEMI:	Débito expiratório máximo instantâneo
VEMS:	Volume expiratório máximo no primeiro segundo
T:	Prova de esforço em tapete rolante
B:	Prova de esforço em bicicleta ergométrica
PAF:	Factor activador de plaquetas
NCF:	Factor quimiotático de neutrófilos
ECP:	Proteína catiónica do eosinófilo
mch:	Metacolina
S:	Sensibilidade
E:	Especificidade
VPP:	Valor predictivo positivo
VPN:	Valor predictivo negativo
VP:	Verdadeiros positivos
VN:	Verdadeiros negativos
FP:	Falsos positivos
FN:	Falsos negativos
RT:	Resposta tardia

INTRODUÇÃO

A AIE foi descrita pela primeira vez no século I por Aretaeus da Capadócia.¹ Não existem na literatura referências posteriores a AIE até ao século XVII, altura em que Sir John Floyer² escreveu um tratado sobre asma; nesta altura, este fenómeno era considerado como uma entidade clínica distinta. Em 1962, Jones³ estabeleceu pela primeira vez a AIE como uma manifestação clínica de asma brônquica. Actualmente o exercício é considerado, de modo consensual, como importante factor desencadeante de broncoconstrição no doente asmático.

No doente com asma brônquica o esforço físico pode levar a um aumento transitório da resistência das vias aéreas, dependendo a sua existência e conseqüente gravidade do nível de ventilação atingido e mantido, assim como da concentração de água e temperatura no ar inspirado e do intervalo que decorreu desde um episódio anterior de broncoconstrição relacionado com o esforço. A broncoconstrição máxima ocorre geralmente 3 a 10

minutos após o esforço, sendo habitual uma recuperação espontânea num intervalo de 30 a 90 minutos.

A AIE é mais frequente em idade pediátrica, estimando-se uma prevalência desta entidade de aproximadamente 70 a 90% na criança asmática.^{4,5} As crianças com AIE podem referir dispneia, pieira, tosse, toracalgia ou cansaço, durante ou após a realização do exercício físico; estes sintomas são de curta duração e acompanham-se de hiperinsuflação e hipoxémia arterial.^{6,7}

A prevalência de AIE na população geral varia de 3 a 15%,⁸⁻¹³ sendo muitas vezes um diagnóstico insuspeito na criança ou jovem atleta.¹³⁻¹⁶ Em 1972 um adolescente foi privado da sua medalha de ouro olímpica de natação devido ao uso de medicação anti-asmática, proibida durante a realização dos Jogos.¹⁷ Em 1984 foram efectuados questionários e provas de esforço aos atletas concorrentes aos Jogos Olímpicos, obtendo-se um surpreendente resultado positivo em 11%, dos quais 50% desconheciam que tinham AIE.¹⁵ Em 1990 o Comité Olímpico Internacional efectuou uma revisão da lista de fármacos proibidos durante as actividades desportivas, aceitando o uso de medicação anti-asmática, tal como β_2 -agonistas inalados, corticosteróides inalados, xantinas e cromonas. Nos Jogos Olímpicos de 1996 foi efectuado um questionário aos atletas americanos participantes nos Jogos, constatando-se que 17% tinham diagnóstico de asma brônquica e 10% efectuaram medicação anti-asmática durante a realização dos Jogos.¹⁸

A patogénese da AIE permanece pouco esclarecida. Os principais mecanismos etiopatogénicos propostos consistem em estímulos térmico e osmótico, relacionados com a hiperventilação e em resposta neurogénica induzida pelo exercício (figura 1).

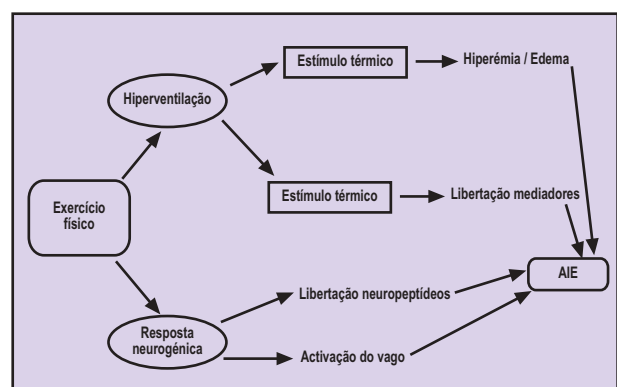


Figura 1: Mecanismos etiopatogénicos propostos na asma induzida pelo exercício.

1. Estímulo térmico (teoria vascular):

McFadden demonstrou que o calibre dos capilares pulmonares varia com mudanças súbitas de temperatura, propondo a hipótese vascular como mecanismo fundamental da AIE.¹⁹ A hiperventilação que ocorre durante o exercício físico, com “perda de calor” e conse-

quente arrefecimento do ar inspirado, condicionaria um rápido e aumentado afluxo de sangue para o pulmão, com alterações da microcirculação peribrônquica, com hiperémia e edema da mucosa, com conseqüente obstrução brônquica. Vários estudos têm demonstrado que a gravidade da obstrução brônquica induzida pelo exercício varia com mudanças de temperatura do ar inspirado,²⁰⁻²⁴ a “perda de calor” que ocorre durante a realização do exercício, inversamente proporcional à temperatura do ar inspirado, relacionar-se-ia directamente com a gravidade da obstrução brônquica.^{25,26} Os doentes asmáticos possuindo habitualmente capilares pulmonares hipertrofiados estariam particularmente predispostos à ocorrência deste fenómeno.²⁷

2. Estímulo osmótico (teoria da libertação de mediadores):

Anderson et al. sugerem que o estímulo osmótico é o mecanismo predominante da AIE.^{28,29} A “perda de água” com conseqüente desidratação da mucosa brônquica, devida à hiperventilação, condicionaria uma alteração transitória da osmolaridade do líquido que reveste as vias aéreas (hiperosmolaridade), estimulando a libertação não imunológica de mediadores de inflamação,³⁰⁻³³ tais como histamina,³⁴⁻³⁷ PAF,³⁸ prostaglandinas (PGD₂ e PGF_{2a}),^{39,40} leucotrienos (LTC₄, LTD₄ e LTE₄),⁴¹⁻⁴⁴ NCF⁴⁵⁻⁴⁷ e ECP,⁴⁸⁻⁵⁰ por desgranulação de mastócitos e basófilos e estimulação de outras células inflamatórias das vias aéreas, com conseqüente resposta broncoconstritora imediata e eventualmente tardia.⁴⁷

3. Resposta neurogénica:

Um dos primeiros mecanismos etiopatogénicos propostos na AIE consiste num desequilíbrio do sistema nervoso autónomo, com predomínio da estimulação parassimpática, com activação do vago e broncoconstrição reflexa.^{51,52} Mais recentemente, foi sugerido que a resposta broncomotora ao exercício seria resultado da libertação de neuropeptídeos a partir das terminações nervosas expostas ao estímulo osmótico induzido pelo exercício.⁵³⁻⁵⁵

Entre as provas de provocação utilizadas para o diagnóstico funcional da asma brônquica, as provas de esforço são consideradas o teste com maior especificidade.^{4,5,56} Se os testes de provocação brônquica farmacológicos, tais como prova de metacolina e histamina, estão actualmente bem estandardizados e são universalmente utilizados, conhecendo-se bem a sua sensibilidade e especificidade diagnóstica bem como a sua reprodutibilidade,⁵⁷⁻⁵⁹ as provas de esforço não têm ainda uma metodologia internacionalmente aceite, pelo que a sua utilização diagnóstica e em projectos de investigação, é ainda limitada.

Relativamente à resposta broncomotora induzida pelo exercício, alguns aspectos permanecem ainda controversos na actualidade.

A existência de uma resposta broncoconstritora tardia ao exercício, de modo semelhante ao documentado após provocação brônquica específica com alérgenos, em cerca de 50 a 75% dos doentes com asma,^{60,61} é um tema que permanece em discussão. Segundo alguns autores,⁶²⁻⁷⁶ os doentes com AIE para além da resposta imediata poderiam também desenvolver uma resposta broncomotora tardia ao exercício. Esta resposta ocorreria após a recuperação da resposta imediata, 4 a 12 horas após o esforço físico, desaparecendo nas 24 horas após o exercício.

Outro assunto que persiste actualmente como motivo de discordância entre vários autores,⁷⁷⁻⁸³ consiste na eventual existência de uma correlação entre a resposta broncoconstritora induzida pelo exercício físico e pela prova de provocação brônquica farmacológica com metacolina.

Atendendo à existência de factores condicionantes da adequada normalização das provas de esforço, foi desenhado um protocolo de estudo da resposta broncomotora ao exercício em crianças asmáticas, com os seguintes objectivos:

- Estudar a influência de diferentes parâmetros funcionais utilizados na avaliação da resposta broncomotora ao esforço, DEMI e VEMS, na sensibilidade e especificidade de uma prova de esforço estandardizada;
- Estudar a influência de diferentes tipos de equipamento, bicicleta ergométrica e tapete rolante, na sensibilidade e especificidade das provas de esforço para o diagnóstico de asma brônquica na criança;
- Averiguar a eventual existência de respostas broncomotoras tardias após a prova de esforço;
- Correlacionar os resultados obtidos nas provas de esforço com a resposta a um teste de provocação brônquica farmacológico estandardizado (prova de metacolina), particularmente nos doentes que apresentem resposta broncoconstritora tardia.

MATERIAL E MÉTODOS

I. POPULAÇÃO

1. População em estudo:

Foram incluídas, de modo aleatório, 22 crianças da Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia com diagnóstico clínico de asma brônquica, segundo os critérios da *Global Initiative for Asthma*.⁸⁴ As crianças apresentavam idades compreendidas entre os 7 e os 15 anos, com uma idade média de 11.0 (±2.4) anos e uma relação sexo masculino/feminino de 0.4/1. Dezasseis crianças (73%) apresentavam história de asma de esforço. Existiam concomitantemente queixas de alergia naso-sinusal em 95% das crianças e 82% eram atópicas, sendo atopia definida pela presença de pelo menos um teste cutâneo por *prick* com aeroalérgenos positivo (tabela 1).

Tabela 1 — Grupo com asma brônquica

CASO	SEXO	IDADE (anos)	AIE (clínica)	TC	PROVA DE ESFORÇO				TESTE MCH PD20VEMS (µmol)
					BICICLETA		TAPETE ROLANTE		
					% redução	resposta tardia*	% redução	resposta tardia+	
1	M	13	+	+	VEMS - 4 DEMI - 10	—	VEMS - 14 (5') DEMI - 41	—	0.11
2	M	7	+	+	VEMS - — DEMI - 12	—	VEMS - 30 (5') DEMI - 31	11% (8H)	0.13
3	M	11	-	-	VEMS - — DEMI - 16	—	VEMS - — DEMI - 11	—	10.43
4	F	11	-	+	VEMS - — DEMI - —	—	VEMS - — DEMI - 12	—	0.18
5	F	10	+	-	VEMS - 13 (3') DEMI - 17	10% (10H)	VEMS - 21 (3') DEMI - 27	12 % (9H)	0.12 0.04
6	F	9	+	+	VEMS - 25 (3') DEMI - 24	—	VEMS - 46 (3') DEMI - 50	—	0.04
7	F	10	-	-	VEMS - — DEMI - —	—	VEMS - — DEMI - —	—	0.26
8	F	12	+	-	VEMS - 10 (3') DEMI - 25	—	VEMS - 12 (3') DEMI - 10	—	3.28
9	F	12	+	+	VEMS - — DEMI - —	—	VEMS - 12 (3') DEMI - 10	—	0.76
10	M	12	+	+	VEMS - 14 (5') DEMI - 19	—	VEMS - 22 (3') DEMI - 20	—	0.31
11	F	15	-	+	VEMS - 9 DEMI - 39	—	VEMS - — DEMI - 31	—	1.07
12	F	11	-	-	VEMS - 17 (3') DEMI - 35	—	VEMS - 13 (5') DEMI - 36	12 %	0.13
13	F	10	+	+	VEMS - 25 (3') DEMI - 15	—	VEMS - 43 (1') DEMI - 48	—	0.03
14	M	8	+	+	VEMS - 58 (3') DEMI - 53	—	VEMS - 72 (1') DEMI - 66	—	0.08
15	F	10	+	+	VEMS - — DEMI - —	—	VEMS - 18 (1') DEMI - 20	—	—
16	F	11	+	+	VEMS - 19 (1') DEMI - 26	—	VEMS - 19 (1') DEMI - 7	—	0.03
17	F	15	+	+	VEMS - 13 (5') DEMI - 13	—	VEMS - 23 (15') DEMI - 30	—	0.21
18	M	12	-	+	VEMS - — DEMI - 18	—	VEMS - 46 (10') DEMI - 44	—	0.09
19	F	7	+	+	VEMS - 27 (3') DEMI - 22	—	VEMS - 10 (1') DEMI - 18	—	0.46
20	F	8	+	+	**	—	VEMS - 12 (3') DEMI - —	—	0.27
21	F	13	+	+	VEMS - 50 (10') DEMI - 44	—	VEMS - 33 (5') DEMI - 19	—	0.04
22	F	15	+	+	VEMS - 29 (3') DEMI - 27	—	VEMS - 23 (3') DEMI - 28	—	0.13

* Resposta tardia (resposta positiva) = redução DEMI ≥ 20%

** Não conseguiu realizar o exame (pernas demasiado curtas)

Todas as crianças tinham uma altura superior a 125cm. Todas as crianças se encontravam assintomáticas, sem história de agudização de asma ou infecção respiratória viral nos últimos seis meses e sem contra-indicação para prova de provocação brônquica, nomeadamente sem obstrução (VEMS basal \geq 80% do valor previsto).

2. Grupo controlo:

Foi estudada uma amostra de 10 crianças, observadas na Consulta de Imunoalergologia por rinite, sem asma

brônquica, com idade média e distribuição por sexo semelhantes às do grupo de crianças asmáticas ($p=0.28$); 60% destas crianças eram atópicas (tabela 2).

Antes da realização das provas foram interrompidas as medicações relevantes, susceptíveis de interferir com o resultado das mesmas, tais como anti-histamínicos (48 horas), xantinas e cromoglicato de sódio (24 horas), β_2 -adrenérgicos inalados de longa e curta acção (12 e 6 horas).⁸⁵ Nenhum dos doentes estava medicado com corticóides sistémicos. Foi obtido o consentimento de

Tabela 2 — Grupo controlo

CONTROLO	SEXO	IDADE (anos)	AIE (clínica)	TC	PROVA DE ESFORÇO				TESTE MCH PD20VEMS (µmol)
					BICICLETA		TAPETE ROLANTE		
					% redução	resposta tardia*	% redução	resposta tardia+	
1	F	11	-	+	VEMS - — DEMI - 21	—	VEMS - — DEMI - 15	—	—
2	F	11	-	-	VEMS - — DEMI - 17	—	VEMS - — DEMI - 14	—	—
3	f	9	-	-	VEMS - 4 DEMI - 12	—	VEMS - 7 DEMI - 5	—	—
4	F	11	-	+	VEMS - 7 DEMI - 17	—	VEMS - 8 DEMI - 20	—	0.58
5	M	8	-	+	VEMS - DEMI - 10	—	VEMS - 3 DEMI - 7	—	0.81
6	F	9	-	-	VEMS - 3 DEMI - 9	—	VEMS - 4 DEMI - 7	—	6.03
7	M	8	-	+	++	—	VEMS - 3 DEMI - 18	—	—
8	F	12	-	-	VEMS - 4 DEMI - 2	—	VEMS - 7 DEMI - 10	—	—
9	F	10	-	+	VEMS - 2 DEMI - 10	—	VEMS - 4 DEMI - 11	—	—
10	M	12	-	+	VEMS - — DEMI - —	—	VEMS - 4 DEMI - —	—	—

* Resposta tardia (resposta positiva) = redução DEMI \geq 20%

** Não conseguiu realizar o exame (pernas demasiado curtas)

todos os pais ou responsáveis para a participação das crianças. O estudo foi aprovado pela comissão de ética do Hospital de Dona Estefânia.

II. ESTUDO DA FUNÇÃO PULMONAR

No intervalo máximo de um mês foi efectuado estudo da função pulmonar de todas as crianças, por espirometria basal e após prova de provocação brônquica com metacolina, prova de esforço em bicicleta ergométrica, prova de esforço em tapete rolante e num dia controle, sem prova de provocação prévia.

1. Prova de Metacolina:

O teste de provocação brônquica com metacolina foi efectuado por método previamente estandardizado, utilizando um dosímetro.^{86,87} A prova de provocação inalatória foi efectuada por nebulização (nebulizador ultrassónico DeVilbiss 99) de doses progressivamente crescentes de metacolina, até uma dose que provocasse uma redução do VEMS \geq 20% em relação ao valor basal (critério de positividade da prova) ou até uma dose máxima cumulativa de 11.5mmol. O resultado da prova foi expresso em PD₂₀VEMSmch, calculado multiplicando a dose cumulativa de metacolina pela redução percentual do VEMS em relação ao valor basal e dividindo este resultado por 20.

2. Provas de esforço:

2.1. Prova de esforço em bicicleta ergométrica:

Foi efectuada prova de esforço em bicicleta ergométrica electrónica, de acordo com um protocolo rectangular.⁸⁸ A carga utilizada foi aumentada tão rapidamente quanto possível até se atingir a frequência cardíaca alvo, correspondente a 90% do valor máximo previsto para a idade (+/- 170 bpm), permanecendo depois constante até ao final da prova. A carga máxima foi calculada de acordo com o peso do doente (2.5watts/Kg). A monitorização da frequência cardíaca foi efectuada por sensor colorimétrico colocado no lóbulo da orelha.

2.2. Prova de esforço em tapete rolante:

Foi efectuada prova de esforço em tapete rolante, comandado manualmente até se atingir uma frequência cardíaca alvo estável, 90% da máxima para a idade (+/- 170 bpm), com monitorização constante do electrocardiograma. Utilizou-se o protocolo modificado de Naughton (tabela 3),⁸⁹ de forma a poder-se estabelecer uma correlação teórica com consumos de oxigénio e deste modo poder-se comparar o nível de esforço atingido em ambos os equipamentos.

As provas de esforço foram efectuadas sob condições ambientais controladas, sendo a temperatura do laboratório mantida constante entre 19 e 21°C e a humidade relativa entre 40 e 60%.⁹⁰ As crianças executaram as provas com pinça nasal. A duração do esforço físico foi de 8 minutos.^{91,92}

Tabela 3 — Protocolo de Naughton modificado (exercício em tapete rolante).

Velocidade	Inclinação (%)
1.0	0
2.0	3.5
2.0	7.0
2.0	10.0
3.0	10.0
3.0	12.5
3.0	15.0
3.4	14.0
3.4	16.0
3.4	18.0
3.4	20.0
3.4	22.0

A avaliação funcional foi efectuada em laboratório, com recurso a um espirómetro (*Vitalograph Compact*), com determinação do DEMI e VEMS basais e aos minutos 1, 3, 5, 10, 15 e 30 após o exercício.

De forma a avaliar a validade da utilização do DEMI na monitorização da resposta broncomotora, comparou-se a sensibilidade e especificidade diagnósticas das provas de esforço utilizando diferentes critérios de positividade: 10% e 20% de redução do VEMS, 10% e 20% de redução do DEMI a partir do valor basal.

Para avaliar a eventual existência de uma resposta broncomotora tardia, efectuiu-se a monitorização em ambulatório do DEMI, horariamente até 12 horas após o teste, às 24 horas e de novo horariamente até às 36 horas (dia controle). Foi utilizado o *Mini Wright Peak Flow Meter*. Considerámos a ocorrência de uma resposta tardia quando o DEMI se reduziu 20% ou mais a partir do valor basal.^{73,93}

III. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi efectuada pelo teste *t de Student* para dados não emparelhados, considerando-se significativo um $p < 0.05$. Utilizou-se o *coeficiente de correlação de Pearson* para determinar a relação entre a resposta à prova de esforço e à prova de provocação brônquica com metacolina. Para a determinação da sensibilidade, especificidade, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e eficiência dos testes foram utilizadas as seguintes fórmulas:

$$S = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 \qquad E = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 \qquad VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100$$

$$Eficiência = \frac{VN + VP}{Total} \times 100$$

RESULTADOS

Os resultados obtidos no estudo da função pulmonar nas duas populações estudadas são apresentados nas tabelas 1 e 2, respectivamente relativos ao grupo de crianças asmáticas e grupo controle.

Estudando a sensibilidade, especificidade, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e eficiência dos diferentes parâmetros funcionais utilizados na avaliação da resposta broncomotora ao esforço, DEMI e VEMS, considerando reduções de pelo menos 10% e 20% (tabela 4) constatámos que os melhores valores foram obtidos quando se considerou como critério de positividade a redução de 10% do VEMS: boa sensibilidade (82% no tapete rolante e 57% na bicicleta ergométrica), com absoluta especificidade (100%) e valor predictivo positivo de 100%. A especificidade mais baixa é obtida quando se considera a redução de 10% do DEMI como critério de positividade, 40% no tapete rolante e 33% na bicicleta.

Em seguida, fomos avaliar a influência de diferentes tipos de equipamento, bicicleta ergométrica e tapete

Tabela 4 — Especificidade, sensibilidade, valor positivo, valor predictivo negativo e eficiência de vários parâmetros funcionais espirométricos na avaliação da resposta broncomotora na prova de esforço.

PARÂMETRO		Especificidade	Sensibilidade	VPP	VPN	Eficácia
VEMS	10%	Tapete	100%	82%	100%	88%
		Bicicleta	100%	57%	100%	70%
	20%	Tapete	100%	46%	100%	63%
		Bicicleta	100%	29%	100%	50%
DEMI	10%	Tapete	40%	86%	76%	72%
		Bicicleta	33%	81%	74%	67%
	20%	Tapete	90%	59%	93%	69%
		Bicicleta	89%	43%	90%	57%

rolante, na sensibilidade, especificidade, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e eficiência da prova de esforço para diagnóstico de asma brônquica na criança. Considerando como critério de positividade a redução do VEMS de pelo menos 10%, constatamos que a prova de esforço mais sensível foi a efectuada em tapete rolante, 82% para 57% na bicicleta ergométrica, mantendo em ambos os casos uma especificidade e valor predictivo positivo de 100% (tabela 4 e figura 2). Salientamos ainda que apesar de todas as crianças terem uma altura superior a 125cm (altura considerada mínima para efectuar o exercício em bicicleta), duas delas não conseguiram executar a prova em bicicleta, tendo-se adaptado na sua totalidade à prova efectuada em tapete rolante.

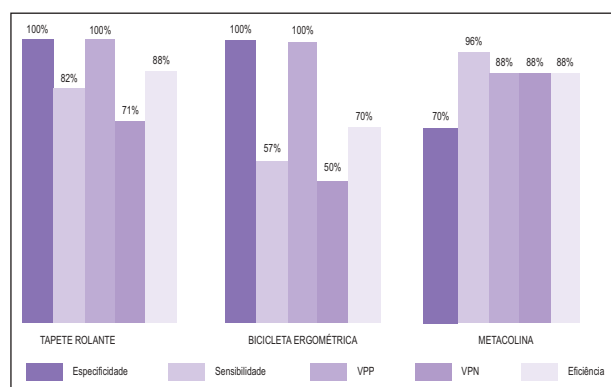


Figura 2 — Valor diagnóstico das provas de provocação na asma brônquica infantil: especificidade, sensibilidade, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e eficiência do teste.

Nas crianças com história de asma de esforço (n=16), todas tiveram prova positiva no tapete rolante (100%), enquanto apenas 73% revelaram resposta broncomotora positiva após o exercício em bicicleta (tabela 1).

Nas crianças com prova de esforço positiva a redução do VEMS variou entre um mínimo de 10% e um máximo de 72%, com uma redução média do VEMS de 26.1(±16.5)% na prova em tapete rolante e de 23.8(±15.0)% na prova em bicicleta ergométrica. A redução máxima do VEMS após o esforço verificou-se entre o 1º e o 15º minuto, com uma média de 3.9(±3.5) minutos na prova em tapete rolante e de 3.8(±2.2) minutos na prova em bicicleta ergométrica (tabela 1). Todas as crianças, à excepção de uma com redução do VEMS de 72% no primeiro minuto, tiveram respostas auto-limitadas, recuperando espontaneamente sem medicação.

A prova de metacolina foi positiva em 21 das 22 crianças asmáticas, com uma média geométrica do PD₂₀VEMSmch igual a 0.20mmol, apresentando uma sensibilidade de 96% (tabela 1 e figura 2). A especificidade foi de 70%; três crianças do grupo controle apresentaram uma prova de provocação com metacolina positiva, sendo a média geométrica do PD₂₀VEMSmch de 1.42mmol (tabela 2).

As crianças asmáticas que apresentaram prova de esforço positiva, em tapete rolante ou bicicleta ergométrica,

tinham simultaneamente uma reactividade brônquica à metacolina significativamente superior à dos asmáticos com prova de esforço negativa (p=0.02). As crianças com prova de esforço positiva tinham uma média geométrica do PD₂₀VEMSmch igual a 0.14mmol e as crianças com prova negativa tinham uma média geométrica do PD₂₀VEMSmch de 0.85mmol.

Relacionando a intensidade da resposta broncomotora imediata induzida pela prova de esforço com a reactividade à prova de provocação com metacolina nas crianças asmáticas, constatamos a existência de uma correlação positiva, ou seja quanto maior a resposta broncoconstritora induzida pelo exercício, traduzida por uma maior redução do VEMS a partir do valor basal pre-exercício, maior a hiperreactividade brônquica à metacolina, traduzida por um menor PD₂₀VEMSmch (r=-0.33; p<0.0001).

Os resultados da monitorização do DEMI nas 24 horas após a prova de esforço (tabela 1 e 2) e no dia de controle estão representados graficamente, em algumas das crianças estudadas com e sem resposta broncoconstritora imediata ao exercício, respectivamente nas figuras 3 e 4. Não se identificaram respostas broncomotoras tardias, definidas como uma redução do DEMI >=20%, nas 24 horas subsequentes à prova de esforço e no dia controle, quer nas crianças asmáticas quer no grupo controle. No entanto, em três crianças asmáticas (14%) observou-se uma segunda redução do DEMI entre 10 e 15%, 5 a 8 horas após o exercício (figura 5). Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas, em relação à reactividade brônquica na prova de provocação com metacolina, entre estas três crianças asmáticas que esboçaram uma resposta broncoconstritora tardia e o restante grupo que apresentou apenas resposta imediata na prova de esforço, com uma média geométrica do PD₂₀VEMSmch de respectivamente 0.13mmol e 0.15mmol (p=0.29).

DISCUSSÃO

Os nossos resultados permitem afirmar que a prova de esforço é o teste com maior especificidade no diagnóstico de asma brônquica na criança. A prova de esforço foi negativa em todas as crianças do grupo controle, demonstrando uma especificidade e valor predictivo negativo de 100%, independentemente do equipamento utilizado, tapete rolante ou bicicleta ergométrica. A prova realizada em tapete rolante revelou ser a prova de esforço com maior sensibilidade (82%). A prova de esforço em bicicleta ergométrica apresentou uma baixa sensibilidade (57%), pelo que não deverá ser utilizada com fins diagnósticos para identificar asma brônquica infantil (figura 2).

A prova de metacolina revelou a menor especificidade (70%), pois três crianças do grupo controle apresentaram um teste positivo, resultado de acordo com vários autores que estudaram a hiperreactividade brônquica inespecífica em doentes não asmáticos, com alergia nasosinusal, particularmente em atópicos;^{58,81,94} repre-

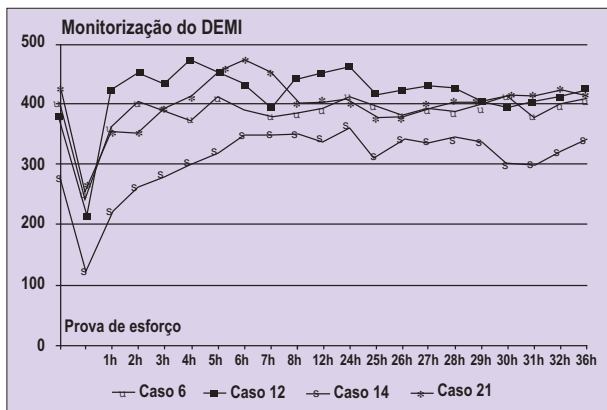


Figura 3 — Crianças asmáticas com prova de esforço positiva (casos 6, 12 14 e 21). Monitorização do DEMI 24 horas após prova de esforço e no dia controle.

senta no entanto o teste com maior sensibilidade para o diagnóstico de asma (96%), conforme demonstrado por outros autores.^{56-58,79}

Relativamente à questão colocada, sobre qual o melhor parâmetro funcional espirométrico a utilizar na monitorização da resposta broncomotora no âmbito das provas de esforço, os nossos resultados permitem afirmar que o VEMS deverá ser o parâmetro funcional a escolher como referência, considerando-se como critério de positividade uma redução de pelo menos 10%.

O DEMI pela sua simplicidade e baixo custo, tem sido objecto de relativa popularidade entre vários autores, não sendo no entanto geralmente referidos os aspectos metodológicos que permitiram a validação do mesmo. No nosso trabalho, constatámos que o DEMI não é um parâmetro adequado para a monitorização da resposta broncomotora na prova de esforço, pois origina uma elevada percentagem de falsos positivos; considerando a redução do DEMI de 10% como critério de positividade obtém-se uma baixa especificidade, 40% no tapete rolante e 33% na bicicleta ergométrica (tabela 4).

A metodologia utilizada na realização da prova de esforço é muito importante. A utilização de um método estandardizado é imprescindível, de forma a que os resultados obtidos possam ser reprodutíveis e utilizados em projectos de investigação. A gravidade da resposta broncoconstritora induzida pelo exercício físico depende de vários factores, relacionados com o exercício (tipo, intensidade e duração) e com a exposição a alguns factores ambientais.

O tipo de exercício efectuado é importante, sendo a gravidade da resposta crescente consoante se tratar de natação, andar de bicicleta ou correr.^{6,95} A temperatura e humidade do ar inspirado são factores ambientais directamente relacionados com a gravidade da resposta. McFadden e outros autores estudaram os efeitos da temperatura, demonstrando que a gravidade da AIE aumenta quando o exercício é efectuado com ar frio.²⁰⁻²⁵ Anderson e outros autores estudaram os efeitos da humidade,

demonstrando que a humidificação do ar inspirado durante o esforço físico reduz consideravelmente a resposta broncoconstritora.^{28,90,96} A AIE pode também ser indirectamente influenciada pela exposição a alguns factores ambientais que originam um aumento da hiperactividade brônquica do indivíduo, tais como exposição alergénica, poluentes do ar e infecções virais.^{97,98} Donde se realça a necessidade de normalização dos procedimentos em relação à realização da prova de esforço, quer quanto ao equipamento utilizado, bicicleta ergométrica ou tapete rolante, quer quanto à necessidade da sua realização em ambiente fechado com controlo da temperatura e humidade do ar inspirado, de forma a que os resultados obtidos possam ser reprodutíveis. O exercício realizado no âmbito de uma prova de esforço deve ser de intensidade constante, o que na prática se consegue mantendo o doente com uma frequência cardíaca constante e equivalente a 90% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade. O esforço deverá ser mantido durante 6 a 8 minutos,^{91,92} o doente deverá respirar pela boca e o ar inspirado deverá ter uma temperatura de $\pm 20^{\circ}\text{C}$ e uma humidade relativa de cerca de 50%.⁹⁰

O equipamento utilizado na prova de esforço é importante. No nosso estudo, em que a prova de esforço foi efectuada em condições laboratoriais com controlo da temperatura e humidade do ar inspirado, demonstrou-se que o tapete rolante, introduzido em 1976 por Heimlich, é mais sensível que a bicicleta ergométrica.⁹¹

A existência de respostas broncomotoras tardias após o exercício, de modo semelhante ao documentado após provocação brônquica específica com alergenios,^{60,61} é um tema que permanece controverso até à actualidade. A possibilidade do exercício induzir uma resposta asmática tardia foi descrita pela primeira vez por Bierman et al.⁽⁶²⁾ Desde então vários autores têm publicado estudos em que descrevem a ocorrência de resposta tardia após o exercício (tabela 5),⁶³⁻⁷⁶ com uma prevalência variando entre 2%⁶⁸ a 89%.⁶⁵ A existência desta resposta bifásica correlaciona-

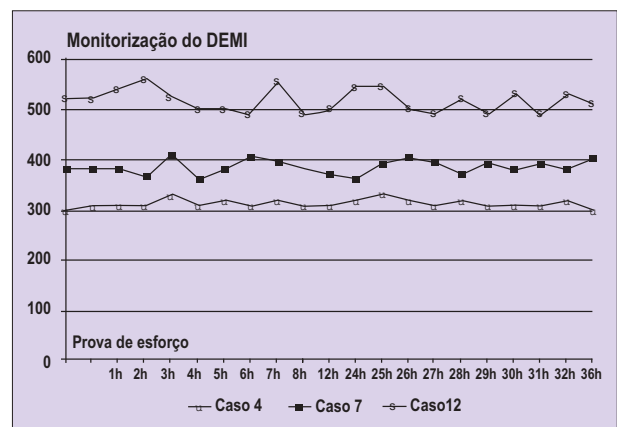


Figura 4 — Crianças asmáticas com prova de esforço negativa (casos 4, 7 e 11): Monitorização do DEMI 24 horas após prova de esforço e no dia controle.

Tabela 5 — Meta-análise de estudos sobre resposta tardia ao exercício.

AUTOR	ANO	N	IDADE (MÉDIA/INTERVALO)	REL.	ATOPIA	PROVA DE ESFORÇO	DIA CONTROLE	CRITÉRIO PARA RT	RT	PREVALÊNCIA DE RT
Lee et al(63)	1083	46	N.R. (9 a 38 anos)	1.9/1	N.R.	tapete	sim	VEMS - N.R.	sim	32.6%
Hornt et al(64)	1984	8	23 anos (16 a 32)	0.6/1	50%	corrida livre	não	VEMS ≥ 15%	sim	50%
Bierman et al(65)	1984	9	27 anos (19 a 48)	1.3/1	100%	tapete	sim	DEMI ≥ 10% ou VEMS ≥ 10%	sim	88.9%
Likura et al(66)	1985	36	11 anos (intrv. N.R.)	1.8/1	100%	bicicleta	sim	VEMS - N.R.	sim	47.2%
Boner et al(67)	1985	23	10 anos (7 a 14)	1.2/1	N.R.	corrida livre	sim	DEMI > 15%	sim	46.2%
Rubinstein et al(68)	1987	53	22 anos (interv. N.R.)	1.5/1	N.R.	tapete	sim	vems ≥ 20%	sim	1.9%
Boulet et al(69)	1987	24*	24 anos (17 a 39)	0.5/1	79%	bicicleta	sim	VEMS ≥ 10%	sim	30.4%
Zawadski et al(99)	1988	20	31 anos (interv. N.R.)	0.4/1	100%	bicicleta	sim**	VEMS ≥ 15%	não	—
Speelberg et al (70)	1989	86***	27 anos (interv. N.R.)	1.2/1	83%	bicicleta	sim	DEMI ≥ 10%	sim	38.4%
Martorell Ararons et al(71)	1990	27	12 anos (8 a 15)	2/1	N.R.	bicicleta	não	DEMI ≥20%	sim	40%
Boner et al(72)	1990	43	N.R. (8 a 14 anos)	N.R.	N.R.	corrida livre	sim	VEMS ≥ 15%	sim	16.3%
Verhoeff et al(73)	1990	81	26 anos (interv. N.R.)	N.R.	N.R.	bicicleta	sim	DEMI ≥ 20%	sim	9.9%
Karjalainen(93)	1991	404	21 anos (18 a 28)	1/0	85%	corrida livre	sim	DEMI ≥ 20%	não	—
Pujol et al(82)	1992	9	18 anos (15 a 21)	8/1	100%	bicicleta	sim	VEMS ≥20%	não	—
Boner et al(100)	1992	26	11 anos (8 a 13)	0.7/1	N.R.	tapete	sim	DEMI ≥15%	não	—
Koh et al(74)	1994	24	11 anos (7 a 14)	1.7/1	100%	tapete	sim	VEMS ≥ 15%	sim	25%
Hofstra et al(101)	1996	17	10 anos (7 a 14)	0.9/1	88%	tapete	sim	VEMS****	não	—
Arias Irigoyen(102)	1996	46	15 anos (interv. N.R.)	1.6/1	100%	tapete e corrida livre	sim	DEMI ≥ 20%	não	—
Chhabra et al(75)	1998	16	25 anos (interv. N.R.)	N.R.	44%	bicicleta	sim	VEMS ≥ 10%	sim	50%
Sano et al(76)	1998	71	N.R. (6 a 16 anos)	1.5/1	N.R.	bicicleta	sim	VEMS ≥ 15%	sim	28.1%
Morais Almeida et al	2000	22	11 anos (7 a 15)	0.4/1	82%	tapete e bicicleta	sim	DEMI ≥ 20%	não	—

se com a intensidade da resposta imediata^{63,66,76} e principalmente com uma recuperação mais lenta após esta resposta inicial^{66,69,76} e é geralmente salientado que a sua prevalência é maior na criança do que no adulto. Nos vários estudos, a existência de resposta tardia ao exercício não apresentou correlação com a gravidade clínica da asma, estatuto atópico ou dados demográficos, tais como idade e sexo.

Outros estudos, pelo contrário, têm demonstrado a não existência de respostas tardias após o exercício (tabela 5);^{82,93,99-102} destacando-se o facto de, na sua maioria, se tratarem de publicações mais recentes. No entanto, Chhabra et al⁷⁵ e Sano et al⁷⁶ vieram recentemente avivar esta polémica encontrando prevalências de resposta asmática tardia de 50% e 28%, sem qualquer relação com a gravidade da clínica nos indivíduos estudados.

A metodologia aplicada nos vários estudos poderá ser responsável pelos resultados díspares encontrados. Uma das principais críticas apontada tem sido a inexistência de um dia controle, com monitorização da função pulmonar sem prova de provocação prévia, que poderá condicionar a existência de falsos diagnósticos relacionados com a variabilidade espontânea da função pulmonar.^{68,93,101} A existência de diferentes critérios de positividade para a definição de resposta asmática tardia ao exercício poderá ser outra justificação. Salienta-se o facto de alguns dos estudos que encontraram prevalências elevadas de respostas tardias ao exercício terem utilizado como critério de positividade uma redução do DEMI $\geq 10\%$ ou $\geq 15\%$.^{65,67,70}

No nosso trabalho, efectuado em 22 crianças asmáticas, utilizando um critério de positividade previamente validado,^{73,93} um dia de controlo com monitorização da função pulmonar sem prova de provocação prévia e um grupo de controlo constituído por crianças não asmáticas para confirmação dos resultados, não foi possível

documentar a existência de uma verdadeira resposta asmática tardia nas 24 horas subsequentes à prova de esforço, parecendo portanto a sua existência não se tratar de um fenómeno genuíno da AIE, mas antes de um artefacto possivelmente devido a erros metodológicos de alguns dos estudos referenciados. Em três das crianças asmáticas estudadas (figura 5) constatámos a ocorrência de uma queda secundária da função pulmonar, mas com uma redução do DEMI $< 20\%$, nas 5 a 8 horas após o exercício físico. Salientamos ainda o facto de uma criança, com queda de 72% do VEMS no primeiro minuto após o exercício, ter efectuado medicação broncodilatadora após a resposta imediata.

A existência de uma correlação entre a resposta broncomotora induzida pelo exercício físico e pela prova de provocação brônquica inespecífica com metacolina é outro assunto que permanece actualmente em discussão. Alguns estudos têm demonstrado a existência de correlação

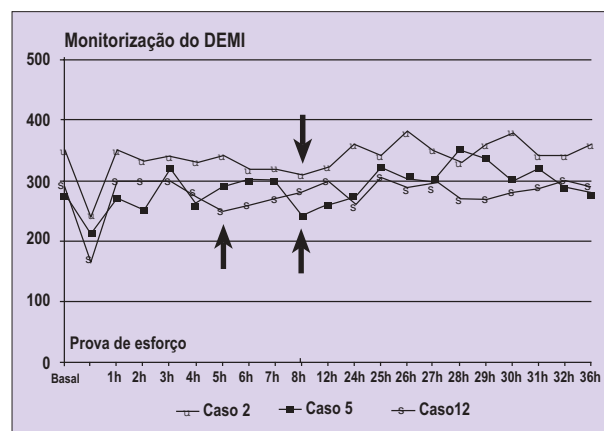


Figura 5 — Crianças asmáticas com redução tardia do DEMI entre 10% e 15% após prova de esforço (casos 2, 5 e 12).

entre a intensidade da resposta induzida pelo exercício e a reactividade à metacolina.^{77-79,82} Outros estudos, pelo contrário, não encontraram relação entre a intensidade da resposta broncoconstritora ao exercício e à metacolina.^{80,81,83}

No nosso trabalho constatámos a existência de uma correlação positiva entre a resposta broncomotora induzida pelo exercício e pela prova de provocação farmacológica com metacolina. As crianças asmáticas com prova de esforço positiva apresentaram uma reactividade à metacolina significativamente superior à dos asmáticos com prova de esforço negativa, sendo a intensidade da resposta imediata induzida pelo exercício directamente proporcional à gravidade da reactividade brônquica com a metacolina.

Os nossos resultados, tal como tem sido proposto por outros autores, substanciam o interesse da terapêutica preventiva anti-inflamatória nos doentes com AIE moderada a grave, nomeadamente corticosteróides por via inalatória¹⁰³⁻¹⁰⁵ e/ou anti-leucotrienos.^{42-44,106-108} São necessários mais estudos em doentes asmáticos, nomeadamente em idade pediátrica, para esclarecer a relação existente entre AIE e processo inflamatório das vias aéreas.

BIBLIOGRAFIA

1. **Adams F.** The extant works of Aretaeus the Cappadocian. The Sydenham Society, London. 1856: 316-8.
2. **Floyer J.** A treatise of the asthma. Wilkins R, Innis W, London. 1698.
3. **Jones RS, Buston MH, Wharton MJ.** The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest.* 1962; 56: 78-86.
4. **Kattan M, Keens TG, Mellis CM, Levison H.** The response to exercise in normal and asthmatic children. *J Pediatr.* 1978; 92: 718-21.
5. **Custovic A, Arifhodzic N, Robinson A, Woodcock A.** Exercise testing revisited: the response to exercise in normal and atopic children. *Chest.* 1994; 105: 1127-32.
6. **Mahler DA.** Exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25: 554-61.
7. **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.
8. **Tsanakas JN, Milner RD, Bannister OM, Boon AW.** Free running asthma screening test. *Arch Dis Child.* 1988; 63: 261-5.
9. **Bransford RP, McNutt GM, Fink Jn.** Exercise-induced asthma in adolescent gym class population. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991; 94: 272-4.
10. **Williams D, Bruton J, Wilson I.** Screening a state middle school for asthma using the free running asthma screening test. *Arch Dis Child.* 1993; 69: 667-9.
11. **Rupp NT, Brudno DS, Guill MF.** The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy.* 1993; 70: 339-42.
12. **Vacek L.** Incidence of exercise-induced asthma in high school population in British Columbia. *Allergy Asthma Proc.* 1997; 18: 89-91.
13. **Randolph C, Fraser B, Matasavage C.** The free running athletic screening test as a screening test for exercise-induced asthma in high school. *Allergy Asthma Proc.* 1997; 18: 93-8.
14. **Rice SG, Bierman CW, Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE.** Identification of exercise-induced asthma among intercollegiate athletes. *Ann Allergy.* 1985; 55: 790-3.
15. **Pierson WE, Voy RO.** Exercise-induced bronchospasm in the XXIII summer Olympic games. *N Engl Reg Allergy Proc.* 1988; 9: 209-13.
16. **Rupp NT, Guill MF, Brudno DS.** Unrecognized exercise-induced bronchospasm in adolescent athletes. *Am J Dis Child.* 1992; 146: 941-4.
17. **Olympic MD.** Win some, lose some. *Med World News.* 1972; 13: 27-35.
18. **Weiler JM, Layton T, Hunt M.** Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 722-6.
19. **McFadden ER.** Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet.* 1990; 335: 880-3.
20. **Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH, et al.** Enhancement of exercise-induced asthma by cold air breathing. *N Engl J Med.* 1977; 297: 743-7.
21. **Chen WY, Horton DJ.** Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration.* 1977; 34: 305-13.
22. **Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH, et al.** Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest.* 1978; 61: 433-40.
23. **Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, Strauss RH, Jaegger JJ.** Role of respiratory heat exchange in the production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol.* 1979; 46: 467-75.
24. **Bundgaard A, Ingemann-Hansen J, Schmidt A, et al.** Influence of temperature and relative humidity of inhaled gas on exercise-induced asthma. *Eur J Respir Dis.* 1982; 63: 239-44.
25. **Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, Jaegger JJ.** Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol.* 1979; 46: 476-83.
26. **Gilbert IA, McFadden ER.** Airway cooling and rewarming: the second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest.* 1992; 90: 699-704.
27. **Dunill MS.** The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol.* 1960; 13: 27-33.
28. **Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R, Perry CP, Daviskas E.** Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis.* 1982; 63: 459-71.
29. **Anderson SD.** Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 660-5.
30. **Sheppard D, Eschenbacher WL.** Respiratory water loss as a stimulus to exercise-induced bronchoconstriction asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 640-2.
31. **Eschenbacher WL, Sheppard D.** Respiratory heat loss is not the sole stimulus for bronchoconstriction induced by isocapnic hyperpnea with dry air. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131: 894-901.
32. **Smith CM, Anderson SD.** Hyperosmolarity as the stimulus to asthma induced by hyperventilation. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 77: 729-36.
33. **Argyros GJ, Phillips YY, Rayburn DB, Rosenthal RR, Jaeger JJ.** Water loss without heat flux in exercise-induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1419-24.
34. **Anderson SD, Bye PT, Schoeffel RE, et al.** Arterial plasma histamine level at rest, and during and after exercise in patients with asthma: effects of terbutaline aerosol. *Thorax.* 1981; 36: 259-67.
35. **Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Schleimer RP, Lichtenstein LM.** Interaction between hyperosmolar and IgE-mediated histamine release from basophils and mast cells. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130: 86-91.

36. Flint KC, Leung KB, Hudspith BN, Pearce FL, Brostoff J, Johnson NM. The function and properties of human lung mast cells. *Respiration*. 1986; 2: 31-41.
37. Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 1043-8.
38. Wilkens JH, Wilkens H, Uffmann J, et al. Effects of a PAF-antagonist (BN 52063) on bronchoconstriction and platelet activation during exercise induced asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 1990; 29: 85-91.
39. O'Sullivan S, Roquet A, Dahlen B, et al. Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J*. 1998; 12: 345-50.
40. Nagakura T, Obata T, Shichijo K, et al. GC/MS analysis of urinary excretion of 9alpha,11beta-PGF2 in acute and exercise-induced asthma in children. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28: 181-6.
41. Kikawa Y, Miyamae T, Inoue Y, et al. Urinary leukotriene E4 after exercise challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89: 1111-9.
42. Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, et al. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma: Inhibitory effect of ICI 204,219, a potent leukotriene D₄-receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 746-9.
43. Makker HK, Lau LC, Thomson HW, et al. The protective effect of inhaled LTD₄-receptor antagonist, ICI 204,219 against exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147: 1413-8.
44. Lehnigk B, Rabe KF, Dent G, et al. Effects of a 5-lipoxygenase inhibitor, ABT-761, on exercise-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 in asthmatic patients. *Eur Respir J*. 1998; 11: 617-23.
45. Lee TH, Nagakura T, Cromwell O, et al. Neutrophil chemotactic activity (NCA) and histamine release in atopic and nonatopic individuals after exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129: 409-12.
46. Venge P, Henriksen J, Dahl R, Hakansson L. Exercise-induced asthma and the generation of neutrophil chemotactic activity. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 85: 498-504.
47. Crimi E, Balbo A, Milanese M, Miadonna A, Rossi GA, Brusasco V. Airway inflammation and occurrence of delayed bronchoconstriction in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 507-12.
48. Venge P, Henriksen J, Dahl R. Eosinophils in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88: 699-704.
49. Tsuda H, Tsuda A, Ito M, Nambu M, Mayumi M, Mikawa H. Roles of eosinophils and catecholamines in pathophysiology of exercise-induced asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993; 4: 221-5.
50. Yoshikawa T, Shoji S, Fujii T, et al. Severity of exercise-induced bronchoconstriction is related to airway eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Eur Respir J*. 1998; 12: 879-84.
51. Barnes PJ, Brown MJ, Silverman M, Dollery CT. Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation induced asthma. *Thorax*. 1981; 36: 435-40.
52. Pichurko BM, Sullivan B, Porcelli RJ, McFadden ER. Endogenous adrenergic modification of exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77: 796-801.
53. Umeno E, McDonald DM, Nadel JA. Hypertonic saline increases vascular permeability in rat trachea by producing neurogenic inflammation. *J Clin Invest*. 1990; 85: 1905-8.
54. Solway J, Leff AR. Sensory neuropeptides and airway function. *J Appl Physiol*. 1991; 71: 2077-87.
55. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144: 1187-98.
56. Godfrey S, Springer C, Noviski N, Maayan Ch, Avital A. Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax*. 1991; 46: 488-92.
57. Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, Townley RG. Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 74: 154-8.
58. Spiropoulos K, Stevens J, Heigen H, Spiropoulos A. Specificity and sensitivity of methacholine challenge test in children with normal and hyperreactive airways. *Acta Ped Scand*. 1986; 75: 737-43.
59. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89: 23-30.
60. MacIntire D, Boyd G. Factors influencing the occurrence of a late reaction to allergen challenge in atopic asthmatics. *Clin Allergy*. 1984; 14: 311-7.
61. O'Byrne PM, Dolovich J, Hargreave FE. State of the art: late asthmatic response. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 740-51.
62. Bierman CW, Spiro SG, Petheram I. Late response to exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1980; 65: 206s.
63. Lee TH, Nagakura T, Papageorgiou N, Iikura Y, Kay AB. Exercise-induced late asthmatic reactions with neutrophil chemotactic activity. *N Engl J Med*. 1983; 308: 1502-5.
64. Horn CR, Jones RM, Lee D, Brennan SR. Late response in exercise-induced asthma. *Clin Allergy*. 1984; 14: 307-9.
65. Bierman CW, Spiro SG, Petheram I. Characterization of the late asthmatic response in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 74: 701-6.
66. Iikura Y, Inui H, Nagakura T, Lee TH. Factors predisposing to exercise-induced late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1985; 75: 285-9.
67. Boner A, Niero E, Antolini I, Warner JO. Biphasic (early and late) asthmatic responses to exercise in children with severe asthma, resident at high altitude. *Eur J Pediatr*. 1985; 144: 164-6.
68. Rubinstein I, Levison H, Slutsky AS, Hak H, Wells J, Zamel N, Rebeck AS. Immediate and delayed bronchoconstriction after exercise in patients with asthma. *N Engl J Med*. 1987; 317: 482-5.
69. Boulet LP, Legris C, Turcotte H, Herbert J. Prevalence and characteristics of late asthmatic responses to exercise. *J Allergy Clin Immunol*. 1987; 80: 655-62.
70. Speelberg B, van den Berg NJ, Oosthoek CHA, Verhoeff NPLG, van den Brink WTJ. Immediate and late asthmatic responses induced by exercise in patients with reversible airflow limitation. *Eur Respir J*. 1989; 2: 402-8.
71. Martorell Aragones A, Cerda Mir JC, Carrasco Moreno JJ, Torro Domenech MI, Sanz Ortega J, Carsi Lopez F, Alvarez Angel V. Exercise test in exercise-induced asthma in children: study of delayed response. *An Esp Pediatr*. 1990; 32: 479-83.
72. Boner AL, Sette L, Piacentini G, Peroni D, Warner JO. Exercise-induced biphasic responses and methacholine reactivity in asthma. *Ann Allergy*. 1990; 65: 284-6.
73. Verhoeff NPLG, Speelberg B, van den Berg NJ, Oosthoek CHA, Stijnen T. Real and pseudo late asthmatic reactions after submaximal exercise challenge in patients with bronchial asthma: a new definition for late asthmatic responses after exercise challenge. *Chest*. 1990; 98: 1194-9.
74. Koh YY, Lim HS, Min KU. Airway responsiveness to allergen is increased 24 hours after exercise challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 507-16.
75. Chhabra SK, Ojha UC. Late asthmatic response in exercise-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 80: 323-7.

76. Sano F, Solé D, Naspitz CK. Prevalence and characteristics of exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998; 9: 181-5.
77. Chatam M, Bleecker ER, Smith PL, et al. A comparison of histamine, methacholine, and exercise airway reactivity in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1962; 126: 235-40.
78. Kiviloog J. The correlation between exercise-induced bronchoconstriction and bronchial methacholine sensitivity in asthma. *Pediatrics.* 1975; 56: 908-9.
79. Eggleston PA. A comparison of the asthmatic response to methacholine and exercise. *J Allergy Clin Immunol.* 1979; 63: 104-10.
80. Suzuki S, Chonan T, Sasaki H, Takishima T. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine after exercise in asthmatics. *Ann Allergy.* 1985; 54: 136-41.
81. Clough JB, Hutchinson SA, Williams JD, Holgate ST. Airway response to exercise and methacholine in children with respiratory symptoms. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 579-83.
82. Pujol JL, Varray A, Savy-Pacaud AM, Godard P, Michel FB, Préfaut C. Evolution de l'hyperréactivité bronchique au cours de l'asthme post-exercice. *Rev Mal Resp.* 1992; 9: 517-23.
83. Makker HK, Holgate ST. Relation of the hypertonic saline responsiveness of the airways to exercise induced asthma symptom severity and to histamine or methacholine reactivity. *Thorax.* 1993; 48: 142-7.
84. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention.** NHLBI/WHO Workshop Report. *National Institutes of Health, Publication Number 95-3659;* 1995: 1-176.
85. West JV, Robertson CF, Roberts R, Olinsky A. Evaluation of bronchial responsiveness to exercise in children as an objective measure of asthma in epidemiological surveys. *Thorax.* 1996; 51: 590-5.
86. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol.* 1975; 56: 323-7.
87. Neuparth N, Gamboa T, Pereira C, Rosado Pinto JE, Bensabat Rendas A. Teste de provocação brônquica com metacolina em crianças asmáticas: standardização do método com o dosímetro. *Arq Soc Port Pat Resp.* 1988; 2: 7-15.
88. Cropp GJ. The exercise bronchoprovocation test: standardization of procedures and evaluation of response. *J Allergy Clin Immunol.* 1979; 64: 627-33.
89. Patterson J, Naughton J, Pietras R, Gunnar R. Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am J Cardiol.* 1972; 30: 757-62.
90. Hahn A, Anderson SD, Morton AR, Black JL, Fitch KD. A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130: 575-9.
91. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child.* 1972; 47: 882-9.
92. Eggleston PA, Rosenthal RR, Anderson SD, et al. Guidelines for the methodology of exercise challenge testing of asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 1979; 64: 642-5.
93. Karjalainen J. Exercise response in 404 young men with asthma: no evidence for a late asthmatic reaction. *Thorax.* 1991; 46: 100-4.
94. Melillo G, Cocco G, Balzano G, Schiano M. Evaluation of non specific bronchial hyperreactivity in different respiratory diseases. *Eur J Respir Dis.* 1986; 147: 282-5.
95. Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax.* 1971; 26: 396-401.
96. Weinstein RE, Anderson SD, Kvale P, Sweet LC. Effects of humidification on exercise-induced asthma (EIA). *J Allergy Clin Immunol.* 1976; 57: 250-1.
97. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 121: 389-413.
98. Mussaffi H, Springer C, Godfrey S. Increased bronchial responsiveness to exercise and histamine after allergen challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 77: 48-52.
99. Zawadski DK, Lenner KA, McFadden ER. Re-examination of the late asthmatic response to exercise. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 837-41.
100. Boner AL, Vallone G, Chiesa M, Spezia E, Fambri L, Sette L. Reproducibility of late phase pulmonary response to exercise and its relationship to bronchial hyperreactivity in children with chronic asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1992; 14: 156-9.
101. Hofstra WB, Sterk PJ, Neijens HJ, Kouwenberg JM, Mulder PG, Duiverman EJ. Occurrence of a late response to exercise in asthmatic children: multiple regression approach using time-matched baseline and histamine control days. *Eur Respir J.* 1996; 9: 1348-55.
102. Arias Irigoyen J. Absence of late responses after exercise challenges in patients with mild and moderate extrinsic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1996; 24: 169-73.
103. 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 asthma. *Thorax.* 1991; 46: 811-6.
104. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Knol K. The effect of an inhaled corticosteroid (budesonide) on exercise-induced asthma in children. Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J.* 1993; 6: 652-6.
105. Freezer NJ, Croasdell H, Doull IJ, Holgate ST. Effect of regular inhaled beclomethasone on exercise and methacholine airway responses in school children with recurrent wheeze. *Eur Respir J.* 1995; 8: 1488-93.
106. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med.* 1998; 339: 147-52.
107. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14 year-old children with asthma. *J Pediatr.* 1998; 133: 424-8.
108. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 97-104.

Correspondência:

Mário Morais de Almeida
 Serviço de Imunoalergologia, Hospital de D. Estefânia
 Rua Jacinto Marto, 1160-045 Lisboa
 Telefone: 21 3126653 - Fax: 21 3126654