

Broncoespasmo induzido pelo exercício na infância

Paulo José C. Marostica¹, Alexandre R. Silva¹,
André Henrique S. Souza¹, Cristiane Traiber¹, Deisi Letícia O.
Fonseca¹, Juliana Werner¹, Maria Mônica A.P. Machado¹

Neste trabalho, são revisados conceitos atuais sobre definição, fisiopatologia, diagnóstico clínico e funcional pulmonar e tratamento do broncoespasmo induzido pelo exercício em crianças. O broncoespasmo induzido pelo exercício é o estreitamento da via aérea desencadeado por atividade física em pessoas com reatividade brônquica aumentada. Caracteriza-se por vários graus de obstrução ao fluxo aéreo, ocorrendo minutos após a finalização do exercício. Pode seguir-se também uma resposta tardia, especialmente em crianças. Atinge 15% da população geral, mais freqüentemente asmáticos. A apresentação clínica é variável. O diagnóstico é confirmado por uma queda no pico de fluxo expiratório (PFE) ou no volume expiratório final no primeiro segundo (VEF₁) de 15% ou mais após o exercício, ou uma redução no fluxo expiratório forçado de 25 a 75% da capacidade vital (FEF₂₅₋₇₅) de 20%. Várias teorias tentam explicar sua fisiopatologia. Os beta2-agonistas são, até o momento, as drogas mais usadas no tratamento e profilaxia do broncoespasmo induzido pelo exercício. Inibidores da degranulação dos mastócitos e antagonistas dos leucotrienos também são utilizados.

O broncoespasmo induzido pelo exercício deve ser especialmente lembrado naqueles pacientes asmáticos com sintomas ao exercício. Embora muito já se conheça em termos de alternativas terapêuticas, esta é uma área ainda parcialmente explorada.

Unitermos: Asma; hiperatividade brônquica; crianças; broncoconstrição; atividade física.

Exercise-induced bronchospasm in children

We review the concept, pathophysiology, clinical diagnosis, pulmonary function tests, and treatment of exercise-induced bronchospasm in children. Exercise-induced bronchospasm is the acute narrowing of the airway that is triggered by vigorous physical activity in individuals with airway hyperreactivity. It is characterized by several degrees of obstruction occurring some minutes after the end of exercise. A late response may also occur, usually in children. Exercise-induced bronchospasm in children affects up to 15% of general population, and it is more prevalent in asthmatics. Diagnosis is suggested by typical history, and confirmed by specific tests. The clinical presentation is variable. Its diagnosis is confirmed by a recorded fall in the peak expiratory flow (PEF) or forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) of 15% or higher after exercise, or

¹ Departamento de Pediatria e Puericultura, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Maria Mônica Araujo Pereira Machado. Av. Venâncio Aires, 88, CEP 90040-100, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-225.0802; e-mail: monicapm@portoweb.com.br.

by a decrease in the forced expiratory flow at 25-75% (FEF₂₅₋₇₅) of 20% in relation to baseline measurements. Many theories try to explain the pathophysiology of this condition. Beta-2 agonists are the most common drugs used in the treatment of exercise-induced bronchospasm and in prophylaxis. Mast cell stabilizing agents and leukotriene antagonists can also be used.

Exercise-induced bronchospasm should be remembered in asthmatic patients that present symptoms on exercising. Although there is a large amount of information available about therapeutic options, there is still much to be explored in this field of study.

Key-words: Asthma; bronchial hyperreactivity; children; airway constriction; physical activity.

Revista HCPA 2000;20(1):28-36

Introdução

O broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) é uma condição especialmente comum em asmáticos em que a atividade física desencadeia agudamente um estreitamento da via aérea em pessoas com reatividade brônquica aumentada. É caracterizado por vários graus de obstrução ao fluxo aéreo, ocorrendo minutos após o exercício (1,2).

Um episódio típico caracteriza-se pela máxima depressão do fluxo aéreo que ocorre 5 a 15 minutos após a cessação do exercício com subsequente retorno espontâneo do fluxo aéreo a sua linha de base dentro de 20 a 60 minutos. Após esse episódio de broncoespasmo imediato, uma parcela de pacientes (40%) terá sinais de obstrução brônquica numa fase mais tardia, que varia de 4 a 10 horas. Essa fase do BIE é mais comum em crianças e tem características semelhantes à fase tardia da reação desencadeada por antígeno, sendo menos intensa que a fase imediata do BIE (3-5).

Histórico

Características clínicas como dispnéia, tosse e sibilos após o exercício são fenômenos descritos há séculos por Areteus (6). No final do século XVII, Sir John Floyer, médico inglês que sofria de asma, escreveu que "todo exercício violento faz o asmático ter respiração curta" e relacionou de que forma os vários tipos de exercício tinham potenciais diferentes para

causar problemas no asmático (17). Somente na década de 60, iniciaram-se as investigações científicas sobre esse fenômeno, tendo sido criado o conceito de BIE (2). A partir da década de 70, com a introdução dos broncodilatadores, surgiram pesquisas relacionadas ao BIE em diversas partes do mundo (7-10).

Epidemiologia

O BIE atinge 15% da população geral (11). Diversos estudos realizados no Brasil na década de 80, utilizando diferentes métodos de avaliação e critérios diagnósticos, demonstraram uma prevalência de BIE que varia de 14 a 66,5%. Em um estudo realizado por Cassol, no Rio Grande do Sul, em 1996, foi encontrada uma prevalência de BIE de 62,5% (12) (tabela1). Entre os asmáticos, sua prevalência pode variar de 40 a 90% (13,14). É também mais comum entre familiares de primeiro grau de indivíduos atópicos ou asmáticos. Pode ser a única forma de apresentação em pacientes com asma leve, sendo um achado relativamente consistente em pacientes com doença mais moderada ou grave (15).

É mais freqüentemente observado em crianças e adultos jovens pela maior quantidade de atividade física praticada. Crianças obesas possuem uma incidência maior de BIE, mas não se sabe se essa condição predispõe a broncoespasmos mais graves e freqüentes ou se o acúmulo de gordura é decorrente do fato de crianças mais

afetadas evitem a prática de exercícios aeróbicos (1,13,16,17).

Fisiopatologia

Vários estudos têm avaliado o percentual de responsividade brônquica para o exercício e a variabilidade da resposta em pessoas normais e asmáticas. O aumento médio no pico de fluxo durante o exercício é de aproximadamente 3–4% em crianças e adultos normais, com uma queda máxima pós-exercício de aproximadamente 9–10%. Já no paciente asmático, a resposta bifásica da via aérea ao exercício apresenta uma broncoconstrição mais acentuada (>15%) (18-20).

Os brônquios são o principal local de estreitamento da via aérea (21). Os mecanismos associados ao BIE, propostos por diversos autores, envolvem a liberação de mediadores pelos mastócitos, perda de calor e água pelas vias aéreas, hiperemia e edema brônquicos pós-exercício (1,2,22-37).

Alguns pesquisadores defendem que um elevado volume minuto, uma baixa temperatura, um baixo conteúdo de água no ar inspirado ou a combinação de ar seco com baixas temperaturas seriam estímulos ao BIE. Isso ocorre porque tais situações requerem uma grande transferência de calor e água do trato respiratório a fim de fornecer ao ar as condições alveolares de temperatura e umidade (37 °C, totalmente saturado). Quanto maior a quantidade de calor e água a serem transferidos, maior a resposta broncoconstritora (22,30,36,37).

Outro grupo afirma que o mecanismo de estimulação envolve a evaporação de água da mucosa, independente da temperatura. A água, ao evaporar, aumentaria a osmolaridade do fluido de superfície da mucosa, induzindo a degranulação dos mastócitos (22,27-31).

Há também autores que postulam um mecanismo relacionado ao tônus vasomotor da circulação brônquica. Este poderia causar o estreitamento do lúmen da via aérea através de alterações causadas por baixas temperaturas, levando ao ingurgitamento vascular e ao edema que ocorrem com o reaquecimento (26-30).

O controle medicamentoso do processo inflamatório resulta em uma melhora da hiperreatividade brônquica induzida pelo exercício, sustentando o papel dos mediadores inflamatórios em tal resposta. O estímulo (exercício) levaria à degranulação de mastócitos, infiltração eosinofílica e ativação de linfócitos Th2. Os mastócitos brônquicos liberariam histamina, leucotrienos (LTC4, LTD4 e LTE4) e prostaglandinas; os macrófagos, fator de necrose tumoral (TNF) e IL6; os linfócitos T, IL2, IL3, IL4, IL5 e fator de crescimento de colônia de granulócitos (GM-CSF); e as células epiteliais, endotelina-1, produtos do ácido araquidônico, óxido nítrico e citocinas. Essas substâncias determinam a migração e ativação de outras células inflamatórias, como neutrófilos, o que causaria anormalidades na reatividade da via aérea. Os leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4), formados a partir dos fosfolípidos da membrana celular, possuem também ação broncoconstritora (1,2,34,35).

A exposição ao ar poluído também pode ser acompanhada de um aumento da reatividade brônquica; o fumo tem os mesmos efeitos em alguns pacientes (10,38). O ozônio foi por muito tempo tido como potencializador da broncoconstrição no BIE, mas tal efeito não foi demonstrado (36,37).

Diagnóstico (critérios e testes de provocação)

O BIE pode ser diagnosticado pela história clínica e confirmado por testes específicos.

A apresentação clínica pode ser muito variável. Nos primeiros instantes após o exercício os pacientes estão assintomáticos; porém, decorridos alguns minutos, eles desenvolvem sinais e sintomas característicos de broncoespasmo (tosse, sensação de opressão torácica, sibilos e dispnéia) (20,27,39). Embora em muitos casos a apresentação possa ser de crise asmática típica, a tosse pode ser o único sintoma presente. O BIE é responsável por cerca de 20% das queixas de dor torácica não explicada em crianças e adolescentes (32).

Em aproximadamente metade dos

pacientes com asma, rinite alérgica ou ambas, o BIE será detectado somente durante a realização de provas de função pulmonar (1,40-42). Estudos espirométricos realizados antes e após o exercício têm sido utilizados para a avaliação diagnóstica. O diagnóstico clínico do BIE é confirmado por uma queda no pico de fluxo expiratório (PEF) e no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) de 15% ou mais logo após o exercício em pacientes com VEF_1 pré-teste de no mínimo 70% do previsto (1,39,42-44). O exercício padronizado consiste em uma corrida em esteira inclinada, durante 6 a 8 minutos, até atingir frequência cardíaca de pelo menos 85% da frequência cardíaca máxima prevista (frequência cardíaca submáxima). Mudanças nas pequenas vias aéreas com uma redução no fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital (FEF_{25-75}) de 20% em relação ao basal são consideradas positivas para o BIE (2,31,42,45-47).

O diagnóstico pode ser falso positivo quando há obstrução não asmática, como disfunção glótica, estreitamento traqueal intra ou extra torácico, disfunção cardíaca ou pulmonar subjacentes ou distúrbios do metabolismo muscular. Falsos negativos podem ocorrer devido à provocação insuficiente ou ao uso de medicações que possam atenuar o BIE (anti-histamínicos, agonistas alfa-adrenérgicos, metilxantinas, beta-agonistas adrenérgicos e antileucotrienos) (1).

Vários outros fatores podem interferir na reação brônquica ao exercício e devem também ser levados em consideração em um teste de esforço. Os principais fatores relacionados são a carga metabólica (relacionada com a intensidade, inclinação, duração, tipo de exercício, massa muscular envolvida e preparo físico do paciente), as condições do ambiente para realização do teste, a gravidade clínica da asma, a medicação utilizada para o tratamento da asma e sua ação no BIE (10,12,18,48,49).

O ritmo circadiano pode alterar a reação brônquica, sendo esta mais pronunciada entre 3 e 4 horas da manhã e menos intensa entre 3 e 4 horas da tarde (50).

A crise de broncoespasmo varia com a

intensidade do exercício: quanto mais extenuante o exercício maior é o esforço ventilatório requerido e a broncoconstrição decorrente (27). Com relação ao tipo de exercício, a experiência clínica sugere que as crianças se tornam sibilantes após algumas formas de exercícios, mas não após outras (9,51). Pessoas com BIE são beneficiadas se orientadas a aumentar progressivamente o esforço físico (10,32). Já foi verificado que o grau de BIE eleva-se com o aumento da carga de trabalho até um certo nível, após o qual a resposta alcança um platô, sendo que o nível de exercício correspondente a esse platô é de 2/3 da capacidade de trabalho máximo do paciente. Da mesma forma, com uma dada intensidade, a broncoconstrição aumenta com a duração do exercício até 6 a 8 minutos, depois alcança um platô e se torna menos intensa (12).

Tratamento

Episódios agudos podem ser atenuados com o aquecimento da via aérea previamente ao exercício, através do uso de máscaras especialmente projetadas para esse fim, o que diminuiria a síntese e liberação de mediadores inflamatórios (27).

Embora se reconheça a influência dos fatores ambientais, o tratamento do BIE é fundamentalmente medicamentoso.

Os beta2-agonistas (salbutamol, fenoterol, terbutalina, salmeterol, formoterol) são até o momento as drogas mais usadas no tratamento do BIE. Além disso, também são eficazes na sua profilaxia quando utilizadas minutos antes do exercício (1,27,39,56). Os beta2-agonistas agem através do estímulo de receptores beta2-adrenérgicos, promovendo o relaxamento da musculatura lisa do brônquio, protegendo as vias aéreas de estímulos constritores, reduzindo o extravasamento de fluídos pela microcirculação, aumentando o transporte mucociliar e inibindo a liberação de mediadores pré-formados e recém-sintetizados (57). Foram realizados diversos estudos comparando diferentes categorias de beta2-agonistas, mas não foram encontradas diferenças significativas entre sua eficácia. O tempo de duração do efeito é comprovadamente

Tabela 1. Prevalência do broncoespasmo induzido pelo exercício segundo alguns estudos realizados no Brasil

Ano/Autor	Idade	Exercício/Tempo	Carga	Temperatura/Umidade	Gravidade da Asma	Crítérios Diagnósticos
1982/Nascimento	11-39a	bicicleta/3min	FC-85%	-	-	VEF1-20%
1988/Sano	10a	esteira/5min	FC-90%	-	-	PFE-20%
1988/Rosov	6-18a	bicicleta/3,5min	FC-90%	controlou	leve-25% moderada-7% grave-68%	VEF1-10% VEF1-20% VEF1-20%
1989/Sano	7-13a	bicicleta/6min	FC-90%	controlou	-	
	7-14a	/6min	FC-90%	controlou		

Adaptada de Cassol (12).

maior nos beta2-agonistas de longa duração (em torno de 12h) (56-62). Segundo o FDA, os beta2-agonistas de longa duração (salmeterol, formoterol) não têm estudos suficientes em crianças menores de 12 anos (63). Entretanto, diversos consensos pediátricos os indicam como alternativa de uso (35,64).

Cromoglicato dissódico e nedocromil sódico são anti-inflamatórios com ação na hiper-responsividade brônquica, agindo através do bloqueio dos canais de cloro da membrana celular dos mastócitos, impedindo a sua degranulação. Também parecem exercer o mesmo efeito sobre outras células inflamatórias como eosinófilos, além de células nervosas sensoriais e células epiteliais. Estudos comparativos entre essas drogas não tem demonstrado diferença significativa, sendo ambas mais eficazes que o placebo no BIE (57,65-67). Possuem duração de efeito menor que 2 horas, são relativamente seguras e apresentam raros efeitos adversos (66). Prefere-se utilizar o cromoglicato em crianças menores de 12 anos e nedocromil nas maiores de 12 (39,68).

Os antagonistas dos leucotrienos constituem um grupo de fármacos recentemente disponível para uso em nosso meio. Dois grupos com mecanismos de ação distintos são conhecidos: os antagonistas dos receptores dos leucotrienos (Zafirlucast, Pranlucast e Montelukast) e os inibidores de síntese da 5-Lipoxigenase (Zileuton e ABT-76). Os antagonistas dos receptores competem

com os leucotrienos (LT) pela ligação aos receptores de LTD₄, controlando o desencadeamento da broncoconstrição, enquanto os inibidores da 5-Lipoxigenase impedem a síntese dos LT. Quando comparado ao placebo, o uso de antagonistas de leucotrienos demonstra, em adultos, uma menor redução de VEF₁ após o exercício (13,69-76). Quanto ao BIE na infância, ainda existem poucos estudos relacionados à utilização destas drogas, embora com resultados promissores (77-82). No nosso meio estão disponíveis apenas o Zafirlucast e o Montelukast.

Novas drogas têm sido estudadas para a prevenção do BIE. Frusemide inalatório (inibidor da PGE₂), furosemida inalatório (isolado ou associado ao nedocromil), terfenadina (anti-histamínico) e heparina inalatória são algumas das drogas que necessitam de maiores estudos. Enquanto o furosemide parece agir alterando o transporte de íons e água do epitélio da via aérea, a heparina parece bloquear os receptores do trifosfato de inositol, interferindo com os sinais que levariam a degranulação dos mastócitos e liberação de histamina (65,83,84-89).

Conclusão

O BIE é um fenômeno pouco diagnosticado, embora muito comum. Deve ser lembrado naqueles pacientes asmáticos com sintomas ao exercício.

O tratamento desta condição pode melhorar significativamente a qualidade de vida das crianças acometidas. Embora muito já se conheça em termos de alternativas terapêuticas, esta é uma área ainda parcialmente explorada. O sucesso da terapia depende principalmente do tipo de atividade física desenvolvida.

Referências

1. McFadden ER, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1362-6.
2. Kyle JM. Exercise-induced pulmonary syndromes. *Med Clin North Am* 1994;78:413-21.
3. Bar-Yishay E, Godfrey S. Mechanisms of exercise induced asthma. *Lung* 1984;162:195.
4. Lee TH, Anderson AS. Heterogeneity of mechanisms in exercise induced asthma. *Thorax* 1985;40:481.
5. O'Byrne PM, Polovich J, Hargreave FE. Late asthmatic responses. *American Rev Respir Dis* 1987;136:740-51.
6. Sly RM. Exercise-induced asthma. In: Hilman BC, editor. *Pediatric Respiratory Disease: diagnosis and treatment*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 642-8.
7. Anderson SD. EIB: New thinking and current management. *J Resp Dis* 1986;7:48-61.
8. Nascimento AC, Nery LE, Fernandes ALG, et al. Asma e exercício: Aspectos relacionados à prevalência, sexo, idade e grau de comprometimento da função pulmonar. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1982;37(3):108-13.
9. Sano F, Solé D, Oliveira Filho J, et al. Avaliação cardiorrespiratória em crianças asmáticas – asma induzida por exercício. *Rev Bras Alerg Imunol* 1988;11(3).
10. Sano F, Solé D, Naspitz CK. Asma induzida por exercício em crianças. *Rev Bras Alerg Imunol* 1989;12(5).
11. Committee on Sports Medicine and Fitness. Metered-dose inhalers for young athletes with exercise-induced asthma. *Pediatrics* 1994; 94(1):129.
12. Cassol VE. Prevalência e gravidade do broncoespasmo induzido pelo exercício em crianças e adolescentes asmáticos [tese]. Santa Maria: UFSM, 1996.
13. Cabral ALB, Conceição GM, Fonseca-Guedes CHF, Martins MA. Exercise-induced bronchoconspasm in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1819-23.
14. Backer V, Bach-Mortensen N, Dirksen A. Prevalence and predictors of bronchial hyperresponsiveness in children, age 7-16 years. *Allergy* 1989;44:214-49.
15. McFadden ER. Exercise-induced asthma. *Am J Med* 1980;68:471.
16. Kaplan TA, Montana E. Exercise-induced bronchospasm in nonasthmatic obese children. *Clin Ped* 1993;32(4): 220-5.
17. Sarafino EP, Goldfeder J. Genetic factors in the presence, severity, and triggers of asthma. *Arch Dis Child* 1995;73:112-6.
18. Avital A, Noviski N, Bar-Yishay E, et al. Nonspecific bronchial reactivity in asthmatic children depends on severity but not on age. *Am Rev Resp Dis* 1991;144:36-8.
19. Hill M, Stanley P, Szeffler J, et al. Patogenia da asma e suas implicações para a terapia em crianças. *Clin Ped Am N* 1992; Simpósio sobre asma:1255-69.
20. McFadden Jr ER. Regulation by physical factors. In: Crystal RG, West JB, editors. *The lung: scientific foundations*. USA: Raven Press; 1991. p. 967-76.
21. Serra-Batlles J, Montserrat JM, Mullol J, Ballester E, Xaubet A, Picado C. Response of the nose to exercise in healthy subjects and in patients with rhinitis and asthma. *Thorax* 1994;49:128-32.
22. 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.
23. Belcher NG, Murdoch RD, Dalton N, et al. Acomparison of mediator and catecholamine release between exercise and hypertonic saline induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1026-32.
24. Melillo EM, Woolley KL, Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM. Effect of inhaled PGE2 on exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1138-41.
25. Jarjour NN, Calhoun WJ, Stevens CA, Salisbury SM. Exercise-induced asthma is not associated with mast cell activation or airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:60-8.
26. Koskela H, Tukiainen H, Kononoff A, Pekkarinen H. Effect of whole-body exposure to cold and wind on lung function in asthmatic patients. *Chest*

- 1994; 105:1728-31.
27. Nickerson BG. Exercise Testing. In: Loughlin GM, Eigen H, editors. Respiratory disease in children - diagnosis and management. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 147-57.
 28. 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.
 29. Souques F, Crampette L, Mondain M, Vignola AM, Chanez P, Bousquet J, et al. Stimulation of dispersed nasal polyp cells by hyperosmolar solutions. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:980-5.
 30. Anderson SD, Daviskas E. The airway microvasculature and exercise induced asthma. *Thorax* 1992;47:748-52.
 31. Anderson SD, Mellis CM. Clinical presentation and ongoing clinical and physiologic assessment of asthma in children. In: Taussig LM, Landau LI, Souëf PN, Morgan WJ, Martinez FD, Sly PD, editors. *Pediatric Respiratory Medicine*. St. Louis: Mosby; 1999. p. 938-60.
 32. 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.
 33. Pavord I, Lazarowicz H, Inchley D, Baldwin D, Knox A, Tattersfield A. Cross refractoriness between sodium metabisulphite and exercise-induced asthma. *Thorax* 1994;49:245-9.
 34. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconspasm. *N Engl J Med* 1998;339:147-52.
 35. Pereira CAC, Naspitz C. Segundo consenso brasileiro no manejo da asma. *J Pneumol* 1998;24(4):171-276.
 36. Weymer AR, Gong HJr, Lyness A, Linn WS. Pre-exposure to ozone does not enhance or produce exercise-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1413-9.
 37. Fernandes ALG, Molfino NA, McClean PA, Silverman F, Tarlo S, Raizenne M, et al. The effect of pre-exposure to 0.12 ppm of ozone on exercise-induced asthma. *Chest* 1994;106:1077-82.
 38. Agudo A, Bardagi S, Romero PV, González CA. Exercise-induced airways narrowing and exposure to environmental tobacco smoke in schoolchildren. *Am J Epidemiol* 1994;140:409-17.
 39. Harries M. Pulmonary limitations to performance in sport. *BMJ* 1994;309:113-5.
 40. Rupp NT, Guill MF, Brudno S. Unrecognized exercise-induced bronchospasm in adolescent athletes. *AJDC* 1992;146:941-4.
 41. Ninan TK, Russell G. Is exercise testing useful in a community based asthma survey? *Thorax* 1993;48:1218-21.
 42. Custovic A, Arifhodzic N, Robinson A, Woodcock A. Exercising test revisited – the response to exercise in normal and atopic children. *Chest* 1994;105:1127-32.
 43. Eliasson AH, Phillips YY, Rajagopal KR, Howard RS. Sensivity and specificity of bronchial provocation testing. *Chest* 1992;102:347-55.
 44. Haas F, Axen K, Schicchi JS. Use of maximum expiratory flow-volume curve parameters in the assessment of exercise-induced bronchoconspasm. *Chest* 1993;103:64-8.
 45. Cooper DM, Springer C. Pulmonary function assessment in the laboratory during exercise. In: Chernick V, Boat TF, Kendig EL Jr, editors. *Disorders of the respiratory tract in children*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 214-34.
 46. Mueller GA, Eigen H. Prova da função pulmonar na asma pediátrica. *Clin Ped Am N* 1992;6:1293-1308.
 47. Larsen LG. Asthma in children. *NEJM* 1992; 326:1540-5.
 48. Strauss S, Peri O. Asma induzida por exercício: influência de um programa de treinamento físico. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 1987;10(5):159.
 49. 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.
 50. Neijens HJ, Duiverman JE, Kerrebijn FK. Resposta brônquica na criança. *Clin Ped Am N* 1983; Simpósio sobre alergia pediátrica:889-905.
 51. Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: atopy and sport event as risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:646-52.
 52. NHLBI/WHO. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI 1995;95:3659.
 53. Stewart EJ, Cinnamon MJ, Siddiqui R, Nichols DP, Stanford CF. Effect of a heat and moisture retaining mask on exercise-induced asthma.

- BMJ 1992;304:479-80.
54. Johnston SL, Perry D, O'Toole S, Summers QA, Holgate ST. Attenuation of exercise-induced asthma by local hyperthermia. *Thorax* 1992;47:592-7.
 55. Nisar M, Spence DPS, West D, Haycock J, Jones Y, Walshaw MJ, et al. A mask to modify inspired air temperature and humidity and its effect on exercise-induced asthma. *Thorax* 1992;47:446-50.
 56. Brook CJ. Exercise-induced bronchospasm – achieving control in asthmatic patients. *Postgrad Med* 1992;91:155-8.
 57. Solé D, Nunes ICC, Rizzo MCV, Naspitz CK. A asma na criança: classificação e tratamento. *J Pediatr* 1998; 74(Supl 1):S48-58.
 58. Henriksen JM, Agertoft L, Pedersen S. Protective effect and duration of action of inhaled formoterol and salbutamol on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1176-82.
 59. Green CP, Price JF. Prevention of exercise-induced asthma by inhaled salmeterol xinafoate. *Arch Dis Child* 1992;67:1014-7.
 60. Sichletidis L, Daskalopoulou E, Kyriazis G, Kosmidou I, Koupidou S, Pechlivanidis T, et al. Comparative efficacy of salbutamol and salmeterol in exercise-induced asthma. *J Inter Med Res* 1993;21:81-8.
 61. Magnussen H, Rabe KF. The protective effect of low-dose inhaled fenoterol against methacholine and exercise-induced bronchoconstriction in asthma: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:846-51.
 62. Kemp JP, Dockhorn RJ, Busse WW, Bleecker ER, Van As A. Prolonged effect of inhaled salmeterol against exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;1612-5.
 63. FDA. List of approved drugs for which additional pediatric information may produce health benefits in the pediatric population. Docket no. 98N-0056. Maio, 1998.
 64. Sly RM. Asthma. In: Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. p. 664-80.
 65. Novembre E, Frongia G, Lombardi E, Veneruso G, Vierucci A. The preventive effect of nedocromil or furosemide alone or in combination on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:201-6.
 66. Benedictis FM, Tuteri G, Pazzelli P, Bertotto A, Bruni L, Vaccaro R. Cromolyn versus nedocromil: duration of action in exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:510-4.
 67. Benedictis FM, Tuteri G, Pazzelli P, Bertotto A, Bruni L, Vaccaro R. Comparison of the protective effects of cromolyn sodium and nedocromil sodium in the treatment of exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:684-8.
 68. Serafin WE. Drugs used in the treatment of asthma. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. The McGraw-Hill Companies; 1996. p.659-82.
 69. National Institutes of Health. Practical guidelines for the diagnosis and management of asthma. *NHLBI* 1998;97(4053):1-52.
 70. NAEPP. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *NHLBI* 1997.
 71. Wenzel SE. Antileukotriene drugs in the management of asthma. *JAMA* 1998;280:2068-9.
 72. Makker HK, Lau LC, Thomson HW, Binks SM, Holgate ST. The protective effect of inhaled leukotriene D₄ receptor antagonist ICI 204,219 against exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1413-8.
 73. Magnussen H, Boerger S, Templin K, Baunack AR. Effects of thromboxane-receptor antagonist, BAY u 3405, on prostaglandin D₂- and exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1119-26.
 74. Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, Holgate ST. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:746-9.
 75. Robuschi M, Riva E, Fucella LM, Vida E, Barnabe R, Rossi M, et al. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by a new leukotriene antagonist (SK&F 104353). *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1285-8.
 76. Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced refractoriness in asthmatic subjects involves leukotriene and prostaglandin interdependent mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:950-4.
 77. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133(3): 424-8.

78. Knorr B, Larson P, Nguyen HH, Holland S, Reiss TF, Chervinsky P, et al. Montelukast dose selection in 6- to 14-year-olds: comparison of single-dose pharmacokinetics in children and adults. *J Clin Pharmacol* 1999;39(8):786-93.
79. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, Bonuccelli CM, Hanby LA. The leukotriene D4-receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 1999;134(3):273-9.
80. Garcia-Marcos L, Schuster A. New perspectives for asthma treatment: anti-leukotriene drugs. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10(2):77-88.
81. Krawiec ME, Wenzel SE. Use of leukotriene antagonists in childhood asthma. *Curr Opin Pediatr* 1999;11(6):540-7.
82. Blake KV. Montelukast: data from clinical trials in the management of asthma. *Ann Pharmacother* 1999;33(12):1299-314.
83. Novembre E, Frongia G, Lombardi E, Resti M, Zammarchi E, Vierucci A. The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:906-9.
84. Ahmed T, Garrigo J, Danta I. Preventing bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin. *N Engl J Med* 1993;329:90-5.
85. Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM. The effects of H₂-receptor antagonists on exercise refractoriness in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(1):125-6.
86. Pavord ID, Wisniewski A, Tattersfield AE. Inhaled frusemide and exercise-induced asthma: evidence of a role for inhibitory prostanoids. *Thorax* 1992;47:797-800.
87. Munyard P, Chung KF, Bush A. Inhaled frusemide and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Thorax* 1995; 50:677-9.
88. Lane DA, Adams L. Non-anticoagulant uses of heparin [carta]. *N Engl J Med* 1993;329:129-30.
89. Townley RG. Antiallergic properties of the second-generation H₁ antihistamines during the early and late reactions to antigen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:720-5.