

## Diagnóstico diferencial da asma induzida por exercício: um desafio para o especialista

### *Differential diagnosis of exercise induced asthma: a challenge for the specialist*

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

#### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a resposta ao teste de desencadeamento por exercício em crianças asmáticas em relação à asma induzida por exercício e diagnóstico diferencial.

**Método:** Participaram desse estudo 90 crianças atópicas (7 a 18 anos, média de 12,5 anos) que tinham apresentado pelo menos uma crise de asma nos últimos doze meses. Realizaram teste de exercício em bicicleta ergométrica por seis minutos respirando ar seco com temperatura de 10°C.

**Resultados:** O desencadeamento com exercício provocou queda máxima de VEF<sub>1</sub> de pelo menos 15% em 29 pacientes; ou seja, em 32% dos desencadeamentos o resultado foi considerado positivo. Entre aqueles que não tiveram queda significativa do VEF<sub>1</sub>, seis pacientes enquadraram-se no diagnóstico *Dispneia Induzida por Exercício* (limitação fisiológica, disfunção de cordas vocais, hiperventilação e hiper-reatividade sensorial).

**Conclusão:** Proporção significativa dos asmáticos apresenta queda do VEF<sub>1</sub> durante ou logo após a realização de exercício intenso. No entanto, sintomas que acompanham o exercício podem não estar associados ao diagnóstico de asma.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(3):81-86 asma induzida por exercício, criança, sintomas induzidos por exercício

#### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the exercise challenge in asthmatic children as well as the differential diagnosis.

**Method:** Ninety atopic children (age: 7 to 18 - average: 12.5 years old), with at least one asthma attack in the last 1 year, were enrolled in this study and underwent exercise challenge on a cycle ergometer, for 6 minutes, breathing cold (10°C) and dry air.

**Results:** The exercise challenge provoked a maximum decrease in FEV<sub>1</sub> of at least 15% in 29 patients, i.e. 32% of the challenges were considered positive. Among those patients who didn't have significant fall in FEV<sub>1</sub>, 6 of them were compatible with *Exercise Induced Dyspnoea* syndrome (discomfort as physiological limitation, vocal cord dysfunction, hyperventilation and sensory hyperreactivity).

**Conclusion:** high proportion of patients present fall of FEV<sub>1</sub> during or immediately after strenuous exercise. Nonetheless, symptoms that accompany vigorous exercise may not be related to a fall in pulmonary function.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(3):81-86 exercise-induced asthma, children, asthma-like symptoms

1. Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Especialista em Alergologia pela ASBAI  
2. Professor Titular e Livre Docente

Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina, UNIFESP

Artigo submetido em 18.02.2007, aceito em 24.04.2007.

#### Introdução

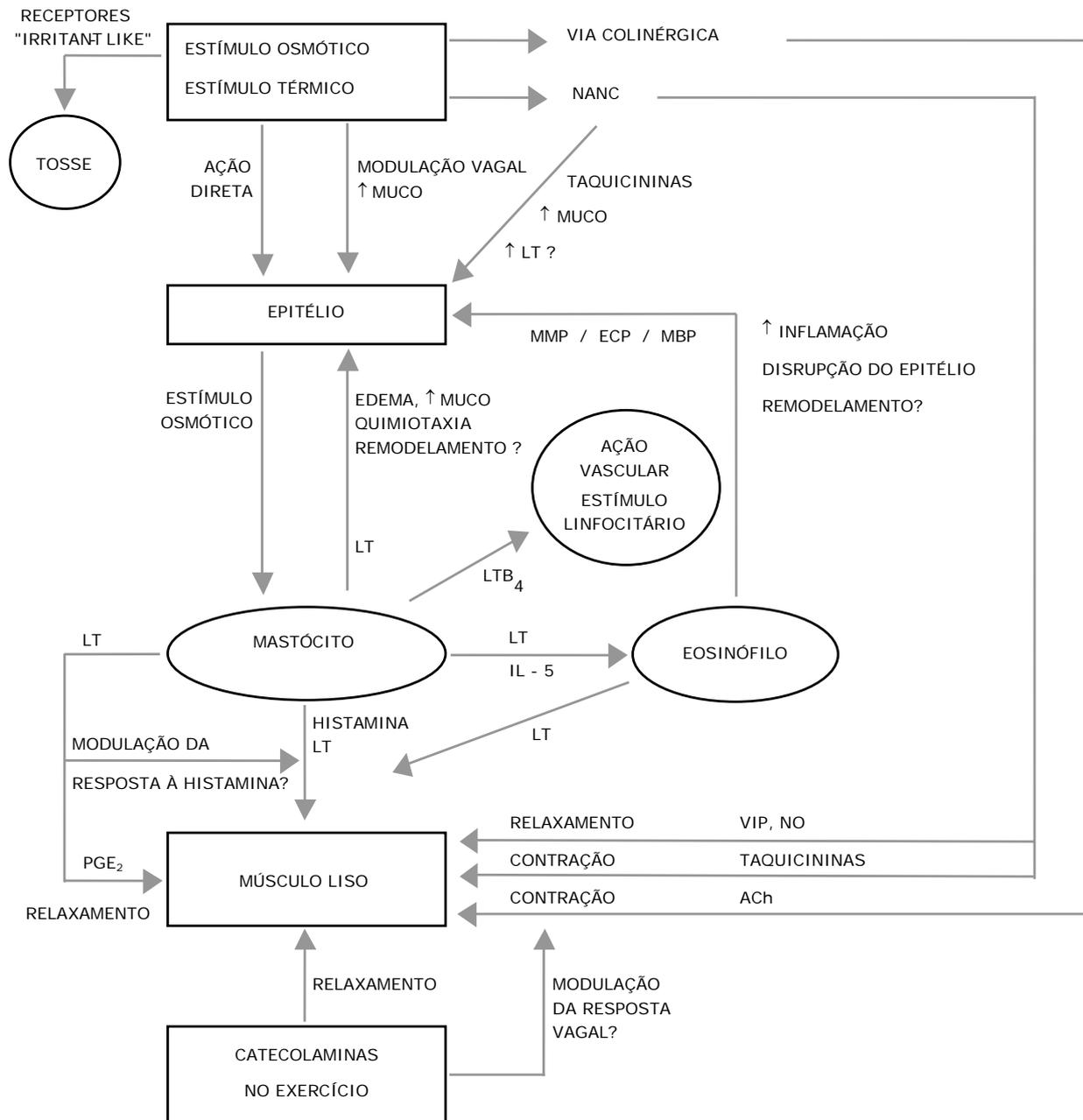
A asma induzida por exercício (AIE) se apresenta como fenômeno de obstrução transitória ao fluxo aéreo devido a broncoespasmo que se segue a exercício extenuante e de curta duração, geralmente de cinco a oito minutos<sup>1,2</sup>. A queda mais intensa da função respiratória ocorre entre cinco e quinze minutos depois de completada a atividade física<sup>3</sup>. Em estudo anterior<sup>4</sup> observamos que alguns asmáticos apresentavam broncoespasmo mesmo antes de terminarem o exercício. Usualmente há remissão espontânea em 30 a 60 minutos, sem a necessidade de terapia broncodilatadora.

A patofisiologia da AIE ainda não foi totalmente elucidada. Acredita-se que o estímulo inicial esteja relacionado ao resfriamento das vias aéreas e aumento da osmolaridade

do fluido luminal, resultante de seu ressecamento pela hiperventilação durante o exercício<sup>5,6</sup>.

Estes dois fatores são interdependentes, pois a capacidade de um gás transportar água é diretamente proporcional à sua temperatura<sup>7</sup>. Stensrud *et al*<sup>8</sup> demonstraram recentemente que a capacidade para o exercício, medida pela velocidade de pico na corrida e na VO<sub>2</sub> máxima está diminuída em ambiente frio, assim como a queda do VEF<sub>1</sub> em asmáticos é mais acentuada; observou-se o oposto quando o exercício foi realizado em ar úmido<sup>9</sup>. Na AIE, vários mediadores são liberados após o estímulo inicial, inclusive com a participação do endotélio<sup>10</sup>. A complexa rede de inter-relações patofisiológicas da AIE pode ser observada na figura 1.

Acredita-se que 30% a 90% dos asmáticos apresentem positividade em uma prova de exercício<sup>11-14</sup>. Em parte, as discrepâncias entre os dados encontrados na literatura sobre a prevalência da AIE ocorrem devido à falta de padronização dos testes de desencadeamento. Fatores subjetivos, como a disposição para realizar determinada atividade física, podem alterar a resposta ao teste. Mesmo quando o exercício é repetido, nem sempre produzirá exatamente as mesmas alterações na mecânica respiratória.



**Figura 1** - Esquema da cascata de reações derivadas da hiperpnéia no paciente atópico

Clinicamente, a AIE nem sempre é evidente, podendo se manifestar com sintomas isolados, tais como tosse, dispnéia, dor torácica e até dor abdominal<sup>15</sup>, gerando muitas vezes limitações às atividades físicas escolares, ou alterando o desempenho de atletas olímpicos<sup>16</sup>. A alteração osmótica, por si só, pode levar ao sintoma de tosse, por estimulação direta de seus receptores, além do aumento da produção de muco<sup>17</sup>.

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 psicossociais apresentaram melhora marcante 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>18</sup>. Em contrapartida, crianças submetidas a um estado emocional negativo, tendem a supervalorizar os sintomas e

a interpretar as sensações gerais relacionadas ao exercício (fadiga, pulsação cardíaca elevada, hiperpnéia) como relacionadas à asma<sup>19</sup>.

Sabe-se, no entanto, que indivíduos asmáticos têm um condicionamento físico menor, com capacidades aeróbica (Vo<sub>2</sub>máx.) e anaeróbica menores<sup>20</sup>. Um círculo vicioso de menor atividade e sedentarismo relacionados à asma pode ser a explicação para o fato. Além disso, talvez a dispnéia observada entre indivíduos asmáticos, mais intensa que em indivíduos normais, não seja unicamente resultado da falta de condicionamento físico ou da obstrução ao fluxo aéreo.

Além dos sintomas que se seguem à alteração da função pulmonar, pacientes sem doenças cardiovasculares podem apresentar sintomas não relacionados à AIE, fato que ainda não tem sido extensamente investigado na literatura.

O objetivo deste estudo foi o de avaliar a resposta de crianças e adolescentes asmáticos ao exercício em bicicleta ergométrica e a ocorrência de possíveis quadros de outras doenças causadoras de sintomas respiratórios induzidos pelo exercício.

### Pacientes e Método

Participaram deste estudo 90 crianças (47 meninos), com idades entre 7 e 18 anos (média de 12,5 anos), atópicas, com diagnóstico de asma (pelo menos uma exacerbação nos últimos doze meses), matriculados e regularmente acompanhados no ambulatório da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

Todos os pacientes foram considerados asmáticos segundo os critérios da Sociedade Torácica Americana<sup>21</sup> e apresentavam teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo ao *Dermatophagoides pteronyssinus* (IPI-ASAC<sup>®</sup>), além de preencher os seguintes critérios de inclusão: a) não terem apresentado infecção das vias aéreas nas quatro semanas que antecederam os testes de desencadeamento; b) sem doenças cardiovasculares ou história de síncope relacionada ao exercício; c) não serem fumantes; d) serem capazes de realizar o teste ergométrico e as provas de função pulmonar, com reprodutibilidade; e) terem a medicação suspensa antes dos testes de desencadeamento, respeitando o intervalo de oito horas para os agentes beta adrenérgicos (inalatório e oral), doze horas para teofilina de liberação lenta, sete dias para os anti-histamínicos clássicos e cromoglicato dissódico e um mês para anti-histamínicos de segunda geração e corticosteróides por via oral. Com relação ao uso dos corticosteróides por via inalatória, os pacientes poderiam estar recebendo uma dose estável; f) não realizarem exercícios moderados ou intensos durante os dias dos testes de desencadeamento; e g) estarem assintomáticos, sem alteração ao exame físico antes da realização do exercício e com VEF<sub>1</sub> pelo menos de 80% do basal observado nas consultas de acompanhamento. Os pacientes foram submetidos a anamnese específica e prova de função pulmonar. As crianças com asma estável e boa reprodutibilidade à espirometria foram encaminhadas para o desencadeamento, após o consentimento por escrito dos pais. Considerando-se a espirometria dentro dos pa-

râmetros aceitos, procedia-se ao teste em bicicleta ergométrica Johnson Série Generator JPC-5100 (com registro de perda de potência do sistema em watts) respirando as crianças ar frio (10°C) e seco durante seis minutos. Observou-se a frequência cardíaca durante o exercício, para que se mantivesse ao redor de 90% do máximo previsto para a idade. Novas medições espirométricas foram registradas nos tempos 0, 5, 10, 15, 30 e 60 minutos após o exercício.

As provas de função pulmonar foram realizadas em espirometro Vitalograf<sup>®</sup>, estando as crianças com clipe nasal e posição ortostática. Foi avaliado o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>). Para cada medida de função pulmonar, considerou-se a melhor curva de três espirometrias consecutivas.

Os pacientes que apresentaram sintomas durante, ou após o exercício, sem alteração da função pulmonar, foram investigados com exames de imagem (radiografia e tomografia de tórax), pesquisa de refluxo gastroesofágico e avaliação da curva fluxo-volume inspiratória. Além disso, fizeram avaliação com cardiologista para que fossem afastadas as doenças cardiovasculares.

### Resultados

O desencadeamento com exercício provocou queda máxima de VEF<sub>1</sub> de pelo menos 15% em 29 pacientes; ou seja, dos 90 pacientes que compareceram para o teste, 32% apresentaram resultado positivo para AIE. Entre eles, dois pacientes necessitaram de resgate com beta-2 adrenérgico de curta duração inalado após o exercício, um paciente com mal-estar e outro com cianose. Vale ressaltar que em 24 pacientes observou-se queda entre 10 e 15% VEF<sub>1</sub>, alteração suficiente para a designação de AIE, segundo alguns autores<sup>22,23</sup>.

Observamos, em quatro pacientes, o quadro de broncodilatação não seguida de broncoconstricção, com valores de aumento de VEF<sub>1</sub> de pelo menos 15%.

Entre aqueles que não tiveram queda significativa do VEF<sub>1</sub>, seis pacientes tiveram sintomas não relacionados à asma: mal-estar com dispnéia (dois pacientes), laringoespasmó (um paciente), hiperventilação (um paciente) e tosse seca intensa (dois pacientes).

Os dados dos pacientes sem AIE que apresentaram sintomas desencadeados pelo exercício foram apresentados na tabela 1 como percentual dos valores basais de VEF<sub>1</sub>.

**Tabela 1** - Valores de volume expiratório forçado em um segundo (% do basal), nos tempos (minutos) 0, 5, 10, 15, 30 e 60 após a realização do exercício nos seis pacientes que apresentaram *dispnéia induzida por exercício*

Paciente	Idade	Minutos após o exercício						Observações
		Zero	5	10	15	30	60	
RSG	10	1,14	-9,77	-6,89	-4,02	3,48	9,19	Mal-estar e Dispnéia
ISS	11	10,93	-12,02	-10,38	-8,74	-9,29	-7,65	Mal-estar e Dispnéia
EDR	17	8,16	3,06	12,24	7,14	1,53	7,14	Laringoespasmó
JS	12	3,02	-1,72	-3,45	-3,88	0,00	3,02	Hiperventilação
TCC	13	0,46	-0,92	0,92	-8,26	5,50	3,21	Tosse intensa
TAS	13	-5,12	-4,65	-4,19	-4,65	2,33	6,98	Tosse intensa

### Discussão

Não podemos considerar a AIE como uma doença clínica isolada, mas antes um sintoma da hiper-responsividade crônica das vias aéreas inferiores aos diversos estímulos, um resultado da interação genética e ambiental da asma<sup>24</sup>.

O diagnóstico laboratorial da AIE é confirmado com a ocorrência de queda de um dos valores de função pulmonar à expiração forçada após teste de desencadeamento com exercício, configurando-se o quadro obstrutivo agudo, com comprometimento de pequenas e grandes vias aéreas. Todas as medidas de função pulmonar diminuem em inten-

sidade semelhante; portanto medidas simples, como o pico de fluxo expiratório (PFE) e do VEF<sub>1</sub> são utilizadas para diagnosticar AIE<sup>25</sup>.

A questão crucial na determinação do valor de queda suficiente que configure o diagnóstico de AIE diz respeito a ter-se parâmetros com especificidade e sensibilidade tais que permitam o mínimo de testes falso-positivos e falso-negativos. Reisman *et al*<sup>26</sup> e Galdès-Sebaldo *et al*<sup>27</sup>, ao utilizarem o testes com ar frio e considerando queda de 10% no VEF<sub>1</sub>, chegaram aos valores de 95% e 57% de sensibilidade e 89% e 100% de especificidade, respectivamente.

No presente estudo consideramos apenas a população de pacientes asmáticos; desta forma, preferimos o termo asma induzida por exercício, em lugar de broncoespasmo ou broncoconstrição, visto que o fenômeno inclui, além de broncoespasmo, desenvolvimento de inflamação característica, ao menos em grau leve, com liberação de mediadores e mobilização celular. Em trabalho anterior<sup>4</sup> registramos a ocorrência, em alguns pacientes, da resposta tardia ao exercício, o que vai ao encontro desta assertiva. Holzer e Douglass, em editorial recente<sup>28</sup>, consideram que o termo broncoconstrição induzida por exercício deve ser aplicado a atletas que têm no exercício seu único desencadeante. Indivíduos que se submetem a regimes freqüentes e prolongados de hiperpnéia (como os atletas de elite), particularmente associados a características inóspitas de ar inspirado (poluição, frio extremo, ar seco) estarão aptos a desenvolver inflamação brônquica inespecífica, com consequente hiper-responsividade e propensão a respostas positivas no teste de exercício, ou *ski asthma*<sup>29</sup>, assim como na asma ocupacional de causa não imunológica, ou síndrome disfuncional das vias aéreas reativas (em inglês, *reactive airways dysfunction syndrome*)<sup>19</sup>, cuja inflamação não apresenta predomínio de eosinófilos e mastócitos. Estas evidências nos levam à seguinte pergunta: poderemos diagnosticar o quadro obstrutivo dos atletas como asma ocupacional? Acreditamos que sim, e neste caso, serão englobados todos os atletas que necessitam de tratamento preventivo, independente das características da inflamação brônquica.

O diagnóstico diferencial da AIE (tabela 2) pode ser entendido de duas maneiras: 1) queda da função pulmonar após a hiperpnéia, sem relação com o diagnóstico asma e 2) sintomas relacionados ao exercício, ou hiperventilação, sem alteração da função pulmonar, chamado de sintomas respiratórios induzidos pelo exercício (ou *asthma-like symptoms*)<sup>30</sup>.

**Tabela 2** – Diagnóstico diferencial da asma induzida por exercício

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença pulmonar obstrutiva crônica</li> <li>• Bronquite crônica e tabagismo</li> <li>• Hiper-reatividade sensorial</li> <li>• Hiperventilação</li> <li>• Insuficiência cardíaca</li> <li>• Embolia pulmonar</li> <li>• Disfunção de cordas vocais / Laringomalácia induzida por exercício</li> <li>• Refluxo gastro-esofágico induzido por exercício</li> <li>• Síndrome disfuncional das vias aéreas reativas</li> <li>• Broncoespasmo induzido por exercício no atleta / Asma ocupacional</li> </ul>
---

Ao analisarmos a presença de sintomas direta ou indiretamente derivados do exercício, na ausência de broncoconstrição, podemos delinear algumas doenças bem definidas e outras que ainda geram controvérsia, devido à sua recente discussão na literatura.

A disfunção de cordas vocais (ou laringoespasmo de causa tensional) caracteriza-se por adução paradoxal das

cordas vocais, sem sinais de inflamação à laringoscopia<sup>31</sup> e pode mimetizar a asma, algumas vezes sendo desencadeada por exercício<sup>32</sup>. Um dos pacientes em nosso estudo apresentou tosse rouca, alteração característica da curva fluxo-volume e ausência de queda da função pulmonar, sinais sugestivos de obstrução respiratória alta, extra-torácica. O exame de nasofibrolaringoscopia afastou outras doenças e o paciente evoluiu bem, com melhora dos sintomas após acompanhamento com fonoaudiólogo. Na prática clínica diária, o paciente pode ser encaminhado com a solicitação de fonoterapia semelhante à realizada para disfonía funcional, pois visa o relaxamento e controle da região da laringe. A ausência de melhora demanda um exame endoscópico durante o exercício, quando se poderá afastar o raro diagnóstico de laringomalácia desencadeada pela hiperpnéia, passível de correção cirúrgica<sup>33</sup>.

O refluxo gastroesofágico pode ser induzido pelo exercício em indivíduos suscetíveis devido às alterações fisiológicas do trato gastrointestinal que ocorrem durante uma atividade física: aumento da pressão abdominal, diminuição da pressão intratorácica causada pela respiração forçada e diminuição do esvaziamento gástrico<sup>34</sup>. A apresentação clínica inclui dispnéia e/ou tosse e a investigação laboratorial evidencia alteração da pHmetria, sinais de laringite à endoscopia e ausência de alteração da função pulmonar.

Outras doenças pulmonares (embolia, bronquite crônica) e doenças cardíacas são freqüentes estados patológicos que predisõem ao aparecimento ou agravamento de sintomas durante e logo após o exercício. Igualmente devem ser analisados os casos de tosse crônica não relacionada ao tabagismo, com ou sem refluxo gastroesofágico<sup>35</sup>.

O quadro de dispnéia intensa, desproporcional à intensidade do exercício realizado, é chamado de hiperventilação induzida pelo exercício e tem, freqüentemente, fatores emocionais envolvidos<sup>36</sup>. Este fenômeno poderá ocorrer associado à AIE, em indivíduos suscetíveis, devido à hiperpnéia exacerbada. Herxheimer<sup>37</sup>, em 1946, designou de *Hyperventilation Asthma* ao broncoespasmo associado à hiperventilação presente nos quadros de ansiedade. Observamos que um dos pacientes apresentou quadro semelhante, sem queda da função pulmonar, ou alteração dos exames de investigação para outras doenças.

A hiper-reatividade sensorial, quadro em que se observa aumento de secreção e tosse, pode ser confundida com a asma devido aos sintomas semelhantes<sup>35</sup>. Observamos que dois pacientes apresentaram quadros compatíveis com este diagnóstico clínico de exclusão, visto que os exames foram normais e os pacientes relataram recorrência do quadro de tosse após outros estímulos (como clima frio e infecção viral).

O termo *sintomas respiratórios induzidos por exercício* pode então ser usado para enquadrar, de forma ampla, sinais e sintomas observados classicamente na asma, quando ainda não há a certeza diagnóstica. Esta preocupação vem do fato de não existir um exame padrão ouro para o diagnóstico da AIE. Em situações em que há queda leve da função pulmonar, estamos mesmo convencidos de que todos os sintomas apresentados pelo paciente são derivados da asma? É razoável supor que uma prova terapêutica com beta agonista possa fazer, em grande parte dos casos, esta diferenciação.

Ao avaliar 105 militares com queixa de dispnéia associada ao exercício, Morris *et al*.<sup>38</sup> observaram que 24% não tinham "nenhum diagnóstico específico". Weinberger<sup>39</sup> considerou a queixa inexplicada desses pacientes como limitação fisiológica normal ao exercício. Ou seja, independentemente do condicionamento físico, alguns pacientes podem apresentar extremo cansaço em situações de exercício submáximo.

A percepção de dispnéia – um sintoma difícil de analisar devido ao seu caráter subjetivo – pode ser influenciada,

durante a broncoconstrição, por uma série de fatores. Aspectos psicológicos e cognitivos<sup>40</sup>, ativação da musculatura inspiratória<sup>41</sup>, hiperinsulflação pulmonar<sup>42</sup> e hiper-responsividade brônquica<sup>43</sup> já foram relatados. Outros estudos relacionaram a inflamação eosinofílica à dispnéia<sup>44, 45</sup>.

É interessante observar que em nosso presente estudo, quatro pacientes apresentaram broncodilatação após a realização do exercício, com aumento maior que 15% do VEF<sub>1</sub>, sem queda posterior da função pulmonar. Esta broncodilatação, que ocorre durante e logo após o exercício, pode ser atribuída à liberação de catecolaminas. Aumentos significativos seriam sinônimos de hiper-responsividade brônquica<sup>46</sup> ou de asma não diagnosticada<sup>47</sup>.

O teste de exercício apresenta-se como necessário nos casos refratários ao tratamento, ou que apresentem sintomas incomuns. A positividade neste teste se aproxima do diagnóstico de certeza da asma, mas principalmente, em portadores de outras doenças pulmonares, não pode ser considerada patognomônica.

## Referências

- Anderson SD. Issues in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:763-72.
- Kumar A, Busse WW. Recognizing and controlling exercise-induced bronchoespasm. *J Respir Dis* 1995; 16: 1087-96.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG *et al* Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. Official statement of the American Thoracic Society adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-29.
- Melo RE, Solé D, Naspitz CK. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:301-7.
- Godfrey S. Exercise-induced asthma. *Arch Dis Child* 1983; 58:1.
- McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1362-7.
- Ehrenwerth J, Eisenkraft JB. Anesthesia Equipment Principles and Applications. St. Louis, Mosby-Yearbook 1993, pp 172-195.
- Stensrud T, Berntsen S, Carlsen KH. Exercise capacity and exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in a cold environment. *Respir Med*. 2007; 101:1529-36.
- Stensrud T, Berntsen S, Carlsen KH. Humidity influences exercise capacity in subjects with exercise-induced bronchoconstriction (EIB). *Respir Med*. 2006; 100:1633-41.
- Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Skiepkó R, Szmitkowski M, Mroczko B. The Role of Endothelium-Derived Mediators in Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 143:299-310.
- Kiviloog K. Variability of bronchial reactivity to exercise and methacholine in bronchial asthma. *Scand J Respir Dis* 1973; 54: 359-68.
- Kawabori I, Pierson WE, Conquest LL, Bierman CW. Incidence of exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 447-55.
- American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 191: 309-29.
- National Health Institute. National Heart LaBI. Global strategy for asthma management and prevention. Washington: NHI; 1995. (NHLBI/WHO workshop report, 95-3659).
- 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.
- Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 444-52.
- Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:453-9.
- Engström I, Falkström K, Karlberg E, Sten G, Bjure J. Psychological and respiratory physiological effects of a physical exercise programme on boys with severe asthma. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 1058-65.
- 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; 46:236-42.
- Clark CJ, Cochrane LM. Assessment of work performance in asthma for determination of cardiorespiratory fitness and training capacity. *Thorax* 1988; 43: 745-749.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-44.
- Spector SL. Update on exercise-induced asthma. *Ann Allergy* 1993; 71: 571-7.
- Anderson SD, Brannan JD. Methods for "indirect" challenge tests including exercise, eucapnic voluntary hyperpnea, and hypertonic aerosols. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24:27-54.
- Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1139-46.
- Eggleston PA. Exercise-induced asthma. In: Bieman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW. Allergy, Asthma, and Immunology from infancy to adulthood. 3.ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996. p. 520-8.
- Reisman J, Mappa L, De Benedictis F, McLaughlin FJ, Levison H. Cold air challenge in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 251-4.
- Galdés-Sebaldo M, McLaughlin FJ, Levison H. Comparison of cold air ultrasonic mist and methacholine inhalation as tests of bronchial reactivity in normal and asthmatic children. *J Pediatr* 1985; 107: 526-30.
- Holzer K, Douglass JA. Exercise induced bronchoconstriction in elite athletes: measuring the fall. *Thorax* 2006; 61:94-96.
- Sue-Chu M, Larsson L, Moen T, Rennard SI, Bjermer L. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage findings in cross-country skiers with and without "ski asthma". *Eur Respir J* 1999; 13: 626-32.
- Löwhagen O, Arvidsson M, Björneman P, Jörgensen N. Exercise-induced respiratory symptoms are not always asthma. *Respir Med* 1999; 93: 734-8.
- Wood II RP, Milgrom H. Vocal cord dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 481-5.
- Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory Stridor in Elite Athletes. *Chest* 2003; 123:468-474.
- Mandell DL, Arjmand EM. Laryngomalacia induced by exercise in a pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 999-1003.
- Turzíková J, Špicák V, Fuchs M, Pohunek P, Kudrman J. Exercise-induced gastroesophageal reflux in nonasthmatic children. *ACI International* 2001; 13: 49-53.
- Löwhagen O. Asthma and asthma-like disorders. *Respir Med* 1999; 93: 851-5.
- Hammo AH, Weinberger MM. Exercise-induced hyperventilation: a pseudoasthma syndrome. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 574-8.
- Herheimer H. Hyperventilation asthma 1946; *Lancet* 1: 83-7.
- Morris MJ, Grbach VX, Deal LE, Boyd SY, Morgan JA, Johnson JE. Evaluation of exertional dyspnea in the active duty patient: the diagnostic approach and the utility of clinical testing. *Mil Med* 2002; 167:281-8.
- Weinberger M. Exercise induced dyspnoea: if not asthma, then what? *Archives of Disease in Childhood* 2006; 91:543-544.
- Hudgel DW, Cooperson DM, Kinsman RA. Recognition of added resistive loads in asthma: the importance of behavioral styles. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 121-125.
- Scano G, Seghieri G, Mancini M, Filippelli M, Duranti R, Fabbri A *et al* Dyspnea, peripheral airway involvement and respiratory muscle effort in patients with type I diabetes mellitus in good metabolic control. *Clin Sci* 1999; 96:499-506.
- Lougheed MD, Lam M, Forkert L. Breathlessness during acute bronchoconstriction in asthma: pathophysiologic mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1452-59.
- Burdon JGW, Juniper EF, Killian KJ, Hargreave FE, Campbell EJ. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:825-828.
- Higgs CMB, Laszlo G. Influence of treatment with beclomethasone, cromoglycate and theophylline on perception of bronchoconstriction in patients with bronchial asthma. *Clin Sci* 1996; 90:227-234.
- Ottanelli R, Rosi E, Romagnoli I, Grazzini M, Stendardi L, Duranti R *et al* Do Inhaled Corticosteroids Affect Perception of Dyspnea During Bronchoconstriction in Asthma? *Chest* 2001; 120:770-777.

46. Rasmussen F, Siersted HC, Lambrechtsen J, Hansen HS, Hansen NC. Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers. *Chest* 2000; 117:1330-5.
47. Siersted HC, Boldsen J, Hansen HS, Mostgaard G, Hyldebrandt N. Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense schoolchild study. *BMJ* 1998; 316: 651-5.

Correspondência:  
Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do  
Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina,  
Universidade Federal de Medicina de São Paulo  
Rua dos Otonis, 725  
04025 – 002 - São Paulo - SP – Brasil  
Fone.: OXX-11-5576.4426 ou OXX-11-5570.1590  
Fax: OXX-11-5570.1590  
e-mail: raul-lamba@uol.com.br