Renata Nakata Teixeira

**Prevalência dos sintomas de asma e alergia e avaliação dos
mecanismos envolvidos no broncoespasmo induzido pelo
exercício em corredores de longa distância**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Celso Ricardo
Fernandes de Carvalho

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Teixeira, Renata Nakata

Prevalência dos sintomas de asma e alergia e avaliação dos mecanismos envolvidos no broncoespasmo induzido pelo exercício em corredores de longa distância / Renata Nakata Teixeira. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Celso Ricardo Fernandes de Carvalho.

Descritores: 1.Aasma induzida por exercício 2.Esportes 3.Atletas 4.Exercício
5.Corrída 6.Desempenho atlético 7.Espasmo brônquico 8.Inflamação 9.Alergia e
imunologia 10.Prevalência

USP/FM/DBD-128/14

Dedico este trabalho a todos os atletas que com carinho e confiança participaram deste estudo. Vocês foram minha maior motivação!

Agradeço em primeiro lugar, a **Deus** por ter me dado o privilégio de fazer parte de uma família tão maravilhosa e por todos os anjos que colocou em meu caminho. Agradeço ainda por todos os momentos de dificuldade, que me ajudaram a evoluir espiritualmente e a exercitar minha fé e paciência.

Aos **meus pais**, que me educaram baseados em valores como honestidade, disciplina e responsabilidade, meus sinceros agradecimentos! Sei o quanto vocês trabalharam para me proporcionar educação. A minha mãe **Yoko Nakata** pelo amor, pela amizade e pela infinita dedicação e paciência. Ao meu pai **Sérgio Teixeira** pelo amor, pelo apoio incondicional e por me incentivar sempre. Ao meu irmão **Sérgio Teixeira Junior** que eu sempre tive como exemplo, registro aqui toda minha admiração.

Ao meu marido **Frank Axel Roland**, por sua maneira positiva de lidar com a vida, pela torcida, pelo carinho, amor, paciência e acima de tudo por fazer parte da minha vida.

Ao meu orientador **Celso Ricardo Fernandes de Carvalho** pela oportunidade, pela confiança e por todos os ensinamentos dados ao longo desses anos. Obrigada pelas inúmeras vezes que te mostrei alguma coisa que eu havia escrito (achando que estava o máximo) e ouvi: “É, está bom, mas precisa incluir isso, isso e mais isso” ou “Calma Rezinha, está praticamente pronto e nós ainda temos um fim de semana inteiro para terminar!”. Hoje vejo que você tinha razão! Sinto por você imenso respeito e gratidão. Tenho certeza que a nossa amizade é um dos melhores produtos desta tese. Obrigada também pelas risadas e pelo seu jeito único de orientar.

Aos professores **Luzimar Teixeira, João Marcos Salge e Rafael Stelmach**, que, como membros da banca de qualificação, contribuíram com importantes sugestões.

Aos meus amigos do **grupo LIFFE** pelas contribuições sempre muito pertinentes e por me fazerem acreditar que juntos somos sempre mais fortes. A **Adriana Lunardi, Denise Paisani, Milenne Saccomani, Patrícia Freitas, Andrezza França e Cibele Berto** pela disponibilidade constante em ajudar, por cederam a mão amiga nos dias em que a luz não brilhava tanto, pelas risadas e principalmente pela amizade. Aprendi muito com cada uma de vocês. Agradeço também aos meus amigos **Ronaldo Aparecido, Felipe Mendes e Desidério Cano** pelas dicas, almoços no “bandejão” e pela convivência.

A todos do Laboratório de Estudos do Movimento: **Dra. Júlia D’Andrea Greve, Adriana, Edna, Paulo, Dr. Bruno, Dr. Pedro e Dr. Hector** pelo profissionalismo e atenção.

Ao pessoal do LIM-20: **Dr. Milton de Arruda Martins** por disponibilizar o Laboratório. A **Beatriz Saraiva Romanholo** por me ensinar toda a logística do LIM-20 e principalmente pela leitura das lâminas. Ao **Davi Francisco Ferreira** pelo suporte com o nitrogênio, sempre sorridente e prestativo. A **Francine Almeida** e a **Fernanda Arantes** por serem sempre tão atenciosas.

A Profa. **Sônia Jancar** e a **Marlise Montes** pela doçura com me receberam no ICB e pela paciência que tiveram tanto na realização dos ensaios quanto na interpretação dos resultados dos mediadores inflamatórios.

Ao **Cássio Stipanich** e a todos do CIEC por me ajudaram inúmeras vezes com o equipamento de HEV.

Ao pessoal do Departamento de Imunologia, em especial a **Dra. Rosana Agondi, Serafim Fidalgo e Osvaldo Junior Fernandes** por todas as etapas envolvidas na realização dos testes de broncoprovocação por metacolina.

A **Mirela** e a **Márcia** do Laboratório de Nefrologia pelo suporte com a creatinina.

Aos **organizadores** das maratonas e meia maratonas em que foram coletados os dados, por facilitarem o contato com os atletas.

A **Dra. Iara Fiks** por estar sempre disposta a tratar os atletas. Sua ajuda foi muito importante!

E finalmente, aos **atletas** que participaram deste estudo, meus agradecimentos especiais. Vocês são exemplos de disciplina e determinação.

A todas as pessoas com quem tive a oportunidade de conviver ao longo destes anos, meus sinceros agradecimentos. Saibam que sem vocês este trabalho não teria sido possível!

AGRADECIMENTO ESPECIAL

A Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP
2010/19742-9) pelo auxílio financeiro, fundamental para a realização desta pesquisa.

RESUMO

Teixeira RN. *Prevalência dos sintomas de asma e alergia e avaliação dos mecanismos envolvidos no broncoespasmo induzido pelo exercício em corredores de longa distância* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

A prevalência de sintomas de asma, broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE), hiperresponsividade brônquica (HRB) e alergia em atletas que praticam modalidades de alto rendimento e longa duração tem aumentado nas últimas décadas e tem sido estudada principalmente em atletas de inverno e nadadores. No entanto, a prevalência de sintomas de asma e alergia e os mecanismos inflamatórios envolvidos no BIE que ocorre em corredores de longa distância permanecem pouco conhecidos. **Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de sintomas de asma e alergia em corredores de longa distância de elite e investigar os mecanismos inflamatórios envolvidos no BIE nos atletas sem histórico de asma. **Casística e Métodos:** Este estudo foi realizado em duas fases: na Fase I, foi avaliada a prevalência de sintomas de asma e alergia em 201 corredores de longa distância, através da aplicação dos questionários ISAAC e AQUA[®]. Na Fase II, foram avaliados os mecanismos inflamatórios envolvidos no BIE de 40 corredores que não apresentaram sintomas de asma na Fase I e que foram selecionados aleatoriamente. Nesta fase, os atletas compareceram ao laboratório em três momentos, com intervalo máximo de duas semanas entre cada visita, e foram submetidos às seguintes avaliações 1º) escarro induzido e teste cardiopulmonar máximo, 2º) broncoprovocação por metacolina e, 3º) óxido nítrico no ar exalado (FeNO), metabólitos LTE₄ e 9α, 11β-PGF₂ e teste de hiperventilação eucápnica voluntária (HEV). **Resultados:** A prevalência de sintomas de asma e alergia foi de 6,5% e 60,5%, respectivamente. Ao analisar as questões do AQUA[®], observou-se alta frequência de sintomas de BIE (62,3%) e rinite (56,6%). Os sintomas de alergia não foram associados a variáveis como gênero, idade, experiência em corridas de longa distância, volume de treinamento semanal e desempenho em provas de meia maratona e maratona. Verificou-se ainda que a prevalência de BIE foi de 27,5%. Quando comparados os atletas BIE+ e BIE- não foram observadas diferenças nos valores de VEF₁ absoluto, nas medidas antropométricas, nas características de treinamento e também no desempenho. Os atletas BIE+ relataram mais sintomas de alergia (p=0,03), se mostraram mais responsivos à metacolina (p=0,01), apresentaram maior porcentagem de eosinófilos no escarro (p=0,03) e níveis mais elevados de FeNO (p<0,001*) quando comparados aos atletas BIE-. Os níveis urinários de LTE₄ e 9α, 11β-PGF₂ basais e após 60 minutos do teste de HEV foram similares entre os grupos BIE+ e BIE-, no entanto, ao comparar os níveis destes mediadores antes e após o teste de HEV, observou-se uma diminuição nos níveis de LTE₄, apenas nos atletas BIE- (p=0,04). **Conclusões:** Corredores de longa distância apresentam elevada prevalência de sintomas de alergia e BIE e baixa prevalência de sintomas de asma. Além disto, os atletas BIE+ referem mais sintomas de alergia, são mais hiperresponsivos à metacolina, apresentam um padrão inflamatório eosinofílico e elevados níveis de FeNO embora sem diferenças nos níveis basais dos metabólitos do mastócito.

Descritores: Asma induzida por exercício. Esportes. Atletas. Exercício. Corrida. Desempenho atlético. Espasmo brônquico. Inflamação. Alergia e imunologia. Prevalência.

ABSTRACT

Teixeira RN. *Prevalence of asthmatic and allergic symptoms and mechanism of exercise-induced bronchoconstriction in long distance runners* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

An increased prevalence of asthma and allergic symptoms, exercise-induced bronchoconstriction (EIB) and bronchial hyperresponsiveness (BHR) has been observed in elite and endurance athletes, especially winter sports athletes and swimmers. However, the occurrence of allergy symptoms and the inflammatory mechanisms involved in the EIB that occurs in long distance runners remains poorly known. **Objectives:** the aims of the present study were to assess the prevalence of symptoms of asthma and allergy in long distance runners and to investigate possible inflammatory mediators involved in the EIB that occurs in those without asthma history. **Methods:** This cross sectional study was performed in two phases. In Phase I, the prevalence of symptoms of asthma and allergy was assessed in 201 long distance runners using ISAAC and AQUA[®] questionnaires. In Phase II, 40 athletes were randomly selected among those who did not present asthma history and they performed the following measurements: induced sputum, cardiopulmonary exercise testing, methacholine bronchoprovocation challenge, exhaled nitric oxide (FeNO), urinary collection to quantify LTE₄ and 9 α , 11 β -PGF₂ metabolites and eucapnic voluntary hyperventilation test (EVH). **Results:** The prevalence of asthma and allergy symptoms was 6.5% and 60.5%, respectively. In addition, we observed a high frequency of EIB symptoms (62.3%) and rhinitis (56.6%). Allergy symptoms were not associated with anthropometric characteristics, running experience, weekly training volume and best half-marathon and marathon performance. The prevalence of EIB was 27.5% and no difference in baseline lung function, anthropometric data as well as training and performance characteristics was observed between athletes with (EIB+) and without (EIB-) EIB. EIB+ athletes reported more allergy symptoms ($p=0.03$) and were more responsive to methacholine ($p=0.01$) than EIB- athletes. A higher percentage of eosinophils in the induced sputum ($p=0.03$) and levels of FeNO ($p<0.001^*$) were observed in EIB+ athletes. However, there was no difference in the urinary levels of LTE₄ and 9 α , 11 β -PGF₂ either at baseline or after EVH test. **Conclusions:** Long distance runners have a high prevalence of allergy symptoms and EIB and a low prevalence of asthma symptoms. Moreover, EIB+ athletes report more symptoms of allergy and present airway hyperresponsiveness, eosinophilic inflammation and increased levels of exhaled nitric oxide, without difference in the baseline levels of mast cell metabolites.

Descriptors: Asthma. Exercise-induced. Sports. Athletes. Exercise. Running. Athletic performance. Bronchial spasm. Inflammation. Allergy and immunology. Prevalence.

Figura 1 - Fluxograma do estudo	13
Figura 2 - Equipamento de hiperventilação eucápnica voluntária (HEV)	19
Figura 3 - Diagrama de seleção dos atletas da Fase I	22
Figura 4 - Variação do VEF ₁ antes e após o teste de HEV no Grupo BIE+ e BIE-	26
Figura 5 - Comportamento do VEF ₁ em relação à concentração de metacolina nos Grupos HRB+ e HRB	31

Tabela 1 -	Características de treinamento e desempenho de todos os atletas e de acordo com o gênero	23
Tabela 2 -	Manifestações alérgicas em corredores de longa distância	24
Tabela 3 -	Comparação do volume de treinamento semanal e experiência em corridas de longa distância entre os grupos AQUA+ e AQUA-	24
Tabela 4 -	Sintomas de alergia, dados de função pulmonar, medidas antropométricas e características de treinamento e desempenho de todos os atletas e de acordo com a presença ou ausência de BIE	27
Tabela 5 -	Variáveis metabólicas e respiratórias no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do esforço de todos os atletas e de acordo com a presença ou ausência de BIE (BIE+ e BIE-)..	28
Tabela 6 -	Contagem celular total e diferencial do escarro induzido e frações de óxido nítrico no ar exalado de todos os atletas (n=40) e de acordo com a presença ou ausência de BIE	29
Tabela 7 -	Concentração urinária de LTE_4 e $9\alpha, 11\beta\text{-PGF}_2$ antes e após o teste de HEV nos atletas do Grupos BIE+ e BIE-	30
Tabela 8 -	Dados de função pulmonar, medidas antropométricas e características de treinamento e desempenho de todos os atletas e de acordo com a presença ou ausência de HRB	32
Tabela 9 -	Variáveis metabólicas e respiratórias no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do esforço de todos os atletas e de acordo com a presença ou ausência de HRB	33
Tabela 10 -	Contagem celular total e diferencial do escarro induzido e frações de óxido nítrico no ar exalado (FeNO) de todos os atletas (n=40) e de acordo com a presença ou ausência de HRB	34

Anexo I	Termo de consentimento livre e esclarecido	51
Anexo II	Questionário ISAAC	63
Anexo III	Questionário AQUA [®]	64
Anexo IV	Questionário sobre treinamento	69

AQUA	<i>Allergy questionnaire for athletes</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BIE	Broncoespasmo induzido pelo exercício
CO ₂	Dióxido de carbon
COI	Comitê Olímpico Internacional
CSA	Com sintomas de asma
CSAL	Com sintomas de alergia
DP	Desvio padrão
DTT	Ditiotreitol
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
et al	E outros
EV	Extrassístoles ventriculares
F	Feminino
FC	Frequência cardiac
FeNO	Fração expirada de óxido nítrico
FR	Frequência respiratória
HEV	Hiperventilação eucápnica voluntária
HRB	Hiperresponividade brônquica
IMC	Índice de massa corporal
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergy in Childhood</i>
LTE ₄	Leucotrieno E ₄
M	Masculino
max	Máximo (a)
O ₂	Oxigênio
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
PCR	Ponto de compensação respiratória
PetCO ₂	Pressão de CO ₂
PetO ₂	Pressão de O ₂
QR	Coeficiente respiratório
RV	Reserva ventilatória
SSA	Sem sintomas de asma

SSAL	Sem sintomas de alergia
VA	Vias aéreas
VC	Volume corrente
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
VE	Ventilação minute
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO ₂	Consumo de oxigênio
vs	<i>Versus</i>
VVM	Ventilação voluntária máxima
WADA	<i>World Anti-Doping Agency</i>
9α, 11β-PGF ₂	9alfa, 11beta-prostraglandina F ₂

ª	Indicador ordinal
%	Porcentagem
º	Indicador ordinal
©	Direitos autorais
+	Positivo
-	Negativo
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
°C	Graus Celsius
±	Mais ou menos
=	Igual
cmH ₂ O	Centímetro de água
h	Hora
kg	Quilograma
km	Quilômetro
L	Litro
mg	Miligrama
min	Minuto
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
µm	Micrometro
ppb	Partículas por bilhão
s	Segundo

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Fisiopatologia do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) em atletas	3
1.2 Alergia em atletas	5
2. OBJETIVOS	7
3. MÉTODOS	9
3.1 Sujeitos da Fase I	10
3.2 Delineamento experimental da Fase I	10
3.3 Métodos de avaliação da Fase I	11
3.3.1 Questionário ISAAC	11
3.3.2 Questionário AQUA [®]	11
3.3.3 Questionário sobre treinamento	12
3.4 Análise estatística da Fase I	12
3.5 Sujeitos da Fase II	13
3.6 Delineamento experimental da Fase II	14
3.7 Métodos de avaliação da Fase II	14
3.7.1 Teste ergoespirométrico	14
3.7.2 Avaliação das frações de óxido nítrico no ar exalado (FeNO)	16
3.7.3 Avaliação do escarro induzido	16

3.7.4 Determinação dos mediadores inflamatórios na urina	18
3.7.5 Teste de hiperventilação eucápnica voluntária (HEV)	18
3.7.6 Broncoprovocação por metacolina	19
3.8 Análise estatística da Fase II	20
4. RESULTADOS	21
4.1 Resultados da Fase I	22
4.2 Resultados da Fase II	25
4.2.1 Prevalência de BIE	25
4.2.2 Avaliação da capacidade aeróbia	26
4.2.3 Celularidade do escarro induzido e frações de óxido nítrico no ar exalado (FeNO) nos atletas BIE+ e BIE-	28
4.2.4 Mediadores inflamatórios na urina	29
4.2.5 Hiperresponsividade brônquica	30
4.2.6 Celularidade do escarro induzido e frações de óxido nítrico no ar exalado (FeNO) nos atletas HRB+ e HRB-	33
5. DISCUSSÃO	35
5.1 Discussão da Fase I	36
5.1.1 Limitações da Fase I	38
5.2 Discussão da Fase II	39

5.2.1 Prevalência de BIE	39
5.2.2 A celularidade no escarro induzido e a inflamação das vias aéreas em atletas de elite	41
5.2.3 Mediadores inflamatórios na urina	43
5.2.4 Limitações da Fase II	44
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
7. CONCLUSÕES	48
8. ANEXOS	50
9. REFERÊNCIAS	70

No esporte de alto rendimento, a exigência para se obter melhores resultados é cada vez maior e a constante sobrecarga decorrente dos treinamentos e competições pode, muitas vezes, não ser benéfica para a saúde e para o desempenho esportivo (Kippelen et al., 2012; Godfrey; Fitch, 2013). Grande parte dos estudos nacionais relacionados à saúde e ao desempenho de atletas de alto rendimento tem avaliado os atletas do ponto de vista cardiológico e ortopédico. No entanto, de acordo com a literatura, atletas de elite também apresentam elevada prevalência de broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) e hiperresponsividade brônquica (HRB), além de relatarem mais sintomas de asma e alergia quando comparados com a população geral (Parsons; Mastronarde, 2005; Fiks et al., 2009; Bougault et al., 2012; Martin et al., 2012; Price et al., 2013). Ainda existe controvérsia sobre qual o termo mais adequado para descrever o conjunto de entidades que afeta atletas (Weiler et al., 2007). O termo “desordens respiratórias” tem sido o mais descrito na literatura e refere-se à inflamação das vias aéreas, HRB, alergia e BIE.

O interesse pelas desordens respiratórias no esporte de alto rendimento teve início nos Jogos Olímpicos de Munique em 1972, quando o Comitê Olímpico Internacional (COI) confiscou a medalha de ouro do nadador americano Rick DeMont, alegando que a substância utilizada para o tratamento da asma era *doping*. A cassação da medalha causou grande controvérsia e deu início a uma série de investigações nesta área. Ainda na década de 70, foram realizados estudos sobre os mecanismos envolvidos no BIE, conduzidos por pesquisadores australianos como Sandra Anderson (1971) e Kenneth Fitch (1975). Nas décadas seguintes, notou-se um constante aumento na prevalência de sintomas de asma e BIE entre atletas olímpicos, especialmente entre aqueles que praticavam modalidades de longa duração. Em 2001, com o aumento do uso de

medicamentos beta agonistas, o COI determinou que estas substâncias seriam permitidas somente mediante uma comprovação objetiva de asma e BIE, motivo pelo qual houve a padronização do teste de hiperventilação eucápnica voluntária (HEV) (Anderson et al., 2001). Com a implementação desta medida, passou-se a ter melhor controle da quantidade de atletas sob tratamento.

Em relação à utilização de medicamentos, de acordo com dados apresentados em uma conferência realizada pelo COI, os países com maior prevalência de asma também apresentavam maior número de atletas notificando a utilização de beta agonistas. O Brasil foi o único país em que esta tendência não foi observada e apesar de ter a 8ª maior prevalência mundial de asma teve apenas 0,7% dos atletas justificando a utilização deste medicamento (Fitch et al., 2008). Novos estudos envolvendo estas questões continuaram ao longo dos Jogos Olímpicos de Pequim (2008) e Londres (2012), período em que se observou elevada prevalência de sintomas de alergia chamando a atenção de pesquisadores sobre a importância de se identificar e tratar atletas com instrumentos adequados (Li et al., 2008; Bonini et al., 2013).

A prevalência de desordens respiratórias em atletas varia de acordo com o esporte praticado e, em atletas de *endurance*, parece ser influenciada pela perda de água e calor das vias aéreas associada à prolongada exposição a agentes ambientais como cloro, poluentes e alérgenos (Rundell et al., 2004; Bougault; Boulet, 2012; Kippelen et al., 2012; Silvestri et al., 2013).

1.1 Fisiopatologia do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) em atletas

O BIE caracteriza-se por um estreitamento transitório das vias aéreas que ocorre durante ou após o exercício físico e é definido por uma queda de 10% no volume

expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁) (Rundell et al., 2000; Anderson; Kippelen, 2005). Os principais sintomas são tosse, chiado, falta de ar e sensação de aperto no peito e, embora seja uma manifestação frequente em asmáticos, também ocorre em indivíduos não asmáticos (Anderson, 1985). Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia do BIE em atletas são controversos, não estão completamente esclarecidos e parecem ser multifatoriais. As teorias que explicam o BIE incluem desde alterações na permeabilidade vascular (McFadden et al., 1986; McFadden et al., 1990) até consequências relacionadas a um predomínio vagal e fatores genéticos (Anderson et al., 2008). No entanto, a teoria clássica e mais aceita parte do princípio de que a desidratação e o resfriamento da mucosa das vias aéreas, que ocorre em virtude do alto fluxo respiratório, constitui um estímulo osmótico e térmico responsável pela liberação de mediadores inflamatórios que causam broncoconstrição (Chen et al., 1977; Strauss et al., 1978; Anderson et al., 1979; Anderson; Daviskas, 2000).

Acredita-se que a inflamação das vias aéreas de atletas com BIE varie de acordo com a modalidade esportiva (Belda et al., 2008; Carlsen et al., 2009). Em nadadores observam-se dois padrões inflamatórios distintos: o primeiro é representado por um predomínio eosinofílico (Helenius et al., 1998, 2000; Moreira et al., 2008; Bougault et al., 2010) enquanto que o segundo caracteriza-se por um misto de eosinófilos e neutrófilos, associados à hiperresponsividade brônquica à metacolina (Boulet et al., 2005; Belda et al., 2008, Bougault et al., 2009). Este padrão misto de eosinófilos e neutrófilos também tem sido observado em atletas de inverno; no entanto, uma baixa resposta ao tratamento com corticosteróides é descrita nesta população (Karjalainen et al., 2000; Sue- Chu et al., 2000; Lumme et al., 2003).

O padrão inflamatório de atletas de outras modalidades esportivas assim como a presença de inflamação na patogênese do BIE de atletas não asmáticos ainda necessita de mais estudos. Além disso, também não se sabe se os mediadores inflamatórios envolvidos no processo de ativação do mastócito tais como o $9\alpha,11\beta$ -PGF₂, metabólito da prostaglandina D₂ (PGD₂) e o leucotrieno E₄ (LTE₄) encontram-se aumentados em atletas não asmáticos com BIE (Kippelen et al., 2010).

Supõe-se que atletas que praticam esportes de longa duração em alta intensidade expõem as vias aéreas a um repetido processo de lesão e reparo que pode ter como consequência o aumento da responsividade das vias aéreas (Karjalainen et al., 2000; Kippelen et al., 2012). Esta hipótese tem sido confirmada por estudos que demonstram alta prevalência de HRB a estímulos indiretos como a metacolina (Karjalainen et al., 2000; Stensrud et al., 2006; Sue-Chu et al., 2010); entretanto, o papel da HRB e sua participação no BIE em atletas também não estão compreendidos.

1.2 Alergia em atletas

A alergia é uma doença que se caracteriza por uma resposta exagerada do sistema imunológico a uma série de substâncias estranhas ao organismo (Boyce, 2003). Em atletas, a variabilidade na prevalência de alergia é grande (de 10% a 74%) e parece estar relacionada às características de treinamento e às condições ambientais em que estes são realizados (Bonini et al., 2009; Dijkstra et al., 2011; Robson-Ansley et al., 2012).

Presume-se que atletas que praticam esportes de inverno ou com alta demanda ventilatória apresentem maior prevalência de sintomas alérgicos em virtude da associação entre a repetida sobrecarga decorrente do treinamento e a frequente

exposição a condições ambientais desfavoráveis como elevados níveis de aeroalérgenos, pólen, poluição e baixas temperaturas (Helenius et al., 1998).

Em 2009, Bonini et al. desenvolveram e validaram um questionário de alergia para atletas (Allergy Questionnaire for Athletes (AQUA[®]) que tem se mostrado eficaz para prever alergia nesta população, contudo, este instrumento ainda não foi utilizado em corredores de longa distância de elite.

Em face do acima exposto e, considerando que o Brasil será sede dos Jogos Olímpicos em 2016, destaca-se a relevância de se ampliar os conhecimentos relacionados à saúde e ao desempenho de nossos atletas. Os dados referentes à presença de desordens respiratórias em atletas brasileiros divergem dos dados observados nos demais países estudados. A hipótese é que atletas brasileiros estejam sendo subdiagnosticados, porém, até o presente momento, não existem evidências suficientes para explicar estas divergências. Dessa forma, o estudo da prevalência de sintomas respiratórios e alérgicos em atletas de *endurance*, como corredores de longa distância de elite mostra-se relevante para verificar o possível subdiagnóstico e compreender a discrepância observada em relação aos demais países. A escolha desta modalidade atribui-se ao fato de ser apontada como uma das mais desencadeadoras de BIE (Storms, 2009). Além disto, baseado na literatura e partindo do princípio de que o BIE que afeta atletas sem histórico prévio de asma pode ser uma manifestação diferente daquela que acomete os asmáticos, justifica-se o estudo dos mecanismos envolvidos no BIE nesta população.

O presente estudo teve como objetivos:

- Avaliar a prevalência de sintomas de asma e alergia em corredores de longa distância.
- Investigar os mecanismos inflamatórios envolvidos no BIE em corredores de longa distância sem sintomas de asma.

Este estudo transversal foi realizado em duas fases. Na Fase I avaliou-se a prevalência de sintomas de asma e alergia em corredores de longa distância e na Fase II investigou-se a frequência de hiperresponsividade brônquica (HRB) e broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE), bem como alguns mecanismos inflamatórios envolvidos no BIE nos corredores que não referiram sintomas de asma na Fase I.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas (protocolo nº641/11), segundo as diretrizes que regulamentam pesquisas envolvendo seres humanos e, após estarem cientes e devidamente orientados sobre os procedimentos e propósitos da pesquisa, os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I).

FASE I

3.1 Sujeitos da Fase I

Na Fase I foram avaliados 230 corredores de longa distância de elite dos gêneros feminino e masculino. Os critérios de inclusão adotados nesta fase do estudo foram: 1) naturalidade brasileira, 2) idade entre 20 e 50 anos e 3) comprovação dos seguintes resultados em provas oficiais: 3h00min e 2h35min na maratona ou 1h35min e 1h23min na meia maratona, para mulheres e homens respectivamente.

3.2 Delineamento experimental da Fase I

Os atletas foram recrutados nas principais provas nacionais de maratona e meia maratona, realizadas entre 2011 e 2012. Para que tivéssemos acesso aos atletas, foi feito contato com as empresas responsáveis pela organização das provas que disponibilizaram

uma área junto aos atletas da categoria elite, tanto nos dias de retirada dos *kits* como nos congressos técnicos que antecederam as competições. A prevalência de sintomas de asma e alergia foi determinada utilizando os questionários ISAAC e AQUA[®] e permitiu a formação de quatro grupos: com sintomas de asma (CSA), sem sintomas de asma (SSA), com sintomas de alergia (CSAL) e sem sintomas de alergia (SSAL) (Figura 1).

3.3 Métodos de avaliação da Fase I

3.3.1 Questionário ISAAC

A prevalência de sintomas de asma nos atletas foi avaliada utilizando o questionário *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) validado para a população adulta (Maçãira et al., 2005). Este questionário é composto por oito questões baseadas em sintomas ocorridos nos últimos 12 meses. Todas as questões recebem pontos e o escore cinco considerando o conjunto das respostas, permite discriminar indivíduos com sintomas de asma (escore ≥ 5) e sem sintomas de asma (escore < 5) (Anexo II).

3.3.2 Questionário AQUA[®]

A prevalência de sintomas de alergia nos atletas foi avaliada utilizando o questionário *Allergy Questionnaire for Athletes* (AQUA[®]), cedido mediante autorização dos autores. O questionário inclui questões sobre diagnóstico médico, uso de medicamento antialérgico, histórico familiar de alergia e também questões relacionadas ao treinamento (Bonini et al., 2009) (Anexo III). Todas as questões (com exceção das questões (1,2,3 e 14) recebem escores, que somados são utilizados para classificar atletas como AQUA+ (escore ≥ 5) e AQUA- (score < 5).

Considerando que alguns atletas teriam dificuldade para compreender as questões, optou-se por coletar os dados através de entrevistas. Para tanto, pesquisadores foram previamente treinados e orientados a ler as questões e repeti-las, caso houvesse necessidade, para que se evitasse qualquer tipo de interferência. As entrevistas foram realizadas no período de retirada dos kits e/ou congresso técnico que ocorreram de 2 a 3 dias antes das referidas competições.

3.3.3 Questionário sobre treinamento

As informações referentes ao treinamento dos atletas foram obtidas através de um questionário composto por questões sobre volume de treinamento semanal, experiência em corridas de longa distância e melhores tempos obtidos em provas de meia maratona e maratona (Anexo IV).

3.4 Análise estatística da Fase I

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a homocedasticidade pelo teste de Levene. Os dados foram expressos em média e desvio padrão. A comparação dos resultados entre os grupos AQUA+ e AQUA– foi feita utilizando-se o teste t para variáveis contínuas e qui-quadrado para variáveis categóricas. O nível de significância foi ajustado para 5% ($p < 0,05$) para todos os testes e o programa Sigma Stat 3.5 foi utilizado para as análises estatísticas.

Figura 1 - Fluxograma do estudo

FASE II

3.5 Sujeitos da Fase II

Esta fase incluiu 40 corredores de longa distância selecionados aleatoriamente dentre os atletas da Fase I que não tinham sintomas de asma (ISAAC<5) e, portanto, provenientes dos grupos sem sintomas de asma (SSA), com sintomas de alergia (CSAL) e sem sintomas de alergia (SSAL). Os critérios de inclusão estabelecidos para esta fase do estudo foram: 1) gênero masculino e 2) não fazer uso de medicamentos que pudessem interferir nos resultados dos testes. Para garantir o alto nível de capacidade física dos atletas, considerou-se como critério de exclusão valores de consumo de oxigênio obtidos no pico do esforço ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) $<60 \text{ ml.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

3.6 Delineamento experimental da Fase II

Para a realização da Fase II os atletas tiveram que comparecer ao laboratório em três visitas, nas quais foram submetidos aos seguintes testes e avaliações: 1) celularidade do escarro induzido e teste ergoespirométrico máximo, 2) teste de broncoprovocação induzida por metacolina e 3) coleta das frações de óxido nítrico no ar exalado (FeNO), coleta de urina, e teste de hiperventilação eucápnica voluntária (HEV) (Figura 1). Após a realização das avaliações, dois grupos foram formados de acordo com a ausência ou presença de BIE, representada por uma queda maior ou igual a 10% do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) após teste de HEV.

3.7 Métodos de avaliação da Fase II

3.7.1 Teste ergoespirométrico

O teste ergoespirométrico foi realizado para a determinação da capacidade aeróbia no pico do esforço. O protocolo adotado foi o de Heck modificado (Heck et al., 1985), que se caracteriza por um incremento progressivo e contínuo da velocidade a cada minuto e mantém a inclinação de 1% fixa durante todo o teste. Este teste foi realizado em uma esteira ergométrica (HP cosmos, Germany) e os atletas respiraram através de um pneumotacógrafo com um sensor de fluxo de via única conectado a um bucal permitindo a coleta das variáveis ventilatórias e metabólicas (CPX/D, Medgraphics[®], *software Breeze Suíte 6.4*, Saint Paul, MN, EUA). Durante todo o teste a respiração nasal foi evitada utilizando-se um clipe. Além disso, foram controlados e registrados parâmetros como: pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), atividade eletrocardiográfica (eletrocardiograma de 12 derivações), ventilação minuto (VE), consumo de oxigênio (VO₂), produção de dióxido de carbono (VCO₂), coeficiente respiratório (QR), pressão de

O₂ (PetO₂) e CO₂ (PetCO₂) no final da expiração, equivalente ventilatório, pulso de O₂, frequência respiratória (FR) e volume corrente (VC). Os critérios para interrupção do teste foram: queda da pressão sistólica ≥ 10 mmHg em relação à pressão arterial basal apesar do aumento na carga de trabalho, quando acompanhada por outras evidências de isquemia; angina de moderada a intensa; agravamento de sintomas do sistema nervoso (ataxia, vertigem ou quase-síncope); cianose ou palidez; dificuldades técnicas para monitorar o eletrocardiograma ou a pressão sistólica; taquicardia ventricular sustentada; elevação ST ($\geq 1,0$ mm) nas derivações sem ondas Q diagnósticas (além de V1 ou aVR); alterações de ST ou QRS; arritmias diferentes da taquicardia ventricular sustentada, incluindo extrassístoles ventriculares (EV), multifocais, séries de 3 EV, taquicardia supraventricular, bloqueio cardíaco ou bradiarritmias; fadiga, falta de ar, estertores, câimbras ou claudicação; surgimento de bloqueio de ramo ou de retardo da condução intraventricular que não pode ser diferenciado da taquicardia ventricular; presença de dor torácica; resposta hipertensiva (pressão sistólica superior a 250 mmHg e/ou pressão diastólica superior a 115 mmHg). O teste foi considerado máximo do ponto de vista cardiovascular quando os atletas atingiam 95% da frequência cardíaca máxima (FC_{max}) preconizada para idade e, máximo do ponto de vista metabólico quando apresentavam QR superior a 1,10 no pico de esforço físico (*American College of Sports Medicine*, 2000; Dupont et al., 2003). Para a determinação do limiar anaeróbio foram consideradas a ocorrência de pelo menos duas das seguintes variáveis: perda da linearidade (inflexão) entre a produção de CO₂ e o VO₂, denominada razão de troca respiratória; menor valor da fração parcial de O₂ e perda da linearidade entre a ventilação e a produção de dióxido de carbono, observada através da razão VE/VO₂. O ponto de compensação respiratória (PCR) foi determinado pela verificação do maior valor da fração parcial de CO₂, precedendo sua

queda abrupta e/ou perda da linearidade da relação entre VE e VCO_2 , verificada a partir do VE/ VCO_2 (Skinner e McLellan, 1980).

3.7.2 Avaliação das frações de óxido nítrico no ar exalado (FeNO)

As frações de óxido nítrico no ar exalado foram quantificadas através de um analisador portátil (NIOX MINO[®]; Aerocrine AB, Solna, Suécia), de acordo com as recomendações preconizadas pela ATS/ERS (2005) e os resultados foram apresentados como partículas por bilhão (ppb). No momento de agendamento da visita, os atletas foram solicitados a: 1) permanecer em jejum por 2 horas, 2) evitar a ingestão de alimentos que contivessem nitrato e 3) não ingerir água ou bebidas que contivessem cafeína ou estimulantes (chá preto, chá mate, chocolate) durante este período ATS/ERS (2005). Todos os atletas realizaram 3 medidas e foram orientados a exalar, esvaziando os pulmões e então colocar a boca no bucal do aparelho, inspirando até que fosse atingida a capacidade pulmonar total. Em seguida, deveriam expirar de forma lenta e constante para dentro do bucal durante 10 segundos, sendo a expiração assistida por um sistema de *feedback* audiovisual do aparelho, que garantia a manutenção de um fluxo de 50 ml/s e uma pressão de 10 cmH₂O durante toda a expiração.

3.7.3 Avaliação do escarro induzido

A avaliação do escarro induzido foi realizada para identificar o número total e diferencial de células nas vias aéreas. Para isso, o escarro foi induzido de acordo com o método descrito por Popov et al. (1995) que compreende a inalação de uma solução salina isotônica a 3%, produzida por um nebulizador (Pulmosonic Luxo II, Soniclear, Brasil)

que nebuliza partículas menores que 4,5 μm . Antes de colher o escarro em recipiente estéril, os atletas foram orientados a higienizar a boca e o nariz para evitar a contaminação do expectorado com saliva e secreção pós-nasal. A análise das amostras ocorreu em até 2 horas após serem coletadas e o volume de escarro deveria ser superior a 2ml. Na primeira etapa do processamento, a saliva foi separada e o escarro transferido para um tubo de polipropileno (15ml) utilizando-se um bisturi descartável. Para o tratamento do material mucoso utilizou-se o volume de ditioneitol (DTT) a 0,1% (Sigma-Aldrich, Química, Brasil) que deveria corresponder a até 4 vezes o peso da amostra em miligramas (Pizzichini et al., 1996) e a solução foi diluída com 0,1% de PBS. Em seguida, o material homogeneizado permaneceu em banho maria a 37°C e após 20 minutos foi filtrado para a remoção de restos celulares e muco não dissolvido e, finalmente, centrifugado a 790xg por 10 minutos em uma centrífuga Shandon III (Shandon Southern Instruments, Sewickley, PA, EUA). Antes da contagem do número de células, 2 tubos *eppendorf* contendo o material sobrenadante foram separados e armazenados a uma temperatura de -80° C para análises posteriores. O número total de células por mililitro de escarro foi calculado utilizando a câmara de Neubauer e a viabilidade celular, obtida pelo método de exclusão, utilizando o corante azul de Trypan (Pizzichini et al., 1996). A suspensão celular foi ajustada para uma concentração de $1,0 \times 10^6/\text{ml}$ (Gibson et al., 2000) e a contagem celular foi feita em um microscópio óptico comum, com aumento de 1000 vezes. A leitura das lâminas foi realizada por um pesquisador que não tinha contato com os atletas em um microscópio óptico comum com aumento de 1000 vezes.

3.7.4 Determinação dos mediadores inflamatórios na urina

Amostras de urina foram coletadas antes e 60 minutos após o teste de HEV, para verificar a presença de inflamação sistêmica. A quantificação dos mediadores inflamatórios 9alfa, 11beta-prostraglandina F_2 (9α , 11β -PGF $_2$) e leucotrieno E_4 (LTE $_4$) foi determinada através de diluições seriadas de amostras de urina pela técnica de imunoensaio enzimático, de acordo com os procedimentos descritos por O' Sullivan et al. (1998). O *kit* de Elisa com anticorpo específico para cada mediador foi utilizado (Cayman Chemical Company, EUA). Para corrigir variações inter sujeitos na diurese e na concentração da urina, foram medidas as concentrações de creatinina pelo método de Jaffe (Cocker et al.,2011). Os resultados foram expressos em picogramas de mediador excretado por milimoles de creatinina.

3.7.5 Teste de hiperventilação eucápnica voluntária (HEV)

O teste de HEV foi realizado para o diagnóstico de BIE, através de um sistema integrado ao equipamento de ergoespirometria (Jaeger Oxycon Mobile, Alemanha). Neste sistema, um cilindro contendo uma mistura de 21% de O $_2$, 5% de CO $_2$ e balanço de nitrogênio permaneceu conectado a um fluxômetro, que controlava a saída de ar e o direcionava para um regulador unidirecional de duas fases (Figura 2). Os atletas respiravam o ar proveniente do cilindro e o exalavam através desta válvula expiratória unidirecional interligada a um sensor de fluxo que permitiu o registro contínuo do volume expirado. Antes do teste, foram realizadas três medidas consistentes (variação inferior a 5%) do VEF $_1$ (ATS, 2000) e o melhor valor foi multiplicado por 30 representando a ventilação que deveria ser mantida de maneira ininterrupta e submáxima durante seis minutos, conforme descrito por Anderson et al. (2001). As medidas de VEF $_1$ foram

realizadas imediatamente após o teste e a cada 5 minutos até o vigésimo minuto e a presença de BIE foi considerada caso houvesse uma queda do $VEF_1 \geq 10\%$ após o teste. A qualidade de execução da manobra foi controlada pelos pesquisadores de modo que a cada 30 segundos os atletas eram incentivados a manter a ventilação determinada.

Figura 2 - Equipamento de hiperventilação eucápnica voluntária (HEV)

3.7.6 Broncoprovocação por metacolina

O teste de broncoprovocação por metacolina foi realizado para avaliar a responsividade brônquica. Antes do início do teste, os atletas foram submetidos a uma espirometria simples para a obtenção da medida de VEF_1 basal. Em seguida, foram posicionados em uma cabine de investigação alérgico-respiratória e submetidos a doses crescentes de cloreto de metacolina (*Sigma*, St. Louis, MO, EUA) diluídas em solução salina, através de nebulizações (*KoKo[®] DigiDoser*), de acordo com os procedimentos descritos pela ATS (2000). A primeira concentração de metacolina foi de 0,065mg/ml. Caso não ocorresse uma queda do $VEF_1 \geq 20\%$, utilizava-se a concentração seguinte (0,25mg/ml) e assim consecutivamente até a concentração máxima de 16,0 mg/ml ou até

a ocorrência de uma queda do $VEF_1 \geq 20\%$ em relação ao valor basal. O intervalo entre as nebulizações foi de no máximo 5 minutos e as medidas de VEF_1 ocorreram entre 30 e 90 segundos após o término de cada inalação. Com o objetivo de treinar os atletas tanto para as técnicas de inalação com o nebulizador quanto para a espirometria, iniciou-se o teste com uma solução salina. A hiperresponsividade foi definida como $PC_{20} \leq 4 \text{ mg/mL}$, segundo as recomendações da Agência Mundial Anti-Doping (*World Anti-Doping Agency - WADA*) e do COI.

3.8 Análise estatística da Fase II

Para a segunda fase, foi calculado o número amostral total de 40 atletas considerando-se uma queda de 10% do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) 10 minutos após o término do esforço (Teixeira et al., 2012) e um poder de amostra de 90%. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a homocedasticidade pelo teste de Levene. Os dados não paramétricos foram expressos em mediana e percentis 25-75 e os paramétricos em média e desvio padrão (DP). Para comparar os dados paramétricos e não paramétricos, utilizou-se o teste t e Mann-Whitney, respectivamente. Para comparar a frequência de HRB e sintomas de alergia foi utilizado o teste de Fisher. O nível de significância foi ajustado para 5% ($p < 0,05$) para todos os testes e o programa Sigma Stat 3.5 foi utilizado para as análises estatísticas.

4.1 Resultados da Fase I

Dos 230 atletas convidados a participar da Fase I do presente estudo, 29 (12,6%) se recusaram alegando falta de tempo e/ou interesse (Figura 3). A idade média destes atletas foi de 34 ($\pm 7,5$ anos). Os atletas treinavam todos os dias da semana e estavam engajados em corridas de longa distância há pelo menos 3,5 anos (Tabela 1). A prevalência de sintomas de asma e alergia foi de 6,5% e 60,5%, respectivamente.

Figura 3 - Diagrama de seleção dos atletas da Fase I

Tabela 1 - Características de treinamento e desempenho de todos os atletas e de acordo com o gênero

	<i>Todos (n=201)</i>	<i>Feminino (n=36)</i>	<i>Masculino (n=165)</i>
<i>Distância percorrida (km/semana)</i>	180,4 ± 26,1	165,5 ± 26,6	183,7 ± 24,8
<i>Experiência em corrida (anos)</i>	12,9 ± 7,3	11,9 ± 6,4	13,2 ± 7,5
<i>Melhor tempo nos 21km (minutos)</i>	71,5 ± 7,2	80,4 ± 6,2	69,5 ± 5,8
<i>Melhor tempo nos 42km (minutos)</i>	148 ± 8,4	160 ± 7,5	143 ± 8,6

Legenda: Os dados estão expressos em média e desvio padrão (±DP); Km=quilômetro

Dentre todos os atletas avaliados, 122 (60,5%) apresentaram escore >5 para alergia que, de acordo com os critérios do questionário AQUA[®], foram considerados alérgicos (AQUA+). Destes, 56 (46%) tinham diagnóstico médico de alergia e 74 (60,7%) suspeitavam sofrer de alguma alergia, independente do diagnóstico médico. Não foram observadas diferenças entre os gêneros com relação às manifestações alérgicas ($p>0,05$). A Tabela 2 apresenta a proporção de respostas positivas para cada uma das questões do AQUA[®], assim como a comparação entre os atletas com escore positivo (AQUA+) e negativo (AQUA-) para alergia. Dos 201 atletas avaliados, 90 (45%) apresentaram dois ou três tipos de alergia. As condições alérgicas mais prevalentes nos atletas do grupo AQUA+, em ordem de frequência foram: sintomas respiratórios durante o esforço e rinite. A presença de sintomas respiratórios durante o esforço também foi a mais prevalente entre os atletas do grupo AQUA- (Tabela 2).

Tabela 2 - Manifestações alérgicas em corredores de longa distância

	AQUA+ (n=122)	AQUA- (n=79)	p-valor
<i>Sintomas de BIE</i>	76 (62,3%)	24 (30,4%)	<0,001
<i>Rinite</i>	69 (56,6%)	0 (0%)	<0,001
<i>Conjuntivite</i>	44 (36,1%)	4 (5,0%)	<0,001
<i>Dermatite alérgica</i>	42 (34,4%)	14 (17,7%)	<0,016
<i>Sintomas de asma</i>	40 (32,8%)	2 (2,5%)	<0,001
<i>Reação alérgica a alimento</i>	24 (19,7%)	2 (2,5%)	<0,001
<i>Reação alérgica a medicamento</i>	15 (12,3%)	2 (2,5%)	0,030
<i>Anafilaxia</i>	14 (11,5%)	0 (0%)	0,005

Legenda: Os dados estão expressos em número absoluto (porcentagem do total do grupo); BIE= broncoespasmo induzido pelo exercício

Não foi observada diferença em relação ao gênero, idade, experiência em corridas de longa distância, volume de treinamento semanal e desempenho em provas de meia maratona e maratona, quando comparamos os grupos AQUA+ com AQUA- (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação do volume de treinamento semanal e experiência em corridas de longa distância entre os grupos AQUA+ e AQUA-

	AQUA+ (n=122)	AQUA- (n=79)	p-valor
<i>Gênero (F/M)</i>	26 / 96	10 / 69	0,16
<i>Idade (anos)</i>	33,9 ± 7,6	35,4 ± 7,4	0,20
<i>Experiência em corrida (anos)</i>	13,1 ± 7,1	12,7 ± 7,6	0,38
<i>Distância percorrida (km/semana)</i>	179,5 ± 26,6	181,8 ± 25,3	0,19
<i>Melhor tempo nos 21km (minutos)</i>	71,6 ± 7,3	71,4 ± 7,1	0,88
<i>Melhor tempo nos 42km (minutos)</i>	149,0 ± 8,4	149 ± 8,2	0,84

Legenda: Os dados estão expressos em média e desvio padrão ± desvio padrão; exceto gênero que está expresso em número absoluto; F=feminino; M= masculino; Km= quilômetro

4.2 Resultados da Fase II

Para atingir o número amostral proposto (n=40) foi feito contato telefônico com 64 atletas do gênero masculino, selecionados aleatoriamente dentre os grupos: sem sintomas de asma (SSA), com sintomas de alergia (CSAL) e sem sintomas de alergia (SSAL), formados na Fase I. Destes, 24 recusaram participar alegando falta de interesse (n=6), tempo (n=5) e dificuldade para comparecer ao local das avaliações (n=13). Dos 40 atletas que aceitaram participar, não houve exclusão nem desistência.

4.2.1 Prevalência de BIE

A ventilação mantida durante o teste de HEV foi similar entre os dois grupos e ao final do teste observou-se que 27,5% dos corredores de longa distância de elite apresentaram BIE (grupo BIE+). A porcentagem de queda do VEF_1 foi de $14,8 \pm 5,5\%$ nos atletas BIE+ e de $3,3 \pm 2,8\%$ nos atletas que não apresentavam BIE (grupo BIE-) ($p < 0,001$; Figura 4). Não foram verificadas diferenças nas características antropométricas, na função pulmonar e no volume de treinamento entre os grupos BIE+ e BIE- ($p > 0,05$; Tabela 4). Porém, os atletas do Grupo BIE+ relataram mais sintomas de alergia ($p = 0,03$) e foram mais responsivos à metacolina ($p = 0,017$).

Figura 4 - Variação do VEF₁ antes e após o teste de HEV no Grupo BIE+ e BIE-

4.2.2 Avaliação da capacidade aeróbia

Todos os atletas realizaram o teste ergoespirométrico e atingiram o esforço máximo do ponto de vista metabólico e cardiovascular. A velocidade máxima dos atletas no pico do esforço foi de $23,3 \pm 0,8$ km/h. Não foi observada diferença nos parâmetros avaliados no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do esforço entre os atletas BIE+ e BIE- (Tabela 5).

Tabela 4 - Sintomas de alergia, dados de função pulmonar, medidas antropométricas e características de treinamento e desempenho de todos os atletas e de acordo com a presença ou ausência de BIE

	Todos (n=40)	BIE+ (n=11)	BIE- (n=29)	p-valor
Sintomas de alergia (AQUA[®])				
<i>Com sintomas (sem sintomas)</i>	23 (17)	8 (3)*	9 (20)	0,03
Dados de função pulmonar				
<i>VEF₁ (L)</i>	4,15 ± 0,4	4,28 ± 0,4	4,10 ± 0,4	0,23
<i>% predito</i>	98,1 ± 10,2	99,9 ± 10,0	97,4 ± 10,2	0,48
Medidas antropométricas				
<i>Idade (anos)</i>	31,2 ± 5,4	29,4 ± 4,4	31,8 ± 5,6	0,20
<i>Peso (Kg)</i>	62,0 ± 5,4	62,6 ± 6,0	61,8 ± 5,2	0,66
<i>Estatura (cm)</i>	172,7 ± 6,7	172,8 ± 7,7	172,6 ± 6,4	0,94
<i>IMC (Kg/m²)</i>	20,2 ± 3,5	21,0 ± 1,8	19,9 ± 1,3	0,71
Dados de treinamento e desempenho				
<i>Distância percorrida (km/semana)</i>	183,5 ± 16,7	177,2 ± 13,4	185,6 ± 17,4	0,25
<i>Experiência em corrida (anos)</i>	10,0 ± 3,8	10,3 ± 3,2	9,9 ± 4,0	0,53
<i>Melhor tempo nos 21km (min)</i>	68,2 ± 2,4	67,8 ± 2,8	68,3 ± 2,5	0,55
<i>Melhor tempo nos 42km (min)</i>	144,3 ± 5,8	144,0 ± 4,7	144,5 ± 6,3	0,78

Legenda: Os dados estão expressos em média ± desvio padrão, com exceção dos sintomas de alergia, expressos em número absoluto de atletas; VEF₁= volume expiratório forçado no 1º segundo; L= litro; % predito= porcentagem do predito; Kg= quilograma; cm= centímetro; IMC= índice de massa corporal; Km= quilômetro; min= minuto; *p<0,05 quando comparados os grupos BIE+ e BIE-

Tabela 5 - Variáveis metabólicas e respiratórias no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do esforço de todos os atletas e de acordo com a presença ou ausência de BIE (BIE+ e BIE-)

	<i>Todos (n=40)</i>	<i>BIE+ (n=11)</i>	<i>BIE- (n=29)</i>	<i>p-valor</i>
<i>LA</i>				
<i>VO₂ (ml.Kg⁻¹.min⁻¹)</i>	43,6 ± 3,4	42,7 ± 2,2	43,8 ± 3,7	0,37
<i>VO₂ (%VO_{2pico})</i>	68,7 ± 6,0	67,4 ± 5,1	69,1 ± 6,4	0,43
<i>VE (L)</i>	70,5 ± 8,5	70,4 ± 9,5	70,5 ± 8,3	0,99
<i>PCR</i>				
<i>VO₂ (ml.Kg⁻¹.min⁻¹)</i>	53,3 ± 3,9	53,3 ± 2,9	53,3 ± 4,2	0,98
<i>VO₂ (%VO_{2pico})</i>	83,5 ± 4,9	84,1 ± 5,1	83,3 ± 4,8	0,71
<i>VE (L)</i>	101,1 ± 12,4	99,6 ± 10,7	101,5 ± 13,1	0,67
<i>Pico</i>				
<i>VO₂ (ml.Kg⁻¹.min⁻¹)</i>	66,6 ± 3,1	67,4 ± 5,1	69,2 ± 6,4	0,43
<i>VE (L)</i>	135,5 ± 19,5	137,1 ± 21,4	134,9 ± 19,1	0,75
<i>RV (%)</i>	80,9 ± 11,8	79,5 ± 13,9	81,4 ± 10,8	0,64

Legenda: Os dados estão expressos em média ± desvio padrão; BIE= broncoespasmo induzido pelo exercício; LA= limiar anaeróbio; PCR= ponto de compensação respiratório; VO₂= consumo de oxigênio; mL= mililitro; Kg= quilograma; min= minuto; VO_{2pico}= consumo de oxigênio no pico do esforço; %VO_{2pico}= porcentagem do VO_{2pico}; VE= ventilação minuto; RV= reserva ventilatória (VEmax/VVM); VVM= ventilação voluntária máxima

4.2.3 Celularidade do escarro induzido e frações de óxido nítrico no ar exalado (FeNO)

nos atletas BIE+ e BIE-

Em relação à celularidade do escarro induzido, não foi verificada diferença na contagem total de células entre os grupos BIE+ e BIE- ($p > 0,05$; Tabela 6). Entretanto, o grupo BIE+ apresentou maior quantidade de eosinófilos no escarro quando comparado com o grupo BIE- ($p < 0,05$; Tabela 6). A contagem total e diferencial das células do escarro

induzido, expressas em valores percentuais, assim como as frações de óxido nítrico no ar exalado estão apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 - Contagem celular total e diferencial do escarro induzido e frações de óxido nítrico no ar exalado de todos os atletas (n=40) e de acordo com a presença ou ausência de BIE

	<i>Todos (n=40)</i>	<i>BIE+ (n=11)</i>	<i>BIE- (n=29)</i>	<i>p-valor</i>
<i>Contagem total</i>				
<i>Células (x10⁵ ml)</i>	2,0 ± 2,2	2,4 ± 2,3	1,8 ± 2,1	0,26
<i>Contagem diferencial (%)</i>				
<i>Eosinófilos</i>	13,5 ± 28,9	37,7 ± 42,8*	3,9 ± 13,6	0,001
<i>Neutrófilos</i>	11,4 ± 19,8	12,8 ± 20,4	10,9 ± 20,0	0,71
<i>Macrófagos</i>	69,8 ± 37,0	45,8 ± 42,8*	78,9 ± 30,7	0,03
<i>Linfócitos</i>	0,5 ± 3,2	2,0 ± 6,7	0,0 ± 0,2	0,48
<i>Caliciformes</i>	2,3 ± 10,8	1,6 ± 5,3	2,6 ± 12,4	0,92
<i>Ciliares</i>	2,3 ± 15,2	0,0 ± 0,0	3,4 ± 18,5	0,86
<i>FeNO (ppb)</i>	26,6 ± 25,4	51,9 ± 40,3*	17,0 ± 7,7	<0,001

Legenda: Os dados estão expressos em média ± desvio padrão; ml= mililitro; FeNO= fração de óxido nítrico no ar exalado; ppb= partículas por bilhão. *p<0,05 quando comparados os grupos BIE+ e BIE-

4.2.4 Mediadores inflamatórios na urina

Não foram verificadas diferenças nos níveis urinários dos metabólitos de leucotrieno E₄ (LTE₄) e de prostaglandina D₂ (9α, 11β-PGF₂) basais e após 60 minutos do teste de HEV entre os grupos BIE+ e BIE- (Tabela 7). Os níveis urinários de 9α, 11β-PGF₂ também foram similares entre os grupos, tanto antes quanto após o teste de HEV. Em

relação ao LTE_4 , observamos uma diminuição após o teste de HEV apenas nos atletas BIE- ($p=0,04$; Tabela 7).

Tabela 7 - Concentração urinária de LTE_4 e 9α , 11β -PGF₂ antes e após o teste de HEV nos atletas do Grupos BIE+ e BIE-

	<i>Todos (n=40)</i>	<i>BIE+ (n=11)</i>	<i>BIE- (n=29)</i>
<i>LTE_4 (pg/mmol creatinina)</i>			
<i>Basal</i>	0,03 (0,02-0,07)	0,05 (0,03-0,07)	0,03 (0,02-0,06)
<i>60' após teste de HEV</i>	0,02 (0,00- 0,04)	0,03 (0,00-0,06)	0,01 (0,00-0,04)*
<i>9α, 11β-PGF₂ (pg/mmol creatinina)</i>			
<i>Basal</i>	0,06 (0,03-0,10)	0,06 (0,04-0,08)	0,06 (0,03-0,11)
<i>60' após teste de HEV</i>	0,03 (0,01-0,07)	0,06 (0,02-0,07)	0,03 (0,01-0,08)

Legenda: Os dados estão expressos em mediana e percentis 25-75; LTE_4 = leucotrieno E₄; pg= picograma; mmol= milimol; 9α , 11β -PGF₂= metabólito da prostaglandina D₂. * $p<0,05$ quando comparados os níveis basais de LTE_4 com os níveis após 60' do teste de HEV, no grupo BIE-

4.2.5 Hiperresponsividade brônquica

A média dos valores basais de VEF_1 antes do teste de broncoprovocação por metacolina foi de $4,15 \pm 0,4\text{L}$ o que corresponde a $98,1 \pm 10,2\%$ do predito. Os testes foram bem tolerados por todos os atletas sem nenhuma intercorrência. Três atletas (7,5%) foram hiperresponsivos considerando uma queda de 20% do VEF_1 com a concentração de metacolina $\leq 4 \text{ mg/mL}$. A queda média do VEF_1 entre os atletas que apresentaram resposta positiva foi de $23,4 \pm 3,8\text{L}$ (Figura 6). A partir dos resultados do teste de broncoprovocação por metacolina, os atletas foram classificados como hiperresponsivos (HRB+) e não hiperresponsivos (HRB-). Embora os valores iniciais de VEF_1 em relação ao predito (Pereira, 2007) tenham sido inferiores nos atletas HRB+, não foi observada significância estatística quando comparados com os HRB-. Também não foram observadas diferenças nas medidas antropométricas, características de treinamento e desempenho,

assim como nos parâmetros avaliados no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do esforço entre os atletas HRB+ e HRB- (Tabelas 8 e 9).

Figura 6 - Comportamento do VEF₁ em relação à concentração de metacolina nos Grupos HRB+ e HRB-

Tabela 8 - Dados de função pulmonar, medidas antropométricas e características de treinamento e desempenho de todos os atletas e de acordo com a presença ou ausência de HRB

	<i>Todos (n=40)</i>	<i>HRB+ (n=3)</i>	<i>HRB- (n=37)</i>	<i>p-valor</i>
<i>Dados de função pulmonar</i>				
<i>VEF₁ (L)</i>	4,15 ± 0,4	3,88 ± 0,18	4,17 ± 0,44	0,27
<i>% predito</i>	98,1 ± 10,2	88,3 ± 3,7	98,8 ± 10,2	0,09
<i>Medidas antropométricas</i>				
<i>Idade (anos)</i>	31,2 ± 5,4	26,7 ± 2,3	31,6 ± 5,4	0,13
<i>Peso (Kg)</i>	62,0 ± 5,4	59,8 ± 4,5	62,2 ± 5,4	0,47
<i>Estatutura (cm)</i>	172,7 ± 6,7	175,3 ± 11,6	172,4 ± 6,3	0,85
<i>IMC (Kg/m²)</i>	20,2 ± 3,5	19,7 ± 1,4	20,9 ± 1,3	0,14
<i>Dados de treinamento e desempenho</i>				
<i>Distância percorrida (km/semana)</i>	183,5 ± 16,7	183,3 ± 5,7	183,5 ± 17,3	0,70
<i>Experiência em corrida (anos)</i>	10,0 ± 3,8	10,0 ± 3,4	10,0 ± 3,8	0,96
<i>Melhor tempo nos 21km (min)</i>	68,2 ± 2,4	68,6 ± 2,0	68,1 ± 2,6	0,76
<i>Melhor tempo nos 42km (min)</i>	144,3 ± 5,8	142,3 ± 2,5	144,8 ± 5,8	0,47

Legenda: Os dados estão expressos em média ± desvio padrão; HRB= hiperresponsividade brônquica; VEF₁= volume expiratório forçado no 1º segundo; L= litro; % predito= porcentagem do predito; Kg= quilograma; m²= metro ao quadrado; cm= centímetro; IMC= índice de massa corporal; Km= quilômetro; min= minuto; RV= reserva ventilatória (VEmax/VVM); VVM= ventilação voluntária máxima

Tabela 9 - Variáveis metabólicas e respiratórias no limiar anaeróbio, no ponto de compensação respiratória e no pico do esforço de todos os atletas e de acordo com a presença ou ausência de HRB

	<i>Todos (n=40)</i>	<i>HRB+ (n=3)</i>	<i>HRB- (n=37)</i>	<i>p-valor</i>
LA				
VO_2 (ml.Kg ⁻¹ .min ⁻¹)	43,6 ± 3,4	44,9 ± 2,9	43,4 ± 3,5	0,48
VO_2 (% VO_{2pico})	68,7 ± 6,0	72,7 ± 3,7	68,4 ± 6,1	0,25
VE (L)	70,5 ± 8,5	75,4 ± 8,8	70,1 ± 8,5	0,30
PCR				
VO_2 (ml.Kg ⁻¹ .min ⁻¹)	53,3 ± 3,9	55,0 ± 3,0	53,2 ± 4,0	0,44
VO_2 (% VO_{2pico})	83,5 ± 4,9	88,9 ± 3,2	83,0 ± 4,7	0,05
VE (L)	101,1 ± 12,4	93,0 ± 7,3	101,5 ± 12,7	0,41
PICO				
VO_2 (ml.Kg ⁻¹ .min ⁻¹)	66,6 ± 3,1	61,8 ± 2,9	63,7 ± 3,2	0,34
VE (L)	135,5 ± 19,5	122,3 ± 15,7	136,6 ± 19,6	0,22
RV (%)	80,9 ± 11,8	77,2 ± 9,0	81,5 ± 11,9	0,55

Legenda: Os dados estão expressos em média ± desvio padrão; HRB= hiperresponsividade brônquica; LA= limiar anaeróbio; VO_2 = consumo de oxigênio; mL= mililitro; Kg= quilograma; min= minuto; VO_{2pico} = consumo de oxigênio no pico do esforço; % VO_{2pico} = porcentagem do VO_{2pico} ; VE= ventilação minuto

4.2.6 Celularidade do escarro induzido e frações de óxido nítrico no ar exalado (FeNO)

nos atletas HRB+ e HRB-

A celularidade total foi superior no escarro induzido de atletas HRB+ quando comparado com os atletas e HRB- ($p < 0,05$; Tabela 10). O percentual de eosinófilos também foi superior no grupo HRB+ quando comparado com o grupo HRB-. Por outro lado, o percentual de macrófagos foi superior no grupo HRB- ($p < 0,05$; Tabela 10). As

frações de óxido nítrico no ar exalado (FeNO) foram superiores no grupo HRB+ quando comparado com o grupo HRB- ($p < 0,05$; Tabela 10).

Tabela 10 - Contagem celular total e diferencial do escarro induzido e fração de óxido nítrico no ar exalado (FeNO) de todos os atletas ($n=40$) e de acordo com a presença ou ausência de HRB

	<i>Todos (n=40)</i>	<i>HRB+ (n=3)</i>	<i>HRB- (n=37)</i>	<i>p-valor</i>
<i>Contagem total</i>				
<i>Células ($\times 10^5$ ml)</i>	2,0 $\pm$ 2,2	8,4 $\pm$ 5,6	2,1 $\pm$ 1,7	<0,001
<i>Contagem diferencial (%)</i>				
<i>Eosinófilos</i>	13,2 $\pm$ 28,9	48,6 $\pm$ 41,1*	10,3 $\pm$ 26,4	0,03
<i>Neutrófilos</i>	11,4 $\pm$ 19,8	26,2 $\pm$ 27,7	10,2 $\pm$ 19,1	0,26
<i>Macrófagos</i>	69,8 $\pm$ 37,0	11,6 $\pm$ 10,1*	74,5 $\pm$ 34,3	0,02
<i>Linfócitos</i>	0,59 $\pm$ 3,5	7,5 $\pm$ 12,7	0,02 $\pm$ 0,1	0,07
<i>Caliciformes</i>	2,3 $\pm$ 10,8	5,8 $\pm$ 10,1	2,0 $\pm$ 11,0	0,43
<i>Ciliares</i>	2,5 $\pm$ 15,8	0,0 $\pm$ 0,0	2,7 $\pm$ 16,4	0,95
<i>FeNO (ppb)</i>	26,6 $\pm$ 26,6	84,5 $\pm$ 56,0*	21,9 $\pm$ 17,1	<0,001

Legenda: Os dados estão expressos em média $\pm$ desvio padrão; mL= mililitro; FeNO= fração de óxido nítrico no ar exalado; ppb= partículas por bilhão; * $p < 0,05$ quando comparados os grupos HRB+ e HRB-

5.1 Discussão da Fase I

Os resultados da Fase I mostram que os corredores de longa distância de elite apresentam baixa prevalência de sintomas de asma e alta prevalência de sintomas de alergia. Observou-se uma maior frequência de sintomas respiratórios relacionados ao esforço e sintomas de rinite. Além disso, não foram evidenciadas associações entre a presença de sintomas de alergia e variáveis como gênero, idade, experiência em corridas de longa distância, volume de treinamento semanal e desempenho em provas de meia maratona e maratona.

A amostra selecionada no presente estudo foi composta por corredores de longa distância de elite que apresentavam resultados expressivos em nível nacional e internacional. Para assegurar que fosse alcançado o tamanho amostral proposto foi necessário coletar os dados em diversas competições nacionais (Figura 3). Ressaltamos que com esta abordagem incluímos quase todos os corredores de elite brasileiros (com experiência em provas de maratona e meia maratona) o que é muito importante, pois mostra a representatividade da amostra e o ineditismo dos dados obtidos. Como previsto, a amostra foi composta, predominantemente, por homens cuja idade e desempenho nos 21km foram condizentes aos observados em atletas no pico do desempenho em provas de longa distância (Legaz-Arrese et al., 2011).

O questionário ISAAC em sua versão validada para adultos (Maiçãra et al., 2005) foi utilizado para identificar os atletas com e sem sintomas de asma. Ao contrário dos estudos que têm demonstrado altas prevalências de sintomas de asma em atletas de *endurance* (Helenius et al., 2000; Alaranta et al., 2004; Fitch et al., 2012), encontramos uma prevalência de 6,5%. Algumas possíveis explicações para este resultado seriam: i) a

baixa percepção dos sintomas de asma em atletas; ii) a diferença do estímulo ambiental entre atletas de elite de diferentes modalidades esportivas e iii) a possibilidade do questionário ISAAC não ter sido sensível para avaliação de sintomas de asma nesta população.

Além do ISAAC, utilizamos o *Allergy Questionnaire for Athletes* (AQUA[®]) que é o primeiro instrumento validado para o *screening* de alergia em atletas de alto rendimento (Bonini et al., 2009). No estudo de validação deste questionário, as questões com potencial valor em prever doenças alérgicas foram relacionadas a medidas objetivas de alergia (dosagem de imunoglobulinas) para que fossem determinadas a sensibilidade e a especificidade de cada questão. Em nosso estudo, a presença de sintomas respiratórios ao esforço foi altamente relatada por todos os atletas, independente da presença de alergia e, superior (62,3% vs. 11,7%) ao demonstrado por Bonini et al. (2009). Uma explicação para a superioridade observada em nosso estudo pode ser o tipo de atleta avaliado. Bonini et al. (2009) avaliaram jogadores de futebol que, ao contrário dos corredores de longa distância de elite da nossa amostra, realizam treinamento predominantemente intermitente. A frequência de sintomas respiratórios ao esforço pode sugerir maior prevalência de BIE, que já foi demonstrada pelo nosso grupo (Teixeira et al., 2012) utilizando o método padrão ouro.

Outra condição bastante frequente nos atletas do presente estudo foi a presença de sintomas de rinite. Nossos resultados (56,6%) foram superiores aos 24% e 21,5% observados respectivamente em atletas de elite alemães (Thomas et al., 2010) e atletas olímpicos da África do Sul (Derman et al., 2010). Mais uma vez, devemos enfatizar que a amostra de ambos os estudos foi composta por atletas de outras modalidades. A hipótese de que os fatores ambientais envolvidos em diferentes modalidades esportivas

influenciem a presença de rinite e outras doenças alérgicas é reforçada por estudos que mostram elevada prevalência de alergia em nadadores, o que pode ser explicado parcialmente, pelos longos períodos de exposição ao cloro (Bougault et al., 2010; Gelardi et al., 2010). Condição similar parece ocorrer em atletas que praticam modalidades de inverno, ou seja, supõe-se que os longos períodos sob ar frio contribuam para o aparecimento de sintomas de rinite (Dijkstra et al., 2011).

Acreditamos que nos corredores de longa distância, a manutenção de elevadas intensidades de exercício, que ocorre durante os treinamentos e competições, aumente demasiadamente a ventilação, levando a uma respiração predominantemente bucal, o que os tornaria mais vulneráveis ao contato com aeroalérgenos, favorecendo assim o aparecimento de sintomas de rinite.

É importante ressaltar que grande parte das condições alérgicas se sobrepõe, o que torna relevante a análise da presença de sintomas em conjunto, que em nosso estudo pôde ser observada através da utilização do escore determinado para discriminar a presença de sintomas de alergia. Nesse sentido, ao compararmos a presença de sintomas de alergia observada em nossa amostra, verificamos, mais uma vez, uma superioridade em relação aos dois únicos estudos que utilizaram o mesmo questionário em atletas de elite e corredores amadores (Thomas et al., 2010; Robson-Ansley et al., 2012).

5.1.1 Limitações da Fase I

A principal limitação da Fase I do presente estudo foi a utilização de um questionário não específico para avaliar sintomas de asma em atletas. Contudo, este questionário foi utilizado devido à ausência de um instrumento validado para esta

população e à impossibilidade de realizarmos o diagnóstico clínico de todos os atletas. Tendo em vista a dificuldade de avaliar atletas de elite, optamos por atingir uma amostra maior ao invés de incluirmos tais medidas.

5.2 Discussão da Fase II

Os resultados da Fase II mostram que a prevalência de BIE em corredores de longa distância de elite é de 27,5% e que os atletas BIE+ referem mais sintomas de alergia, são mais responsivos à metacolina, apresentam um padrão inflamatório eosinofílico e elevados níveis de FeNO sem diferenças nos níveis basais dos metabólitos 9α , 11β -PGF₂ e LET₄.

5.2.1 Prevalência de BIE

A partir dos dados previamente apresentados pelo COI demonstrando a baixa prevalência de BIE em atletas brasileiros (Fitch et al., 2008), a nossa hipótese inicial era que os atletas brasileiros são sub-diagnosticados. A prevalência de 27,5% observada nos corredores avaliados no presente estudo reforça esta hipótese e está de acordo com a literatura que demonstra uma alta prevalência de BIE em atletas de elite (Karjalainen et al., 2000; Parsons et al., 2007; Anderson et al., 2008; Teixeira et al., 2012).

Desde o primeiro estudo avaliando a prevalência de BIE em atletas de alto rendimento (Anderson et al., 1971), muitos métodos têm sido utilizados para identificá-la. A utilização destes diferentes métodos diagnósticos é um dos motivos responsáveis pela grande variabilidade na prevalência de BIE descrita em atletas e certamente dificulta a comparação dos resultados. Dessa forma, restringiremos nossa comparação a estudos que avaliaram a presença de BIE através do teste de HEV, considerado o “padrão ouro”

para a identificação de BIE nesta população (Anderson et al., 2001). A prevalência de BIE observada nos corredores de longa distância de elite foi inferior aos achados de Pedersen et al. (2008) e Bougault et al. (2010) em nadadores de elite, que verificaram prevalências de 50% e 39%, respectivamente. Uma possível explicação para a maior suscetibilidade de nadadores em relação aos corredores seria exposição ao cloro. Martin et al. (2012) compararam a prevalência de BIE em atletas que praticam modalidades aquáticas e terrestres e demonstraram que o BIE é mais prevalente entre atletas expostos ao cloro (72%) do que entre aqueles que realizam seus treinamentos ao ar livre (39%). Outro aspecto que merece ser destacado é o fato de que a amostra deste estudo incluía atletas com diagnóstico prévio de asma e BIE, o que pode ter superestimado os resultados nos dois grupos avaliados. A inclusão de asmáticos na amostra também pode ter influenciado os achados de Dickinson et al. (2011) que demonstraram uma prevalência de 34% em jogadores de futebol, hóquei no gelo e *lacrosse*¹.

Atletas de inverno também parecem estar mais propensos a apresentar BIE (Rundell et al., 2004), entretanto, uma característica única desta população é que nem todos respondem ao teste de HEV. Esta particularidade foi confirmada por Sue-Chu et al. (2010) que ao submeteram atletas de *biathlon* e esquiadores de *cross-country* à broncoprovocação direta (metacolina) e indireta (teste de HEV), verificaram prevalências de 43% e 9%, respectivamente. Este estudo representou uma importante contribuição nesta área demonstrando que os mecanismos que desencadeiam o BIE em atletas podem ser diferentes de acordo com a modalidade e confirmando a importância de se utilizar um instrumento que atenda às características específicas de cada população.

¹ *Lacrosse* - esporte de equipe de origem americana jogado com uma bola de metal pequena e sólida e um bastão de cabo longo chamado de *crosse* ou taco de *lacrosse*.

Embora a maioria dos estudos tenha sido realizada com nadadores e atletas de inverno, encontramos alguns que avaliaram atletas de outras modalidades. Dickinson et al. (2011) e Parsons et al. (2007) demonstraram uma prevalência de 21% em um subgrupo de corredores e 2,7% em atletas de diversas modalidades. No estudo de Dickinson et al. (2011) não foram apresentados dados referentes ao treinamento dos atletas, o que nos impossibilita qualquer comparação. Já a baixa prevalência verificada por Parsons et al. (2007) pode ser atribuída ao fato dos atletas avaliados serem amadores, que ao contrário dos corredores de elite do presente estudo, são submetidos a um volume inferior de treinamento. Outro aspecto que possivelmente influenciou os resultados foi a inclusão de atletas de diferentes modalidades esportivas que não têm como característica a alta ventilação.

5.2.2 A celularidade no escarro induzido e a inflamação das vias aéreas em atletas de elite

O papel da inflamação na patogênese do BIE em atletas ainda é controverso e tem sido investigado, especialmente, em nadadores e atletas de inverno. No presente estudo, realizado com corredores de longa distância de elite, observamos que os atletas BIE+ apresentaram maior contagem de eosinófilos no escarro e níveis mais elevados de FeNO, além de relatarem sintomas de alergia e serem mais hiperresponsivos à metacolina, quando comparados com os atletas BIE-. Os nossos resultados encontram subsídio no estudo de Vèrges et al. (2005) que avaliaram atletas de *endurance* (triatletas e esquiadores) e também observaram um predomínio eosinofílico e elevados níveis de FeNO nos atletas BIE+. Apesar dos atletas estudados por Vèrges et al. (2005) serem de esportes diferentes, o padrão inflamatório foi muito similar sugerindo que talvez não

apenas o tipo de esporte e ambiente, mas também o tempo que os atletas permanecem mantendo altas ventilações contribua para o padrão inflamatório observado. Neste sentido, Helenius et al. (2002) acompanharam nadadores de elite por um período de cinco anos e verificaram que aqueles que encerravam a carreira esportiva apresentavam uma redução no número eosinófilos quando comparados com aqueles que continuavam a nadar. Em vista disso, parece que a manutenção do alto volume de treinamento aeróbio, independente do ambiente, tem um papel importante na eosinofilia das vias aéreas, no entanto, o mecanismo pelo qual isto ocorre permanece pouco compreendido.

Para verificar se o padrão inflamatório estava associado ao tipo de ambiente em que os atletas treinam e competem, Martin et al. (2012) avaliaram atletas que treinavam em piscinas cobertas (nadadores, jogadores de pólo aquático e triatletas) e compararam com remadores, ciclistas e jogadores de futebol. Os resultados mostraram que, ao contrário do que se esperava, não houve diferença nos níveis de FeNO e também na porcentagem de eosinófilos e neutrófilos no escarro induzido. Por outro lado, observou-se que o grupo de atletas que treinava em ambiente “aquático” referia mais sintomas respiratórios que o grupo “terrestre”. Neste mesmo estudo, quando os atletas foram divididos de acordo com a presença ou não de BIE, independente da modalidade esportiva, observou-se um predomínio de eosinófilos e maiores níveis de FeNO nos atletas BIE+. Estes resultados corroboram nossos achados e contrapõem-se à hipótese de Bonsignore et al. (2003), que sugere que atletas de *endurance* apresentam uma inflamação brônquica com predomínio neutrofílico.

No presente estudo, o predomínio eosinofílico (porcentagem de eosinófilos >3%) (Green et al., 2002) apresentado pelos atletas BIE+ não pôde ser explicado pelos sintomas de alergia, volume de treinamento, hiperresponvidade brônquica à metacolina e níveis de

FeNO, uma vez que não houve qualquer associação entre estas variáveis. Entretanto, embora a presença de sintomas de alergia não tenha sido correlacionada com a eosinofilia apresentada pelos atletas BIE+, acreditamos que o fato destes atletas correrem uma média de 180 quilômetros por semana mantendo elevadas ventilações com uma respiração predominantemente bucal, pode torná-los mais expostos ao contato com aeroalérgenos.

No presente estudo, o predomínio eosinofílico e os elevados níveis de FeNO observados nos atletas BIE+ associados à presença de sintomas de alergia sugere que estes atletas apresentem um perfil inflamatório similar ao encontrado em atletas com asma atópica. Portanto, embora nossos atletas tenham escore do ISAAC <5 indicando a ausência de sintomas de asma, não podemos excluir esta hipótese visto que não houve diagnóstico médico e que este questionário não foi previamente validado em atletas.

5.2.3 Mediadores inflamatórios na urina

O presente estudo mostrou não haver diferença entre os níveis basais de LTE_4 e de $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$ entre os corredores de longa distância de elite com e sem BIE. Estes achados são subsidiados por estudos prévios realizados com pacientes e atletas asmáticos (Misso et al., 2004; Martin et al., 2012; Parsons et al., 2012).

De acordo com a literatura, indivíduos com asma apresentam elevados níveis urinários de $9\alpha, 11\beta\text{-PGF}_2$ após testes de provocação indiretos como o teste de HEV, sugerindo a ativação dos mastócitos (Brannan et al., 2003; Dahlén; Kumlin, 2004). No presente estudo, ao contrário do esperado e do que tem sido descrito em asmáticos, não houve diferença nos níveis urinários de $9\alpha, 11\beta\text{-PGF}_2$ antes e após o teste de HEV tanto nos atletas BIE+ quanto BIE-. É possível que o estímulo, no caso, a hiperventilação

voluntária de ar seco por 6 minutos, não tenha sido suficiente para ativar estes mediadores em atletas sem histórico de asma.

Os leucotrienos são mediadores inflamatórios da família dos eicosanóides, derivados dos fosfolípidos da membrana celular pela ação das ciclo-oxigenases ou lipoxigenases do ácido araquidônico. Além de serem potentes broncoconstritores, estão envolvidos na inflamação da asma e da rinite alérgica (Hallstrand et al., 2000). O metabólito primário do leucotrieno na urina é o LTE_4 que ao contrário do metabólito 9α , 11β -PGF₂, nem sempre está aumentado após o BIE em asmáticos (Smith et al., 1991; Taylor et al., 1992; O'Sullivan et al., 1998). No presente estudo, os níveis de LTE_4 antes e após o teste de HEV foram similares nos atletas BIE+ e diminuíram nos atletas BIE-. Embora esperássemos que os atletas BIE+ apresentassem um aumento nos níveis deste metabólito após o teste de HEV, consideramos improvável que tenhamos perdido o pico de sua liberação visto que mensuramos o LTE_4 , produto final que é bastante estável. Além disto, a coleta foi feita 60 minutos após o teste de HEV, que segundo a literatura representa o pico de liberação de LTE_4 (Drazen et al., 1992). Assim, nos parece mais provável o fato de a produção de leucotrienos não ter sido elevada a ponto de alterar a concentração urinária de LTE_4 , sugerindo, que o metabolismo e a liberação destes mediadores em atletas não asmáticos sejam diferentes do que ocorre em asmáticos (Hallstrand et al., 2013).

5.2.4 Limitações da Fase II

A Fase II do presente estudo apresentou algumas limitações. Primeiramente, não podemos assegurar que todos os atletas encontravam-se no mesmo período de treinamento no momento das avaliações. Este controle seria inviável, devido ao extenso

calendário de competições nacionais e internacionais. Por outro lado, não encontramos na literatura nenhum estudo que tenha controlado tais variáveis. Além disso, observamos que a experiência dos atletas em corridas de longa distância, o volume de treinamento e o desempenho eram homogêneos. Outra limitação a ser considerada é o fato de a presença de sintomas de asma ter sido baseada no resultado de um questionário que, embora seja validado, não substitui o diagnóstico clínico, que não pôde ser realizado em nosso estudo devido à dificuldade de encontrarmos um médico para esta atividade.

Atualmente, diversos recursos são empregados visando a melhora do rendimento esportivo de atletas de elite, entretanto, pouca atenção tem sido dada em relação às desordens respiratórias e alérgicas nesta população. Este foi o primeiro estudo nacional a verificar sintomas de asma, alergia e BIE em corredores de longa distância. Neste sentido, acreditamos que os resultados e conhecimentos decorrentes do presente estudo são relevantes e servirão como subsídio para futuras investigações nesta área de pesquisa.

A partir dos resultados deste estudo concluímos que corredores de longa distância apresentam alta prevalência de sintomas de alergia e broncoespasmo induzido pelo exercício. Os atletas com broncoespasmo induzido pelo exercício referem mais sintomas de alergia, são mais hiperresponsivos à metacolina, apresentam um padrão de inflamação eosinofílica nas vias aéreas, além de elevados níveis de FeNO, no entanto, sem diferenças nos níveis basais dos metabólitos do mastócito.

Anexo I

Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº..... APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº..... APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Prevalência dos sintomas de asma e alergia e avaliação dos mecanismos envolvidos no broncoespasmo induzido pelo exercício em corredores de longa distância”

2. PESQUISADOR: Renata Nakata Teixeira

CARGO/FUNÇÃO: Aluna de Pós Graduação. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 004011-G/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Experimental

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 36 meses

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA OS ATLETAS PARTICIPANTES

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO

1. Justificativa e objetivos da pesquisa: Recentemente, estudos têm mostrado um aumento no número de atletas apresentando alterações respiratórias, especialmente, entre os que praticam modalidades de longa duração. Assim, o objetivo do nosso estudo é verificar com que frequência ocorrem alterações respiratórias em corredores de longa distância.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Este estudo será realizado em apenas um dia, em que você responderá a algumas perguntas sobre sintomas de asma e alergia.

3. Para procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

a) Questionários: Você responderá a 33 perguntas, sendo 8 sobre sintomas de asma e 25 sobre doenças alérgicas.

4. Desconfortos e riscos esperados

Nenhum

5. Benefícios que poderão ser obtidos

Melhora nos procedimentos médicos voltados à saúde do atleta.

6. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não se aplica

7. Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. **Celso Ricardo Fernandes de Carvalho** que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº155, Prédio dos Ambulatórios, 4º andar, Bloco 6, Secretaria do Serviço de Clínica Geral. Telefone(s) (11) 3069-7691 ou (11) 98415-3234. Você também pode esclarecer dúvidas com a Pesquisadora **Renata Nakata Teixeira** que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº155, Prédio dos Ambulatórios, 4º andar,

Bloco 6, Secretaria do Serviço de Clínica Geral. Telefone(s) (11) 3069-7691 ou 99333 8104. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8. Nós lhe asseguramos liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9. Nós lhe asseguramos o direito de confidencialidade, ou seja, as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

10. Nós lhe asseguramos o direito de mantê-lo atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Durante a participação neste estudo, nós custearemos os suas despesas com o transporte (ônibus e/ou metro) ida e volta para o Hospital das Clínicas nos dias das avaliações. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. A nossa pesquisa não tem reserva financeira para assegurar qualquer compensação financeira caso a pesquisa case algum mal a sua saúde, porém é muito pouco provável que isto aconteça.

12. Nós nos comprometemos a utilizar os seus dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Prevalência dos sintomas de asma e alergia e avaliação dos mecanismos envolvidos no broncoespasmo induzido pelo exercício em corredores de longa distância”.

Eu discuti com os Drs. **Celso Ricardo Fernandes de Carvalho e Renata Nakata Teixeira** sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos,

as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha*

Data ____/____/____

* Nos casos de participantes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº..... SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº..... APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº..... APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:

CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Prevalência dos sintomas de asma e alergia e avaliação dos mecanismos envolvidos no broncoespasmo induzido pelo exercício em corredores de longa distância”

2. PESQUISADOR: Renata Nakata Teixeira

CARGO/FUNÇÃO: Aluna de Pós Graduação. **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº:** 004011-G/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Experimental

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA

RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO x

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 36 meses

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA OS ATLETAS PARTICIPANTES

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO

1. Justificativa e objetivos da pesquisa: Recentemente, estudos têm mostrado um aumento no número de atletas apresentando alterações respiratórias. Isto tem sido observado especialmente entre os que praticam modalidades de longa duração, como por exemplo, maratonistas. Ainda não se sabe ao certo o porquê estas alterações ocorrem, no entanto, quando devidamente orientados e tratados, atletas apresentam melhora no rendimento esportivo. Assim, o objetivo do nosso estudo é investigar algumas causas destas alterações em corredores de longa distância.
2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Você deverá comparecer quatro vezes ao laboratório para realizar alguns testes que serão explicados a seguir. Estes dias serão escolhidos de acordo com a sua disponibilidade.
3. Para procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:
 - a) Determinação do consumo máximo de oxigênio: Também conhecido como teste máximo de esforço, será realizado em esteira rolante. Faremos uma sessão de adaptação, caso você nunca tenha corrido em esteira. A intensidade será baixa no início e aumentará de acordo com as suas possibilidades, até que você alcance o esforço máximo. Durante o teste você terá o nariz tapado e respirará pela boca. O teste poderá ser encerrado a qualquer momento, caso o médico julgue necessário, ou você não se sinta bem.
 - b) Função pulmonar: É um teste simples em que você irá respirar através de um tubo conectado a um computador. Será registrada a quantidade de ar que entra e sai do seu pulmão. Neste teste, você deverá encher o peito de ar e soprar bem forte em um aparelho.
 - c) Medição da inflamação do pulmão: nós avaliaremos isto através de 3 testes. Nos dois primeiros, você deverá somente soprar num aparelho. No terceiro, nós faremos uma inalação durante 15 minutos com uma mistura de água e sal e

depois pediremos que você tente cuspir num recipiente, para que possamos analisar as células contidas no seu escarro e analisar se você tem inflamação no pulmão.

- d) Simulação da respiração que você realiza quando está competindo ou treinando forte: Depois de medirmos sua capacidade pulmonar, você deverá manter uma respiração rápida por aproximadamente 6 minutos. Será uma respiração parecida com a de uma competição. Logo após estes 6 minutos, vamos verificar mais uma vez, a sua capacidade pulmonar, soprando bem forte no aparelho.
- e) Exame de urina: O exame de urina é simples e indolor e será realizado para verificarmos a presença de células inflamatórias. Você deverá colher uma pequena quantidade de urina num pote plástico. Para resultados mais precisos, vamos pedir que você colha a urina no laboratório.
- f) Teste de provocação do pulmão com uma substância chamada metacolina. Neste teste iremos verificar se você tem um aumento na reatividade no pulmão. Para isso, você realizará inalações com uma substância que será rapidamente eliminada pelo organismo. Você ficará em observação durante algumas horas para verificarmos a ocorrência de qualquer reação.

4. Desconfortos e riscos esperados

Existe a possibilidade de ocorrerem desconfortos durante a realização dos testes, por isso, teremos a disposição equipamentos de emergência e pessoas treinadas para lidar com as situações incomuns que possam surgir. Durante e após a realização do teste que simula uma respiração durante grande esforço, você poderá sentir a garganta seca e vontade de tossir. Você também poderá sentir algum desconforto no teste de provocação do pulmão, no entanto, um médico estará presente durante todo o teste para garantir sua segurança.

5. Benefícios que poderão ser obtidos

Os testes que você realizará são importantes para detectar a presença de anormalidades respiratórias. Você receberá informações importantes sobre a presença ou não de tais anormalidades e que procedimentos adotar. Assim, seus treinamentos e competições serão realizados com mais eficiência e segurança. Além disso, outros atletas poderão ser beneficiados.

6. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não se aplica

7. Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. **Celso Ricardo Fernandes de Carvalho** que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº155, Prédio dos Ambulatórios, 4º andar, Bloco 6, Secretaria do Serviço de Clínica Geral. Telefone(s) (11) 3069-7691 ou (11) 98415-3234. Você também pode esclarecer dúvidas com a Pesquisadora **Renata Nakata Teixeira** que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, nº155, Prédio dos Ambulatórios, 4º andar, Bloco 6, Secretaria do Serviço de Clínica Geral. Telefone(s) (11) 3069-7691 ou 99333 8104. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8. Nós lhe asseguramos liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

9. Nós lhe asseguramos o direito de confidencialidade, ou seja, as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

10. Nós lhe asseguramos o direito de mantê-lo atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Durante a participação neste estudo, nós custearemos os suas despesas com o transporte (ônibus e/ou metro) ida e volta para o Hospital das Clínicas nos dias das avaliações. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. A nossa pesquisa não tem reserva financeira para assegurar qualquer compensação financeira caso a pesquisa case algum mal a sua saúde, porém é muito pouco provável que isto aconteça.

12. Nós nos comprometemos a utilizar os seus dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Prevalência dos sintomas de asma e alergia e avaliação dos mecanismos envolvidos no broncoespasmo induzido pelo exercício em corredores de longa distância”

Eu discuti com os Drs. **Celso Ricardo Fernandes de Carvalho e Renata Nakata Teixeira** sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha*

Data ____/____/____

* Nos casos de participantes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

Anexo II**Questionário ISAAC – MÓDULO ASMA**

- 1) Alguma vez na vida, você teve sibilos (chiado no peito)?**
☐ Sim ☐ Não
Se você respondeu não, passe para a questão número 6.
- 2) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)?**
☐ Sim ☐ Não
- 3) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?**
☐ nenhuma crise
☐ 1 a 3 crises
☐ 4 a 12 crises
☐ mais de 12 crises
- 4) Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?**
☐ Nunca acordou com chiado
☐ Menos de 1 noite por semana
☐ Uma ou mais noites por semana
- 5) Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?**
☐ Sim ☐ Não
- 6) Alguma vez na vida você teve asma?**
☐ Sim ☐ Não
- 7) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?**
☐ Sim ☐ Não
- 8) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?**
☐ Sim ☐ Não

Anexo III

Questionário AQUA[®]

Questionário de Alergia para Atletas

As doenças alérgicas (asma brônquica; rinite; conjuntivite; eczema, urticaria e dermatite; reações alérgicas e anafiláticas a medicamentos, alimentos e venenos de insectos; etc.) representam uma epidemia do terceiro milénio pelo seu aumento, particularmente em países industrializados. A elevada prevalência destas doenças (25-40% da população tem levado a acções específicas da Organização Mundial de Saúde (OMS) dirigidas ao seu diagnóstico e prevenção (www.ginasthma.com; www.whiar.com; www.goldcopd.com).

Esta avaliação faz parte de um projecto internacional envolvendo 24 Centros Europeus de Excelência em doenças alérgicas (www.ga2len.net), que com o apoio da Comunidade Europeia a prevenção e tratamento da alergia.

Estudos realizados em várias delegações Olímpicas nacionais têm mostrado que as doenças alérgicas são também muito frequentes em atleta de elite, com uma prevalência de asma ainda mais elevada do que a registada na população em geral. Além disso, as doenças alérgicas associam-se muitas vezes com infecções, particularmente do tracto respiratório superior.

Apesar das doenças alérgicas não impedirem a excelência no desporto, a falta de um diagnóstico pode influenciar a qualidade do desempenho competitivo.

Adicionalmente, o tratamento das doenças alérgicas em atletas deve basear-se em medicamentos seguros que não afectam o rendimento (sem efeitos laterais no sistema cardiovascular e nervoso, etc.) e que são permitidos pelos actuais regulamentos anti-dopagem (www.wada-ama.org).

Este inquérito faz parte de um projecto internacional envolvendo 24 Centros Europeus de Excelência em doenças alérgicas (www.ga2len.net), que, com o suporte da Comunidade Europeia, tem por objectivo a prevenção e tratamento da alergia.

Participar neste inquérito é certamente um auxílio para a saúde dos atletas, responde às necessidades de privacidade e não influencia qualquer decisão sobre a aptidão para a actividade desportiva.

NOME PRÓPRIO: APELIDO:
 LOCAL DE NASCIMENTO: DATA DE NASCIMENTO:
 CIDADE DE RESIDÊNCIA: TELEFONE:

PESO: ALTURA:
ESPORTE: EQUIPE:

1) Quantas vezes treina por semana?

- ☐ Até 3 vezes (treinos)
- ☐ Mais de 3 vezes (treinos)

2) Cada sessão de treino dura geralmente:

- ☐ 1-2 horas
- ☐ 2-3 horas
- ☐ Mais de 3 horas

3) Treina sobretudo:

- ☐ *outdoor* (ao ar livre)
- ☐ *indoor* (locais cobertos)

4) Já algum médico lhe diagnosticou alguma doença alérgica?

- ☐ Não
- ☐ Sim

Se sim, quais?

- ☐ Asma
- ☐ Rinite
- ☐ Conjuntivite
- ☐ Urticária
- ☐ Eczema
- ☐ Alergia a medicamentos
- ☐ Alergia a alimentos
- ☐ Alergia a insetos (abelha, vespas)
- ☐ Anafilaxia

5) Suspeita sofrer de alguma alergia, independentemente de algum diagnóstico médico ?

- ☐ Não
- ☐ Sim

6) Já alguma vez usou medicamentos anti-alérgicos (antihistamínicos, corticosteróides tópicos, “vacinas de alergia”)?

- ☐ Não
- ☐ Sim

7) Há algum indivíduo com alergia na sua família?

- ☐ Não
- ☐ Sim, mãe e pai
- ☐ Sim, mãe ou pai
- ☐ Sim, outros familiares

8) Tem frequentemente olhos vermelhos com lacrimejo e comichão

☐ Não

☐ Sim

9) Espirra com frequência, com nariz a pingar e com comichão (sem ser nas constipações)?

☐ Não

☐ Sim

10) Já alguma vez sentiu aperto no peito e/ou pieira (“chiadeira”)?

☐ Não

☐ Sim

11) Já alguma vez teve erupções da pele com comichão?

☐ Não

☐ Sim

12) Já alguma vez teve reacções alérgicas graves ou anafiláticas?

☐ Não

☐ Sim

13) Já alguma vez teve falta de ar, tosse e/ou comichão na garganta após o exercício?

☐ Não

☐ Sim

Se sim, tem mais dificuldades:

☐ No início da sessão de treino

☐ No final da sessão de treino

☐ Durante toda a sessão de treino

14) Se sofreu de alguma das situações acima, os sintomas ocorreram:

☐ sobretudo ao ar livre (*outdoor*)

☐ sobretudo em locais fechados (*indoor*)

☐ sobretudo na primavera

☐ sobretudo em situações de frio e humidade

☐ independentemente das condições do ambiente

15) Já alguma vez teve reacções alérgicas a alimentos?

☐ Não

☐ Sim

Se sim, lembra-se a que alimento?

16) Já alguma vez teve reacções alérgicas a medicamentos?

☐ Não

☐ Sim

Se sim, lembra-se a que medicamento?

17) Sabe que alguns medicamentos para as doenças alérgicas e respiratórias são proibidos ou são restringidos pela Agência Mundial Anti-Dopagem (AMAD)?

☐ Não

☐ Sim

Se sim, indique que substâncias pensa que estão incluídas nessa categoria:

☐ Anti-histamínicos

☐ Broncodilatadores

☐ Vasoconstrictores

☐ Corticosteróides tópicos (inaladores pressurizados ou em pó)

☐ Preparações Dermatológicas com corticosteróides

☐ Corticosteróides injectados ou orais.

18) Tem receio que os medicamentos anti-alérgicos e/ou para doenças respiratórias possam piorar o seu rendimento ou infringir os regulamentos anti-dopagem?

☐ Não

☐ Sim

19) Usa alguns suplementos alimentares (vitaminas, amino ácidos, creatina)?

☐ Não

☐ Ocasionalmente

☐ Regularmente

20) Fuma?

☐ Não

☐ Sim

Se sim, quantos cigarros por dia?

☐ menos de 5

☐ 5-20

☐ mais de 20

21) Utilizou no último ano os seguintes medicamentos e quantas vezes?

Medicamento	Nunca	1-3 x	3-5 x	5-10 x	Mais do que 10 x
Antibióticos					
Antiinflamatórios					
Medicamentos para a dor					
Medicamentos para a febre					
Outros					

22) Utilizou algum medicamento durante a última semana?

☐ Não

☐ Sim

Se sim, qual?

23) Sofre frequentemente de infecções respiratórias (faringite, bronquite, constipações) ou febre?

☐ Não

☐ Sim

Se sim, estas infecções são mais frequentes durante períodos de treino intensivo?

☐ Não

☐ Sim

24) Sofre de herpes labial recorrente?

☐ Nunca

☐ 1-3 vezes por ano

☐ Mais de 3 vezes por ano

25) Quantas vezes, no último ano, não pode treinar devido a infecções?

☐ Nunca

☐ 1-3 vezes

☐ Mais do que 3 vez

Anexo IV**Questionário sobre treinamento**

- 1) Há quanto tempo pratica corridas de longa distância (>10km)?
- 2) Durante o treinamento para a maratona, quantas vezes você corre por semana?
- 3) Durante o treinamento para a maratona, quantos km você corre por semana?
- 4) Quantas meia maratonas você já correu? Qual seu melhor tempo?
- 5) Quantas maratonas você já correu? Qual seu melhor tempo?

Alaranta A, Alaranta H, Palmu P, Alha P, Pietilä K, Heliövaara M, Helenius I. Asthma medication in Finnish olympic athletes: no signs of inhaled beta2-agonist overuse. *Med Sci Sports Exerc.* 2004 Jun; 36(6):919-24.

American College of Sports Medicine – ACMS. Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição. 6ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.

American Toracic Society. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999. *Am J Resp Crit Care Med.* 2000 Jan; 161(1):309-29.

Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax.* 1971 Jul; 26(4):396-401.

Anderson SD, Daviskas E, Schoeffel RE, Unger SF. Prevention of severe exercise-induced asthma with hot humid air. *Lancet.* 1979 Sep; 22(2):629.

Anderson SD. Exercise-induced asthma. The state of the art. *Chest.* 1985 May; 87(5):191S.

Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *J Allergy Clinl Immun.* 2000 Sep; 106(3):453-9.

Anderson SD Argyros GJ, Magnussen H, Holzer K. Provocation by eucapnic voluntary hyperpnoea to identify exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med.* 2001 Oct; 35(5):344-7.

Anderson SD e Kippelen P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005 Mar; 5(2):116-22.

Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug; 122(2):225-35.

Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced Sputum Cell Counts in Healthy Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb; 161(2):475-8.

Belda J, Ricart S, Casan P, Giner J, Bellido-Casado J, Torrejon M, Margarit G, Drobnic F. Airway inflammation in the elite athlete and type of sport. *Br J Sports Med*. 2008 Apr; 42(4): 244-8.

Bonini M, Braido F, Baiardini I, Del Giacco S, Gramiccioni C, Manara M, Tagliapietra G, Scardigno A, Sargentini V, Brozzi M, Rasi G, Bonini S. AQUA: Allergy Questionnaire for Athletes. Development and validation. *Med Sci Sports Exer*. 2009 May; 41(5):1034-41.

Bonini M. Relevance of allergy testing in the screening of athletes. *Intern Emerg Med*. 2013 Jun; 8(4):363-4.

Bonsignore MR, Morici G, Vignola AM, et al. Increased airway inflammatory cells in endurance athletes: what do they mean? *Clin Exp Allergy*. 2003 Jan; 33(1):14-21.

Bougault V, Turmel J, St-Laurent J, et al. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur Respir J*. 2009 Apr; 33(4):740-6.

Bougault V, Turmel J, St-Laurent J, Bertrand M, Boulet LP. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur Respir J*. 2010 Apr; 33(4):740-6.

Bougault V, Boulet LP. Airway dysfunction in swimmers. *Br J Sports Med*. 2012 May; 46(6):402-6.

Boulet LP, Turcotte H, Langdeau JB, Bernier MC. Lower airway inflammatory responses to high-intensity training in athletes. *Clin Invest Med*. 2005 Feb; 28(1):15-22.

Boyce JA: Mast cells beyond IgE. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jan; 111(1):24-32.

Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, Chew N, Kumlin M. Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation. *Eur Respir J*. 2003 Sep; 22(3):491-6.

Carlsen KH. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in elite athletes. *Eur Respir J*. 2009 Apr; 33(4):713-4.

Chen WY, Horton DJ. Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration*. 1977; 34(6):305-13.

Cocker J, Mason HJ, Warren ND, Cotton RJ. Creatinine adjustment of biological monitoring results. *Occup Med*. 2011 Aug; 61(5):349-53.

Dahlén SE, Kumlin M. Monitoring mast cell activation by prostaglandin D2 in vivo. *Thorax*. 2004 Jun; 59(6):453-5.

Derman EW, Hawarden Di, Schwellnus MP. Allergic rhinoconjunctivitis in athletes: mechanisms of impaired performance and implications for management. *Curr Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun; 23(2):59-62.

Dickinson J, McConnell A, Whyte G. Diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction: eucapnic voluntary hyperpnoea challenges identify previously undiagnosed elite athletes with exercise induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med*. 2011 Nov; 45(14):1126-31.

Dijkstra HP, Robson-Ansley P. The prevalence and current opinion of treatment of allergic rhinitis in elite athletes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011 Apr; 11(2):103-8.

Drazen JM, O'Brien J, Sparrow D, Weiss ST, Martins MA, Israel E, Fanta CH. Recovery of leukotriene E4 from the urine of patients with airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jul; 146(1):104-8.

Fiks YN, Santos LCA, Antunes T, Gonçalves RC, Carvalho CRF, Carvalho CRR. Incidence of asthma symptoms and decreased pulmonary function in young amateur swimmers. *J Bras Pneumol*. 2009 Mar; 35(6):206-12.

Fitch KD. Exercise-induced asthma and competitive athletics. *Pediatrics*. 1975 Nov; 56(5):942-3.

Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet LP, Hancox RJ, McKenzie DC, Backer V, Rundell KW, Alonso JM, Kippelen P, Cummiskey JM, Garnier A, Ljungqvist A. Asthma and the elite athlete: Summary of the International Olympic Committee's Consensus Conference, Lausanne. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug; 122(2):254-60.

Fitch KD. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes. *Br J Sports Med*. 2012 May; 46(6):413-16.

Gelardi M, Ventura MT, Fiorella R, Fiorella ML, Russo C, Candreva T, Carretta A, Passalacqua G. Allergic and non-allergic rhinitis in swimmers: clinical and cytological aspects. *Br J Sports Med*. 2010 Jan; 46(1): 54-8.

Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J*. 2000 Nov; 16(5):1008-15.

Godfrey S, Fitch KD. Exercise-induced bronchoconstriction: celebrating 50 years. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 Aug; 33(3):283-97.

Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov; 360(9347):1715-21.

Hallstrand TS, Henderson WR, Jr.: An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2000 Feb; 10(1):60-6.

Hallstrand TS, Kippelen P, Larsson J, Bougault V, van Leeuwen JC, Driessen JM, Brannan JD. Where to from here for exercise-induced bronchoconstriction: the unanswered questions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 Aug; 33(3):423-42.

Heck H, Mader A, Hess G, Mücke S, Müller R, Hollmann W. Justification of the 4-mmol/l lactate threshold. *Int J Sports Med*. 1985 Jun; 6(3):117-30.

Hellenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Occurrence of exercise induced bronchoesasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *Br J Sports Med*. 1998 Jun; 32(2):25-9.

Helenius I, Haahtela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Sep; 106(3):444-52.

Helenius I, Ryttilä P, Sarna S, Lumme A, Helenius M, Remes V, Haahtela T. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and asthma: a 5-year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jun; 109(6):962-8.

International Olympic Committee- IOC: Beta2-adrenoceptor agonists and Olympic Games in Beijing. http://multimedia.olympic.org/pdf/en_report_1302.pdf. Acesso em 05/02/14.

Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Björner L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jun; 161(6):2086-91.

Kippelen P, Larsson J, Anderson SD, Brannan JD, Dahlén B, Dahlén SE. Effect of sodium cromoglycate on mast cell mediators during hyperpnea in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 Oct; 42(10):1853-60.

Kippelen P, Fitch KD, Anderson SD, Bougault V, Boulet LP, Rundell KW, Sue-Chu M, McKenzie DC. Respiratory health of elite athletes - preventing airway injury: a critical review. *Br J Sports Med.* 2012 Jun; 46(7):471-6.

Legaz-Arrese A, Munguía-Izquierdo D, Carranza-García LE, Reverter-Masía J, Torres-Dávila CG, Medina-Rodríguez RE. The validity of incremental exercise testing in discriminating of physiological profiles in elite runners. *Acta Physiol Hung.* 2011 Jun; 98(2):147-56.

Li J, Lu Y, Huang K, Wang C, Lu C, Zhang C, Zhong N. Chinese response to allergy and asthma in Olympic athletes. *Allergy.* 2008 Aug; 63(8):962-8.

Lumme A, Haahtela T, Ounap J, Ryttilä P, Obase Y, Helenius M, Remes V, Helenius I. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma in elite ice hockey players. *Eur Respir J.* 2003 Jun; 22(1):113-7.

Maiçãra EF, Algranti E, Stelmach R, Ribeiro M, Nunes MPT, Mendonça EMC, Bussacos MA. Determinação de escore e nota de corte do módulo de asma do International Study of Asthma and Allergies in Childhood para discriminação de adultos asmáticos em estudos epidemiológicos. *J Bras Pneumol.* 2005 Nov; 31(6):477-85.

Martin N, Lindley M, Haradon B, Monteiro W, Pavord I. Airways dysfunction and inflammation in pool and non-pool based elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2012 Aug; 44(8):1433-9.

McFadden ER. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet.* 1990 Apr; 1(4):880-3.

McFadden ER, Lenner KA, Strohl KP. Post exertional airway rewarming and thermally induced asthma. *J Clin Invest.* 1986 Jul; 78(1):18-25.

Misso L, Aggarwal S, Phelps S, Beard R, Thompson PJ. Urinary leukotriene E4 and 9 alpha, 11 beta-prostaglandin F concentrations in mild, moderate and severe asthma, and in healthy subjects. *Clin Exp Allergy.* 2004 Apr; 34(4):624-31.

Moreira A, Delgado L, Palmares C, et al. Competitive swimmers with allergic asthma show a mixed type of airway inflammation. *Eur Respir J.* 2008 May; 31(5): 1139-41.

O'Sullivan S, Roquet A, Dahlén B, Dahlén S, Kumlin M. Urinary excretion of inflammatory mediators during allergen-induced early and late phase asthmatic reactions. *Clin Exp Allergy.* 1998 Nov; 28(11):1332-9.

Parsons JP, Mastronarde JG. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *Chest.* 2005 Dec; 128(6):3966-74.

Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarjoura D, Wadley G, Mastronarde JG. Prevalence of exercise induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Sep; 39(9):1487-92.

Parsons JP, Cosmar D, Phillips G, Kaeding C, Best TM, Mastronarde JG. Screening for exercise-induced bronchoconstriction in college athletes. *J Asthma.* 2012 Mar; 49(2):153-7.

Pedersen L, Thomas K.L, Peter JB, Sergei AK, Vibeke B. Airway responsiveness and inflammation in adolescent elite swimmers. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Aug; 122(2):322-7.

Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em brasileiros adultos de raça branca. *J bras pneumol.* 2007 July; 33(4):397-406.

Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Hargreave FE, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices in induced sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. *Eur Respir J*. 1996 Jun; 9(6):1174-80.

Popov TA, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, Hargreave FE. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J*. 1995 Apr; 8(4):559-65.

Price OJ, Ansley L, Menzies-Gow A, Cullinan P, Hull JH. Airway dysfunction in elite athletes - an occupational lung disease? *Allergy*. 2013 Nov; 68(11):1343-52.

Robson-Ansley P, Howatson G, Talent J, Micheson k, Walshe I, Toms C, Du Toit G, Smith M, Ansley L. Prevalence of allergy and upper respiratory tract symptoms in runners of London Marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Jun; 44(6):999-1004.

Rundell KW, Wilber RL, Szmedra L, Jenkinson DM, Mayers LB, Im J. Exercise-induced asthma screening of elite athletes: field versus laboratory exercise challenge. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Feb; 32(2):309-16.

Rundell KW, Spiering BA, Evans TM, Baumann JM. Baseline lung function, exercise-induced bronchoconstriction, and asthma-like symptoms in elite women ice hockey players. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Mar; 36(3):405-10.

Silvestri M, Crimi E, Oliva S, Senarega D, Tosca MA, Rossi GA, Brusasco V. Pulmonary function and airway responsiveness in young competitive swimmers *Pediatr Pulmonol*. 2013 Jan; 48(1):74-80.

Smith CM, Christie PE, Hawksworth RJ, Thien F, Lee TH. Urinary leukotriene E4 levels after allergen and exercise challenge in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991 Dec; 144(6): 1411-13.

Stensrud T, Berntsen S, Carlsen KH. Humidity influences exercise capacity in subjects with exercise-induced bronchoconstriction (EIB). *Respir Med*. 2006 Sep; 100(9):1633-41.

Storms WW. Exercise-induced bronchospasm. *Curr Sports Med Rep*. 2009 Mar; 8(2):45-6.

Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH, Deal EC, Jaeger JJ, Stearns D. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest*. 1978 Feb; 61(2):433-40.

Sue-Chu, M. et al. Placebo-controlled study of inhaled budesonide on indices of airway inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial biopsies in cross-country skiers. *Respiration*. 2000; 67(4):417-25.

Sue-Chu M, Brannan J, Anderson SD, Chew N, Bjermer L. Airway hyperresponsiveness to methacholine, adenosine 5-monophosphate, mannitol, eucapnic voluntary hyperpnoea and field exercise challenge in elite cross-country skiers. *Br J Sports Med*. 2010 Sep; 44(11):827-32.

Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport*. 1980 Mar; 51(1):234-48.

Taylor IK, Wellings R, Taylor GW, Fuller RW. Urinary leukotriene E4 excretion in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1992 Aug; 73(2): 743-8.

Teixeira RN, Teixeira LR, Costa LAR, Martins MA, Mickleborough TD, Carvalho CR. Exercise-induced bronchoconstriction in Brazilian elite runners. *J Bras Pneumol*. 2012 May; 38(3):292-8.

Thomas S, Wolfarth B, Wittmer C, Nowak D, Radon K; GA2LEN-Olympic study-Team. Self-reported asthma and allergies in top athletes compared to the general population

- results of the German part of the GA2LEN-Olympic study 2008. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010 Nov; 30(1):31.

Vèrges S, Devovassoux G, Flore P, Rossini E, Fior-Gozlan M, Wuyam B. Bronchial hyperresponsiveness, airway inflammation, and airflow limitation in endurance athletes. *Chest.* 2005 Jun; 127(6):1935-41.

Weiler JM, Bonini S, Coifman R, Craig T, Randolph M, Storms W et al. Work Group Report American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Work Group Report: exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jun; 119(6):1349-58.

World Anti-Doping Agency (WADA). Asthma medical information to support the decisions of TUECs. [http://www.wada-ama.org/Documents/Science Medicine/Medical](http://www.wada-ama.org/Documents/Science%20Medicine/Medical). Acesso em 18/02/14.