

ETIOPATOGENIA DA ASMA INDUZIDA POR EXERCÍCIO ¹

(Pathogenesis of exercise-induced asthma)

Sérgio Paulo dos Santos Pinto ²

Alfred Lemle ³

RESUMO

O texto procura revisar a etiopatogenia da asma induzida por Exercício (AIE), abordando os prováveis estímulos, as vias de transmissão desses estímulos e a reação tardia. A mudança de temperatura e osmolaridade das vias aéreas exerce importante papel como estímulo para desenvolvimento da AIE. Os mediadores químicos estão certamente implicados na transmissão deste estímulo, desencadeando broncoespasmo. A reação tardia ainda representa um campo aberto para pesquisas, apresentando algumas semelhanças com a reação tardia induzida por antígenos.

Unitermos: asma - exercício

¹ Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ

² Mestrando em Pneumologia da UFRJ. Médico do HU-UFJF

³ Chefe do Laboratório de Fisiopatologia Pulmonar do HU-HCFF. Professor Titular de Pneumologia da Faculdade de Medicina da UFRJ

INTRODUÇÃO

A asma induzida por exercício (AIE) foi inicialmente descrita há 300 anos por Sir John Floyer (14), reconhecendo que o exercício físico causava um ataque de asma em indivíduos susceptíveis. Infelizmente, após tantos anos e várias pesquisas, ainda não entendemos exatamente como este fenômeno acontece.

A AIE é muito freqüente em crianças asmáticas, principalmente pelo seu intenso grau de atividade física e pode ocorrer em 40% das crianças com rinite alérgica, sem manifestação clínica de asma (27). Os adultos também podem apresentá-la, desde que sejam suficientemente ativos. O exercício pode desencadear um episódio de broncoespasmo em 70% a 80% dos indivíduos asmáticos, sendo, às vezes, o único fator desencadeante da asma. Estes fatos traduzem a importância da asma induzida por exercício, pois estas pessoas podem limitar suas atividades físicas desnecessariamente.

Em pacientes susceptíveis, o exercício físico pode levar à ocorrência de um episódio de broncoespasmo com seu pico em torno de 5 a 10 minutos após o término da atividade, regredindo normalmente nos 20 a 30 minutos seguintes. Após um período de 4 a 12 horas pode ocorrer novo episódio de broncoespasmo. Esta fase tardia está sendo melhor avaliada, pois nem sempre acontece e, ao contrário da fase tardia da asma induzida por alérgenos, não é grave. Para alguns pacientes

que praticam períodos repetidos e contínuos de exercício, a asma induzida por exercício diminui ou é completamente abolida durante um período refratário que normalmente dura 2 horas após uma provocação com exercício.

O objetivo deste trabalho é discutir a patogênese de cada fase da AIE. Para tal, iremos abordar o(s) provável(eis) estímulo(s) desencadeante(s) do processo, o local onde este(s) atua(m), as vias de transmissão utilizadas para desencadear o broncoespasmo e a reação tardia.

O ESTÍMULO

Várias hipóteses já foram formuladas na tentativa de explicar a asma induzida por exercícios (AIE).

Durante muito tempo, o próprio exercício físico foi apontado como o estímulo para AIE (19,6). Porém, havia alguns problemas com esta teoria. Quando era aumentada a intensidade de diferentes exercícios na mesma proporção, ocorriam aumentos distintos no episódio da AIE. Pensava-se que a corrida, por ser um estímulo mais potente para AIE em comparação com o exercício sobre bicicleta, teria um consumo mais elevado de oxigênio, o que não se mostrou verdadeiro (25). Em contrapartida, a natação demonstrou ser um exercício menos potente em determinar um episódio de AIE do que a corrida e o ciclismo. Este fato já chamava a atenção para a importância da temperatura e umida-

de do ar inalado, como discutiremos posteriormente. No entanto, sob as mesmas condições de umidade do ar inalado, a natação ainda mostrou uma menor capacidade de provocar a AIE do que a corrida, o que sustenta a idéia que o tipo de exercício é importante na determinação da AIE (7).

Outra hipótese levantada foi a de que a perda de temperatura nas vias aéreas seria o estímulo para AIE. Foi observado que o exercício ou a hiperventilação isocápnica resultavam em uma redução na temperatura das vias aéreas e do mediastino, que era exacerbada quando se respirava ar frio ou seco (22). O episódio de broncoespasmo provocado pela hiperventilação com adição de CO₂ para evitar hipocapnia, era muito semelhante ao provocado pelo exercício, discutindo-se, na época, se a AIE era provavelmente uma asma induzida por hiperventilação. Trabalhos posteriores do mesmo grupo que defendia esta idéia, sugeriram que AIE era realmente uma forma de asma induzida por hiperventilação e que ambas eram produzidas pela perda de temperatura nas vias aéreas.

Quando inspiramos o ar, este é aquecido e umidificado para alcançar a temperatura corporal e ser totalmente saturado. Em condições de laboratório, o ar tem temperatura entre 20° a 23°C e contém 6 a 12 mg/l de água (30% a 60% de umidade). No alvéolo, o ar tem uma temperatura de 37°C e contém 44 mg/l de água. Pelo fato da mucosa

da via aérea ser resfriada durante a inspiração, na expiração uma quantidade de calor e de água é devolvida às vias aéreas; porém, o ar expirado ainda contém aproximadamente 33 mg/l de água. Existe, então, uma perda de temperatura e de água quando respiramos, principalmente durante o exercício ou na hiperventilação, dependendo do nível de ventilação atingida e da temperatura e umidade do ar inspirado.

Este condicionamento do ar é conseguido ainda nas primeiras gerações das vias aéreas quando estamos em repouso. Porém, durante o exercício, além do aumento de fluxo de ar, perdemos o primeiro aquecimento realizado pelo nariz e, na maioria das vezes, este condicionamento só é conseguido na sexta ou sétima geração da via aérea. Para cada litro de ar "seco" inalado, 44 mg de água deve ser vaporizado da superfície destas vias aéreas e determinada quantidade de calor deve ser transferida para elevar o ar à temperatura de 37°C. Quando inalamos ar "seco" a 60 l/min, aproximadamente 2.5 ml de água são requeridos para saturar o ar a cada minuto. A superfície da área que fornece esta umidade e calor é pequena (350 cm²), principalmente se comparada com a superfície da área alveolar. A profundidade do fluido que recobre a superfície das vias aéreas é algo entre 7 e 12 microns. Nestas condições, a quantidade de água disponível nas sete primeiras gerações de vias aéreas é de aproximadamente 0.25 a 0.42 ml. Para manter uma taxa de vaporização em torno de 1.5 a 3.0 ml/min não é difícil imaginar

que deva ocorrer um rápido fornecimento de água pela mucosa e que, provavelmente, ocorrerá um aumento da osmolaridade, principalmente em condições de hiperventilação (2).

Várias evidências podem ser citadas, comprovando que a perda da temperatura nas vias aéreas leva à AIE; porém, esta perda de temperatura sempre é acompanhada da perda de água. Quando inalamos ar quente e totalmente saturado com vapor de água, podemos impedir a AIE e a asma induzida por hiperventilação (12,28,1). Ocorre grande perda de fluxos à medida que eleva-se a perda de temperatura e de água das vias aéreas.

Apesar de atraente, a hipótese da AIE ser provocada pela perda de temperatura das vias aéreas não explicava determinadas situações. Alguns indivíduos apresentavam queda acentuada do VEF1 (média 36%) quando eram submetidos à exercícios enquanto respiravam ar quente e seco (4). A temperatura do ar expirado era superior a que normalmente observamos ao repouso, indicando que não havia perda de calor nas vias aéreas.

Após realizar alguns trabalhos e reanalisar outros dados da literatura, Anderson e col. afirmaram que a perda de temperatura não exercia papel crítico na AIE, e sim, a perda de água das vias aéreas (18,3). Esta conclusão foi sustentada pela observação de que, quando havia uma perda constante de água das vias respiratórias, apesar de

grande variação na temperatura, não havia mudança na severidade da AIE (2). A inalação de substâncias hipo ou hiperosmóticas provocavam episódios de broncoespasmo muito semelhantes à AIE, o que depõe a favor da hipótese da variação da osmolaridade nas vias aéreas (5).

Na realidade, é muito difícil separar os efeitos da temperatura e umidade nas vias aéreas. No entanto, episódios de AIE ainda ocorrem, mesmo nos indivíduos que respiram ar úmido e quente sem perda aparente de temperatura ou água (8).

Recentemente, o reaquecimento das vias aéreas, após seu resfriamento pela transferência de calor e umidade para o ar inalado, está sendo relacionado à broncoconstrição (24). Quanto mais frio e seco é o ar inspirado, maior é a quantidade necessária de calor e umidade que a mucosa deve fornecer e mais fria ficará, reaquecendo rapidamente e provocando o broncoespasmo. Quando inalamos um baixo volume minuto, ou ar quente e úmido, minimizamos estas mudanças de temperatura (não havendo reaquecimento rápido), e assim evitamos o broncoespasmo. Outra hipótese é que a AIE é resultado da formação de edema na mucosa da via aérea pelo aumento de fluxo na microcirculação, não envolvendo constrição do músculo brônquico (24). Até o momento, sabemos que a temperatura, umidade e hiperventilação são

importantes determinantes na AIE; porém, o exato mecanismo ainda não é conhecido.

AS VIAS DE TRANSMISSÃO

Embora saibamos que o estímulo para a AIE, provavelmente, seja a perda de temperatura e de água das vias aéreas e o efeito seja a broncoconstricção, há relevantes dúvidas sobre quais são as vias de transmissão implicadas no episódio.

Uma possibilidade óbvia é que a AIE seria resultado de um reflexo neural pelo nervo vago. A via aérea é suprida por fibras aferentes e eferentes do nervo vago, assim como por nervos do sistema nervoso simpático. Evidências do envolvimento do sistema nervoso parassimpático na AIE resulta de trabalhos utilizando atropina e outros anticolinérgicos. Porém, os resultados são conflitantes. Alguns trabalhos mostram a capacidade de agentes anticolinérgicos em inibir a AIE (29,11) e outros apresentam resultados contrários (10,17). No entanto, existem fatos que não podem ser desprezados e que contrariam esta teoria. O primeiro destes é que os agentes anticolinérgicos são broncodilatadores, alterando o calibre basal da via aérea e também as condições em que a prova é realizada. Um argumento ainda mais forte é o fator tempo. O broncoespasmo ocorre aproximadamente entre 5 a 10 minutos após a conclusão do exercício, tempo incompatível com um

reflexo neural provocado pelos estímulos iniciados durante o exercício. A perda de temperatura e de água tem início logo após o começo do exercício, e retorna ao seu basal aproximadamente em 5 minutos após o término deste, quando só então o volume expiratório do primeiro segundo (VEF1) inicia sua queda e retorna ao seus valores em um período de 30 minutos.

Uma alternativa muito valorizada na literatura é a teoria da liberação de mediadores químicos (20). Estes mediadores químicos podem atuar diretamente nos músculos das vias aéreas ou indiretamente através de reflexos. Como descrevemos inicialmente, alguns indivíduos se tornam refratários ao estímulo para indução da AIE após um ataque inicial, permanecendo neste estado aproximadamente 30 minutos, tempo necessário para síntese de novos mediadores. Além dos Beta adrenérgicos e dos antagonistas do cálcio, o cromoglicato de sódio (SCG), um conhecido inibidor de liberação de mediadores pelos mastócitos, impede a AIE. Se, no entanto, administrarmos o SCG após o exercício, este não é capaz de impedir de deter o episódio de AIE, indicando que os possíveis mediadores são liberados durante o exercício, embora a queda de VEF1 ocorra após seu término. Outros estabilizadores de mastócitos, no entanto, não apresentam esta propriedade, e como o SCG possui outros efeitos, estes podem estar implicados na inibição da cascata de acontecimentos.

Os estudos mostrando os mediadores liberados a partir dos mastócitos revelam que o fator quimiotático para neutrófilos (NCF) apresenta um aumento nas suas concentrações concomitantes à queda do VEF1 (21) e que o seu aumento e o broncoespasmo podem ser evitados com o uso do SCG prévio (16).

No entanto, a hipótese da liberação de mediadores também não escapa de críticas. A elevação do NCF não é verificada na asma induzida pela hiperventilação isocapnica (HIA), prova aceita como similar a AIE pela literatura (13). Dúvidas também foram dirigidas à evidência circunstancial da liberação de mediadores, responsabilizando o aumento de catecolaminas pelo período refratário (o que também é questionável, já que o período refratário acontece após a HIA, onde a elevação de catecolaminas é pequena, ou, por vezes, nem acontece). Outros estudos sobre o período refratário, indicam que ele pode ocorrer após o exercício feito com ar úmido e quente, o qual não tenha provocado um episódio de AIE. Estes resultados sugerem que o próprio exercício tem um papel importante no desenvolvimento do período refratário. Apesar da semelhança, quando hiperventilamos com ar quente e úmido, evitamos tanto a HIA como o período refratário, mostrando a importância da mudança de temperatura nesta prova (15).

Outro ponto aberto à discussões, é a localização dos sítios onde o(s) estímulo(s) atua(m). Acredita-se que na HIA (e na AIE) os sítios

se localizam nas vias aéreas centrais, onde o reflexo neural e as condições climáticas são importantes. Na AIE, eles também se localizariam mais profundamente nas vias aéreas, onde não haveria mudanças na temperatura.

Como podemos ver, vários são os pontos, ainda necessitando melhor esclarecimento. Podemos resumir, até o momento, que o exercício provoca um aumento na ventilação que levará à perda de temperatura (e água) nas vias aéreas. Este fato também pode ser produzido pela hiperventilação isocápnica. Estes estímulos levariam à liberação pelas células pulmonares de mediadores; o mastócito provavelmente exerce papel importante; porém, outras células também participam. Estes mediadores podem agir diretamente, ou indiretamente através de reflexos nervosos no músculo liso, além de recrutarem células inflamatórias ativadas provocando AIE e, às vezes, uma fase tardia. Os agentes anticolinérgicos são capazes de inibir a ação dos mediadores sobre os reflexos nervosos, mas não a ação direta sobre o músculo liso. Os indivíduos que apresentam um grau importante de hiperreatividade nas vias aéreas e, conseqüentemente, um grau importante de inflamação, apresentam uma deficiência na habilidade de tornar este ar quente e saturado, ocorrendo o estímulo nas vias aéreas periféricas, onde existe uma quantidade maior de mastócitos, provocando AIE. Estes indivíduos só respondem ao SCG e não ao anticolinérgico. Nos

indivíduos que respondem a ambos, o provável sítio de estímulo é nas vias aéreas centrais, onde o mecanismo de AIE é o reflexo neural. Ainda não há explicação porque não detectamos o NCF após a ISH, mas deve estar relacionado com os efeitos hemodinâmicos que ocorrem na AIE e não na ISH (20).

A REAÇÃO TARDIA

Outro tema aberto a novos trabalhos é a reação tardia na AIE. A reação tardia aos antígenos inalados já é conhecida há, aproximadamente, 60 anos, ao contrário da reação tardia na AIE, que foi descrita em 1980.

Quando indivíduos susceptíveis inalam antígenos, uma reação imediata ocorre em 10 minutos, atingindo o máximo em 20 a 30 minutos, com remissão em 1 a 3 horas. Uma reação tardia pode ocorrer após 4 a 12 horas à exposição, usualmente regredindo em 24 horas. Porém, colabora para o aumento da hiperreatividade ao antígeno, que pode persistir por dias ou semanas. A incidência da reação tardia é proporcional à intensidade da dose de antígeno a que é exposto. No entanto, a intensidade da reação imediata não apresenta relação com a reação tardia. Assim, um paciente com uma queda de 20 % no VEF1 na reação imediata pode apresentar uma reação tardia, enquanto outro, somente apresentará reação tardia quando ocorrer uma queda de 40 %

no seu VEF1. A reação tardia é mais severa e prolongada que a reação imediata. O aumento sérico do NCF precede a reação tardia e é maior do que na reação imediata. O SCG e os corticóides diminuem a reação tardia quando administrados antes, mas não após a inalação do antígeno. O SCG administrado antes da inalação, bloqueia a reação imediata e a tardia, ao contrário dos corticóides que só bloqueiam a reação tardia. Os B2 agonistas são capazes de bloquear a reação imediata, mas não a tardia.

Na reação tardia na AIE, a literatura é ainda imprecisa (9). A incidência da reação tardia é desconhecida e ela apresenta algumas diferenças em relação a reação tardia à antígenos, como o fato de ser proporcional à intensidade do estímulo e ocorrer após, aproximadamente, 3 a 8 horas. Apesar de ser proporcional à intensidade da reação imediata, ela é sempre menos severa. O aumento no NCF ocorre precedendo a reação tardia, porém seu pico ocorre logo após o exercício. O SCG diminui a reação tardia, enquanto os B2 agonistas são mais eficazes em agir na fase imediata.

CONCLUSÃO

Embora o conhecimento sobre os diversos fatores envolvidos na patogênese da AIE tenham sido explorados nos últimos anos, várias dúvidas ainda persistem. Esperamos ter alcançado o objetivo de apre-

sentar os principais temas sobre a AIE e que esta revisão desperte a curiosidade de seus leitores.

SUMMARY

This work tries to review the exercise-induced asthma (EIA) pathogenises focusing the probable stimulus, transmissions by pathways and late reactions. AIE is mostly influenced by the variation of temperature and osmolarity of airways. The release of mediators are surely implicated in the stimulus transmission which starts the broncoconstriction. The late reactions is still object of research and it is similar in someways to the reaction indduced by antigens.

Key words: asthma - exercise

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson S D, Daviskas E, Schoeffel R E. Prevention of severe exercise-induced asthma with hot humid air. *Lancet* v.2, p.629, 1979.
2. Anderson S D. Issues in exercise-induced asthma. *J Allergy Immunol* v.76, p. 763-772, 1979.
3. Anderson S D. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* v.73, p. 660-665, 1984.
4. Anderson S D, Schoeffel R E, Black J L, Daviskas E: Exercise-induced asthma without airway cooling? *Am Rev Respir Dis(abstr)* v.127, p.228, 1983.
5. Anderson S D, Schoeffel R E, Finney M. Evaluation of ultrasonically nebulised solution for provocation testing in patients with asthma. *Thorax* v.38, p. 284-291, 1983.
6. Anderson S D, Silverman M, Keng P, Godfrey S. Exercise-induced asthma. *Br J Dis Chest* v.69, p.1-39, 1975.
7. Bar-yishy E, Gur I, Inbar O, Neuman I, Dlin R A, Godfrey S. Differences between running and swimming as stimuli for exercise induced asthma. *Eur J Appl Physiol* v. 48, p. 387-397, 1982.
8. Ben-Dov I, Bar-Yishay R E, Godfrey S. Exercise induced asthma without respiratory heat loss. *Thorax* v.37, p. 630-631, 1982.
9. Bierman C W: A comparison of late reactions to antigen and exercise. *J Allergy Clin Immunol* v.73, p. 654-659, 1984.
10. Breslin F J, McFadden E R, Ingram R H, Deal E C. Effects of atropine on respiratory heat loss in asthma. *J Appl Physiol* v. 48, p. 619-623, 1980.

11. Chen W Y, Brenner A M, Weiser P C Chai H. Atropine and exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* v.79, p. 651-656, 1981.
12. Deal E C, MacFadden E R, Ingram R H, Jaeger J J. Hyperpnea and heat flux: Initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* v.46, p.476, 1979.
13. Deal E C, Wasserman S I, Soter N A, Ingram R H, McFadden E R. Evaluation of role played by mediators of immediate hypersensitivity in exercise-induced asthma *J Clin Invest* v.65, p. 659-665, 1980.
14. Floyer, Sir John. **A Treatise of Asthma**. London: R. Wilkins & W. Innis. 1698.
15. Godfrey S. Controversies in the pathogenesis of exercise-induced asthma. *Eur J Respir Dis* v.68, p. 81-88, 1986.
16. Godfrey S, Konig P. Inhibition of exercise-induced asthma by different pharmacological pathways. *Thorax* v.31, p. 137, 1976.
17. Griffin M P, Fung K F, Ingram R H, McFadden E R. Dose-response effects of atropine on thermal stimulus-response relationships on asthma. *J Appl Physiol* v.53, p 1576-1582, 1982.
18. Hahn A, Anderson S D, Morton A R, Black J L, Fitch K D. A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Dis* v 130, p. 575-579, 1984.
19. Jones R S, Buston M H, Wharton M J. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest* v.56, p.78-86, 1962.
20. Lee T H, Nagakura T, Papagiorgiou N, Cromwell O, Iikura Y, Kay A B. Mediators in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* v.73, p.634-639, 1984.

21. Lee T H, Nagakura T Walport M J, Kay A B: Identification and partial characterization of an exercise-induced neutrophil chemotactic factor in bronchial asthma. **J Clin Invest** v.69, p. 889, 1982.
22. McFadden E R, Denison D M, Waller J F, Assoufi B, Peacock. Direct recordings of the temperatures in the trachcobronchial tree in normal man. **J Clin Invest** v.69, p. 700-705, 1982.
23. McFadden E R. Exercise and asthma. **N Engl J Med** v.317, p.502-4, 1987.
24. McFadden E R, Gilbert I A. Exercise-induced asthma. **N Engl J Med** v.330, p. 1362-1367, 1994.
25. Miller G J, Davies B H, Seaton A. Comparison of the bronchial response to running and cycling in asthma using an improved definition of the response to work. **Thorax** v. 30, p. 306-311, 1975.
26. Nadel J A. Inflammation and asthma. **J. Allergy Clin. Immunol** v 73, p. 651-53, 1984.
27. National Asthma Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute: Executive summary: Guidelines for diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health, Publication No91-3042A, June, 1991.
28. Strauss R H, MacFadden E R, Ingram R H, Deal E C, Jaegar J J, Stearns D: Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. **J Clin Invest** v.61, p.433, 1978
29. Tinkelman D G, Cavanagh M J, Cooper D M. Inhibition of exercise-induced bronchospasm by atropine. **Am Rev Respir Dis** v.114, p. 87-94, 1976.

Endereço para correspondência: Rua Olegário Maciel 200/302B, Sta Helena - Juiz de Fora - MG