

Broncoespasmo induzido pelo exercício em crianças e adolescentes com diagnóstico de asma*

Exercise-induced bronchospasm in children and adolescents with a diagnosis of asthma.

VITOR E. CASSOL, MARIA E. TREVISAN, ELIANE Z. C. DE MORAES,
LUIZ O. C. PORTELA, SÉRGIO SALDANHA MENNA BARRETO^(ITE SBPT).

Introdução: A broncoconstrição temporária após o exercício físico tem elevada prevalência em crianças e adolescentes asmáticos.

Objetivo: Determinar a frequência e gravidade do broncoespasmo induzido pelo exercício em crianças e adolescentes, com diagnóstico clínico de asma leve, moderada e grave.

Método: Foi realizado um estudo descritivo, tipo transversal, não controlado. A amostra constituiu-se de 40 indivíduos asmáticos, de ambos os sexos, com idade entre 7 e 18 anos, que não utilizavam regularmente medicação anti-inflamatória. Foi realizado teste padronizado de provocação brônquica com exercício de corrida em esteira rolante. A espirometria foi padronizada em seis manobras expiratórias, realizadas antes e aos 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos após o término do exercício, sendo escolhida a de maior valor. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) foi utilizado para o diagnóstico e classificação da gravidade do broncoespasmo. Os pacientes asmáticos apresentavam condições clínicas e espirométricas adequadas para os testes (VEF₁ ≥70% do valor previsto). Foi utilizada como critério de positividade para o broncoespasmo induzido pelo exercício queda ≥10% em relação ao VEF₁ prévio ao exercício.

Resultados: Vinte e seis (65%) pacientes desenvolveram broncoespasmo após o exercício. Dos pacientes com asma leve 44%, e dos com asma moderada e grave, 100% desenvolveram broncoespasmo. Houve associação significativa entre a frequência do broncoespasmo induzido pelo exercício e a gravidade da asma ($p < 0,05$), e diferença significativa entre a sua gravidade (confirmada por uma queda no VEF₁) e a gravidade da asma ($p < 0,05$).

Conclusão: A frequência e gravidade do broncoespasmo induzido pelo exercício estiveram relacionadas com a gravidade clínica da asma.

Introduction: In asthmatic children and adolescents a high incidence of temporary bronchospasm is perceived after physical exertion.

Objective: To investigate incidence and severity of exercise-induced bronchospasm in children and adolescents with a clinical diagnosis of mild, moderate or severe asthma.

Method: A descriptive, cross-sectional, not controlled study was carried out. The sample encompassed follow-up of 40 asthmatic patients of both genders, between 7 and 18 years of age who were not regularly using anti-inflammatory medication. A standardized exercise provocation test that consisted of steady running on a treadmill with a 10% inclination was administered. Pulmonary function was tested with forced spirometry using six expiratory maneuvers repeated at approximately 1, 5, 10, 15, 20 and 30 minutes after the exercise. The highest of six FEV₁ readings was used for analysis. The FEV₁ was employed to evaluate the presence and to classify the severity of positive exercise induced bronchospasm (EIB). The asthmatic patients presented adequate clinical and spirometric conditions for testing (FEV₁ at least 70 % of the predicted value). A drop of $\geq 10\%$ in relation to FEV₁ before exercise was adopted as a criterion for (EIB).

Results: 26 (65 %) patients developed EIB. The proportion by category was: mild asthma 44%, moderate and severe asthma 100%. There was a significant association between proportion of EIB and severity of asthma ($p < 0.05$), and a significant difference between severity of EIB (confirmed by a recorded decrease in the 1 second forced expiratory volume) and asthma severity ($p < 0.05$).

Conclusion: The proportion and severity of EIB were clearly related to the clinical severity of asthma.

J Bras Pneumol 2004; 30(2) 102-108

Descritores: Asma induzida por exercício/diagnóstico. Criança. Adolescente. Espirometria/métodos.

Key words: Asthma, exercise-induced/diagnosis. Children. Adolescent. Spirometry/methods.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Maria, RS.

Fonte financiadora ou fornecedora dos equipamentos: Universidade Federal de Santa Maria

Endereço para correspondência: Vitor Emanuel Cassol. Pinheiro Machado 2350, CEP: 97050-600. Tel: (55)222-3033 Fax: (55)263-2208.

e-mail: vitorcassol@qcol.com.br

Recebido para publicação, em 4/2/3. Aprovado, após revisão, em 3/12/3.

INTRODUÇÃO

Muitos séculos passaram-se após a descrição “se durante a corrida, exercício de ginástica ou outro trabalho, a respiração torna-se difícil, isso é chamado de asma”, feita por Arataeus, no século II, até que a relação exercício e asma ressurgisse na literatura médica⁽¹⁾. As investigações científicas do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) iniciaram-se na década de 1960 com Jones *et al.*^(2,3,4,5). Os estudos desses autores mostraram claramente ser o BIE uma característica da criança e adulto jovem asmático e relacionaram o padrão de alteração no BIE com a gravidade clínica da doença⁽²⁻⁵⁾.

O fenômeno principal da asma é a hiperreatividade das vias aéreas a variados estímulos físicos, químicos, farmacológicos ou imunológicos, a qual resulta em broncoconstricção⁽⁶⁾. A broncoconstricção temporária que ocorre após um período relativamente curto de atividade física é designada asma induzida por exercício ou broncoespasmo induzido por exercício (BIE)⁽⁷⁾. Quando os pacientes são submetidos a teste de broncoprovocação com exercício, as alterações em prova de função pulmonar iniciam-se geralmente entre 2 e 4 minutos, atingem o pico entre 4 e 8 minutos e retornam às condições pré-exercício, espontaneamente, dentro de 20 a 40 minutos, segundo Bar-Or⁽⁸⁾. Muitas crianças e adolescentes apresentam dificuldade respiratória durante atividades físicas, brincadeiras, treinamentos e competições, sem saber o porquê⁽⁹⁾, podendo ser o BIE seu determinante. Na população infantil, o BIE constitui um problema especial porque priva os pacientes de determinadas atividades compatíveis com sua idade, já que, nessa faixa etária, há um alto grau de atividades físicas⁽¹⁰⁾. Uma pesquisa realizada nos EUA demonstrou que 30% das crianças com asma sofrem de limitações em suas atividades físicas, o que ocorre em apenas 4,5% da população pediátrica geral⁽¹¹⁾.

A prevalência do BIE em asmáticos, segundo diversos autores^(12,13,14), varia de 13% a 90%. Para Bar-Or⁽⁸⁾, quando pacientes asmáticos são testados em laboratório, 40% a 95% respondem com BIE. A diversidade de resposta nessas pesquisas é devida à variedade de protocolos empregados, não padronização do ambiente em relação à temperatura e umidade, diferentes esquemas de suspensão de medicações antes do teste, variação

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho:

BIE: Broncoespasmo induzido pelo exercício
 AIE: Asma induzida pelo exercício
 VEF₁: Volume expiratório forçado no primeiro segundo
 FEF_{25-75%}: Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada
 PFE: Pico de fluxo expiratório
 CVF: Capacidade vital forçada
 FC: Frequência cardíaca

na gravidade da doença e à ausência de concordância entre os pesquisadores sobre um critério de teste positivo para o BIE.

A partir da década de 1980, iniciaram-se no Brasil os primeiros estudos sobre BIE^(15,16,17,18). Esses estudos têm permitido uma melhor compreensão desse problema em nosso meio. Entretanto, a ausência de padronização do teste, aliada à utilização de diferentes protocolos, ainda deixa dúvidas sobre a frequência e a gravidade do BIE em crianças e adolescentes asmáticos.

Objetivando um melhor conhecimento sobre o BIE, determinou-se, neste estudo, a sua frequência e gravidade em um grupo de crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de asma leve, moderada e grave, com a utilização de teste padronizado de exercício de corrida em esteira rolante.

MÉTODO

O estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital Universitário de Santa Maria e no Laboratório de Fisiologia do Exercício e Performance Humana da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), no período de 1995 a 2001.

A amostra de conveniência constituiu-se de 40 crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de asma leve, moderada e grave, conforme a classificação do *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*.⁽¹⁹⁾ Os pacientes foram selecionados independentemente da gravidade de sua doença ou história positiva ou negativa de BIE. Eram de ambos os sexos, com idade mínima de sete e máxima de 18 anos, e estavam em acompanhamento ambulatorial.

Para a seleção da amostra, usou-se como critério de inclusão: diagnóstico de asma estabelecido pelos critérios clínicos de história de

três ou mais episódios de dispnéia e/ou sibilos e tosse de início súbito, com boa resposta clínica aos broncodilatadores. Os critérios de exclusão foram: presença de outras patologias pulmonares crônicas, tabagismo ou uso regular de medicação anti-inflamatória (corticóide, cromoglicato, nedocromil, antileucotrieno) oral ou inalatória para controle da asma.

Os pacientes deveriam, necessariamente, estar fora de crise aguda na época do estudo, com ausência de sintomatologia compatível com quadro de infecção viral (resfriado, gripe) nas últimas seis semanas, e com prova de função pulmonar (espirometria), em repouso antes do teste, com valores de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) igual ou maior que 70% do valor previsto para sexo, estatura e idade.

As crianças e adolescentes da amostra estudada não estavam em uso regular de medicação de manutenção havia mais de quatro semanas segundo o relato dos pais e dos próprios indivíduos. Anteriormente às quatro semanas, dois indivíduos com diagnóstico de asma moderada haviam feito uso de cromoglicato inalado e três, com diagnóstico de asma grave, haviam feito uso de beclometasona inalada.

Para o teste, os pacientes que estivessem em uso de medicação deveriam suspendê-la com antecedência de: 8 horas quando em uso de broncodilatador oral ou inalado de curta duração e 12 horas quando de longa duração; 8 horas quando em uso de teofilina de curta duração e 12 horas quando de longa duração; 8 horas quando de anticolinérgicos; e 24 horas quando de anti-histamínicos de curta duração e 72 horas quando de longa duração.

A prova de esforço (corrida) foi realizada em esteira ergométrica (FUNBEC- modelo ESD -01-Brasil) com controle de mudança automática e indicadores de velocidade (Km/hora) e inclinação (percentual).

A carga de exercício foi alcançada com uma corrida de seis a oito minutos em esteira rolante, com inclinação fixa de 10% e velocidade controlada pelo investigador, para que o paciente alcançasse uma frequência cardíaca (FC) máxima de 75% a 85% do previsto para a idade, dentro do primeiro para o segundo minuto, sendo ela mantida então entre 85% e 90% até o final do exercício.

O monitoramento da FC foi realizado por um sensor de batimentos cardíacos (POLAR- modelo Vantage XL- Finlândia).

Para a avaliação da função pulmonar foi utilizado um espirômetro com compatibilidade para microcomputador (Circardian versão 1.91 Califórnia – USA). Foram realizadas seis manobras de expiração forçada, e escolhida a de maior valor. A avaliação da função pulmonar foi realizada pré-exercício e 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos após o término do exercício.

Para avaliar a presença e o grau do BIE, foi utilizada a medida do VEF₁. Foi considerada como desencadeamento positivo queda do valor de VEF₁ igual ou superior a 10% em relação aos valores obtidos no repouso pré-exercício, até 30 minutos após o término do exercício. Para avaliação da gravidade foi utilizada a classificação de Anderson²⁰, onde BIE leve representa redução do VEF₁ de 10% a 25%; BIE moderado redução de 25% a 35%; BIE moderado/grave redução de 35% a 50%; e BIE grave redução do VEF₁ maior que 50%. Os exames foram realizados no período da manhã, em sala previamente climatizada, com temperatura ambiente entre 20°C e 25°C e umidade relativa do ar entre 55% e 65%.

O banco de dados foi implantado utilizando-se o software Epi-Info versão 6.04. A análise estatística foi realizada com o SAS (Statistical Analysis System). Para a comparação das diferenças entre os asmáticos que apresentaram BIE ou não e a relação da gravidade da asma com a gravidade do BIE, os dados foram submetidos ao teste do qui-quadrado com nível de significância de 5% e Análise de Variância (ANOVA) com Teste de Duncan.

O presente estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFSM. A coleta de dados foi iniciada após obter-se dos pais ou responsáveis pela criança ou adolescente o consentimento por escrito para a realização do estudo.

RESULTADOS

Os resultados foram analisados quanto à presença ou não de BIE no grupo de 40 crianças e adolescentes asmáticos, à frequência do BIE associado ao diagnóstico clínico de asma leve, moderada e grave e, nas 26 crianças e adolescentes com desencadeamento de BIE, quanto à sua relação com a gravidade da asma.

A Tabela 1 mostra os valores médios e desvio padrão das variáveis idade, peso e estatura das 40 crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de asma leve, moderada e grave.

A Tabela 2 mostra a frequência do BIE nas 40 crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de asma leve, moderada e grave.

A Tabela 3 relaciona a gravidade do BIE com a gravidade da asma no grupo de 26 crianças e adolescentes que apresentaram BIE.

A Tabela 4 mostra os valores médios e desvio padrão do VEF₁ basal das 26 crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de asma leve,

moderada e grave, que apresentaram BIE.

A Tabela 5 apresenta os valores médios, desvio padrão e teste de Duncan do percentual de queda do VEF₁ das 26 crianças e adolescentes com diagnóstico de asma leve, moderada e grave, que apresentaram BIE.

DISCUSSÃO

A partir das pesquisas sobre a fisiopatologia do BIE nos últimos anos, Godfrey⁽²¹⁾ desenvolveu um modelo para BIE, o qual possibilita modificações conforme a evolução do conhecimento. Esse modelo enfatiza os seguintes

TABELA 1
Valores médios e desvio padrão das variáveis idade, peso e estatura das 40 crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de asma leve, moderada e grave

| Gravidade da Asma | N | Idade (anos) | Peso (kg) | Estatura (cm) |
|-------------------|----|--------------|---------------|----------------|
| | | M ± DP | M ± DP | M ± DP |
| Leve | 25 | 10,92 ± 2,81 | 38,08 ± 9,86 | 143 ± 14,09 |
| Moderado | 9 | 11,11 ± 3,10 | 42,44 ± 16,80 | 143,88 ± 14,38 |
| Grave | 6 | 13 ± 2,37 | 46 ± 19,86 | 156,17 ± 18,31 |

M ± DP: média ± desvio padrão.

TABELA 2
Frequência do BIE nas 40 crianças e adolescentes com diagnóstico de asma leve, moderada e grave

| BIE | Gravidade da asma | | | Total |
|----------|-------------------|-----------|----------|-----------|
| | Leve | Moderada | Grave | |
| Negativo | 14 (56%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 14 (35%) |
| Positivo | 11 (44%) | 9 (100%) | 6 (100%) | 26 (65%) |
| Total | 25 (62,5%) | 9 (22,5%) | 6 (15%) | 40 (100%) |

Frequências relativas são estatisticamente significativas entre si pelo teste c2 (p < 0,002).

BIE: broncoespasmo induzido pelo exercício.

TABELA 3
Gravidade do BIE nas 26 crianças e adolescentes com asma leve, moderada e grave que desencadearam BIE

| BIE | Gravidade da asma | | |
|-----------|-------------------|----------|-------|
| | Leve | Moderada | Grave |
| Leve | 10 | 1 | 0 |
| Moderado | 1 | 2 | 1 |
| Mod/Grave | 0 | 5 | 1 |
| Grave | 0 | 1 | 4 |

BIE: broncoespasmo induzido pelo exercício.

TABELA 4
Valores médios e desvio padrão do VEF₁ basal das 26 crianças e adolescentes com diagnóstico clínico de asma leve, moderada e grave, que apresentaram BIE

| Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF ₁) | | |
|--|----|-------------|
| Gravidade | N | M ± DP |
| Leve | 11 | 2,23 ± 0,55 |
| Moderada | 9 | 2,10 ± 0,69 |
| Grave | 6 | 2,51 ± 1,44 |

BIE: broncoespasmo induzido pelo exercício; M ± DP: média ± desvio padrão.

TABELA 5
Valores médios, desvio padrão e teste de Duncan do percentual de queda de VEF₁ das 26 crianças e adolescentes com diagnóstico de asma leve, moderada e grave, que apresentaram BIE

| Porcentagem de queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF ₁) | | |
|--|----|----------------------------|
| Gravidade | N | (M ± DP)* |
| Leve | 11 | 16,45 ± 4,11 ^a |
| Moderada | 9 | 36,44 ± 9,76 ^b |
| Grave | 6 | 49,83 ± 11,69 ^c |

*Existe diferença significativa entre as médias ($p < 0,05$) (ANOVA). Letras diferentes representam diferença significativa no teste Duncan.

BIE: broncoespasmo induzido pelo exercício; M ± DP: média ± desvio padrão.

aspectos do BIE: ele é variável, porque muitos fatores interagem para produzir a broncoconstrição; a gravidade da resposta para o exercício, em determinado momento, é imprevisível, já que nem todas as variáveis podem ser quantificadas; quando o exercício for utilizado como teste de broncoprovocação em um mesmo paciente, ou em diferentes pacientes, é imprescindível padronizar o exercício, o ambiente e fatores alérgicos.

Neste estudo de 40 crianças e adolescentes asmáticos, com teste de exercício padronizado, obteve-se um percentual de 65% de desencadeamento positivo para BIE. Essa frequência, levando em consideração apenas o tipo

de exercício quando se tenta comparar estudos de BIE, está de acordo com os resultados obtidos por diversos pesquisadores^(22,23,24), os quais relataram uma frequência de BIE que variou de 45% a 100%, usando como teste de provocação o exercício de corrida em esteira. O resultado de 65% de frequência de BIE obtido nesta pesquisa manteve-se dentro da faixa de 40% a 95% de positividade de desencadeamento de BIE, que ocorre em pacientes asmáticos que realizam exercícios em condições controladas de laboratório segundo Bar-Or⁽⁸⁾. Para o mesmo autor, apesar da existência de diversos fatores que determinam uma grande variabilidade na frequência do BIE, é possível afirmar que aproximadamente 70% das crianças com asma perene, com a suspensão da medicação broncodilatadora de seis a oito horas antes da realização do teste de provocação com exercício, respondem com uma queda mínima de 10% a 15% do VEF₁. Nesta pesquisa, 100% dos pacientes com asma moderada e grave apresentaram BIE, valor mais elevado que o apresentado para asma perene por Bar-Or⁽⁸⁾.

Comparando-se os 65% de BIE observados neste estudo com pesquisas que testaram pacientes em condições similares para algumas variáveis como tipo de exercício, carga de trabalho desenvolvida, duração do teste e idade, nota-se que se obteve resultados similares aos de Silverman & Anderson⁽²⁵⁾, que detectaram 70% de BIE, considerando 10% na queda do pico de fluxo expiratório (PFE) como critério diagnóstico. No entanto, este valor é um pouco mais elevado do que os 56% de BIE do estudo de Shapiro *et al.*⁽²⁶⁾, que utilizou queda de 10% no VEF₁ como critério diagnóstico e inferior ao relatado por Godfrey⁽²¹⁾, que obteve 79% de BIE. As diferenças encontradas em relação aos estudos acima provavelmente devem-se à diferença de gravidade da asma dos pacientes testados, além de outras variáveis.

Nascimento *et al.*⁽¹⁵⁾, em estudo da prevalência de BIE em 40 jovens com diagnóstico de asma em bases clínicas, realizado em cicloergômetro, obtiveram 35% de BIE, considerando uma redução de 20% ou mais no VEF₁ como critério diagnóstico, e 47,5% considerando a soma dos pacientes detectados por cada parâmetro isoladamente: VEF₁: 14 pacientes; fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada (FEF_{25-75%}): 15; PFE: 8; e capacidade vital forçada (CVF): 6

pacientes. A frequência mais elevada de BIE em nosso estudo deve-se, provavelmente, ao critério de diagnóstico de BIE (queda igual ou superior a 10% no VEF₁), e ao fato de que o exercício foi a corrida em esteira, a qual apresenta um maior efeito de broncoprovocação⁽⁹⁾.

Sano *et al.*⁽¹⁷⁾ pesquisaram BIE em 45 crianças com asma submetidas ao exercício realizado em cicloergômetro e, considerando uma queda do PFE de 20% para o desencadeamento positivo, obtiveram uma frequência de 14% de BIE, resultado inferior aos 65% de nosso estudo. Esse resultado inferior provavelmente deve-se ao critério para o diagnóstico de BIE e ao fato de o exercício em cicloergômetro ser menos asmogênico do que a corrida em esteira. Rosov⁽¹⁶⁾, em estudo do BIE em crianças e adolescentes asmáticos (asma leve: 25%, asma moderada: 7% e grave: 68%), realizado com exercício em cicloergômetro com esforço sub-máximo e critério diagnóstico de queda de VEF₁ ou PFE \geq 10%, obteve uma frequência de 66,5%. A frequência desse estudo foi similar à encontrada nesta pesquisa, embora o grupo de asmáticos testado por Rosov fosse em sua maioria de asmáticos graves. Entretanto, em seu estudo o teste foi realizado em cicloergômetro (menos asmogênico), enquanto que em nosso estudo (em que predominaram pacientes com asma de menor gravidade), o teste foi realizado em esteira (mais asmogênico). Outro estudo realizado por Sano *et al.*⁽¹⁸⁾ com 30 crianças asmáticas, testadas em cicloergômetro e considerando 20% de queda no VEF₁ pós-exercício como critério diagnóstico, obteve 33% de BIE. Provavelmente o critério diagnóstico, o tipo de exercício utilizado e as condições de laboratório com umidade relativa do ar um pouco mais elevada (55% a 75%) nesse estudo expliquem os resultados inferiores.

Este estudo demonstrou aumento da frequência e gravidade do BIE nos asmáticos mais graves, o que está de acordo com várias pesquisas^(27,28,29,30,31,32,33), em que o grau de responsividade brônquica se correlaciona com a gravidade dos sintomas asmáticos. Este é considerado, por Lee *et al.*⁽³⁴⁾ e Mahler⁽³⁵⁾, como um dos fatores críticos em relação ao grau e frequência do BIE.

Um estudo mais recente realizado no Brasil por Cabral *et al.*⁽³⁶⁾ sobre BIE em crianças asmáticas

(sem uso de corticóide inalado), e o efeito da gravidade da asma, demonstrou uma prevalência de 45,7% de BIE, com as crianças com asma mais grave respondendo mais freqüentemente ao exercício. Também demonstrou diferenças de intensidade na resposta brônquica entre pacientes com diagnóstico de asma intermitente e persistente, mas não houve diferenças entre os com diferentes gravidades de asma persistente. Estes resultados estão de acordo com os de nosso estudo, apesar de uma menor prevalência de BIE no estudo de Cabral *et al.*⁽³⁶⁾, talvez pelo fato de o estímulo de broncoprovocação ter sido realizado em cicloergômetro com carga um pouco menor (80% da FC máxima). Nossa pesquisa detectou, porém, maior frequência e diferenças na gravidade do BIE entre asma persistente moderada e grave.

Este estudo permite concluir que a frequência e a gravidade do BIE estiveram relacionadas com a gravidade clínica da asma, concordando com diversas pesquisas realizadas anteriormente. Apresentou, no entanto, diferenças em relação à frequência e gravidade do BIE, que podem ser explicadas pelo tipo de ergômetro utilizado, que no caso deste estudo foi a esteira rolante, considerada mais asmogênica.

REFERÊNCIAS

1. Ghory JE. Exercise and asthma: overview and clinical impact. *Pediatrics* 1975;56:844-6.
2. Jones RS, Buston MH, Wharton MJ. The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Chest* 1962;56: 78-86.
3. Jones RHT, Jones RS. Ventilation capacity in young adults with a history of asthma in childhood. *Br Med J* 1966;2:976-8.
4. Jones RS, Wharton MJ, Buston MH. The place of physical exercise and bronchodilator drugs in the assessment of the asthmatic child. *Arch Dis Child* 1963;38:539-45.
5. Jones RS. Assessment of respiratory function in the asthmatic child. *Br Med J* 1966;2:972-5.
6. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, MJ, Nadel, JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:389-413.
7. McFadden JR, E.R., Soter NA, Ingram JR, RH. Magnitude and site of airway response to exercise in asthmatics in relation to arterial histamine levels. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:472-7.
8. Bar-Or O. Pulmonary diseases. *Pediatric sports medicine for the practitioner: from physiologic principles to clinical applications*. New York: Springer-Verlag; 1983.
9. Fitch KD, Godfrey S. Asthma and athletic performance. *JAMA* 1976;236:152-7.
10. McFadden ER. Exercise and asthma. *N Engl J Med* 1987;317:502-4.

11. Carlsen KH. Diagnosis and treatment of exercise-induced asthma. In: Neffen HE, Baena-Cagnani L, Fabbri S, Hogate PO. Asthma - a link between environment, immunology, and the airways. Toronto: Hogrefe & Huber Publishers 1999. p.112-8.
12. Cropp GJA. Exercise induced asthma. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, editors. Allergy principles and practice. St. Louis: Mosby; 1983. p.863-900.
13. Lee TH, Anderson SA. Heterogeneity of mechanisms in exercise induced asthma. *Thorax* 1985;40:481-???
14. Leech SH, Kummar P. Exercise induced asthma. *Compr Ther* 1985;11:7-12.
15. Nascimento AC, Nery LE, Fernandes ALG, dos Santos ML, de Brito Jardim JR. Asma e exercício: aspectos relacionados à prevalência, sexo, idade e grau de comprometimento da função pulmonar. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1982;37:108-13.
16. Rosov T. Contribuição ao estudo do broncoespasmo induzido pelo exercício em crianças e adolescentes com asma [tese]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1988.
17. Sano F, Solé D, Oliveira Filho J, et al. Avaliação cardiorrespiratória em crianças asmáticas-asma induzida por exercício. *Rev Bras Alerg Imunol* 1988;11.
18. Sano F, Solé D, Naspitz CK. Asma induzida por exercício em crianças. *Rev Bras Alerg Imunol* 1989;12.
19. National Heart, Lung and Blood Institute National Asthma Education Program Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:425-534.
20. Anderson SD. EIB: new thinking and current management. *J Respir Dis* 1986;7:48-61.
21. Godfrey S. Exercise and hyperventilation-induced asthma. In: Clark TJ, Godfrey S, Lee TH, editors. Asthma. 3rd ed. London: Chapman & Hall; 1992.
22. Haynes RL, Ingram RH, McFadden ER. An assessment of the pulmonary response to exercise in asthma and analysis of the factors influencing it. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:739-52.
23. Kattan M, Keens TG, Mellis CM, Levison H. The response in normal and asthmatic children. *J Pediatr* 1978;92:718-21.
24. Sly RM. Exercise related changes in airway obstruction: frequency and clinical correlates in asthmatic children. *Ann Allergy* 1970;28:1-16.
25. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1972;47:882-89.
26. Shapiro GG, Pierson WE, Furukawa CT, Bierman EW. A comparison of the effectiveness of free-running and treadmill exercise for assessing exercise-induced bronchospasm in clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:609-11.
27. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7:235-43.
28. Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE. Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 1981;36:575-79.
29. Murray AB, Ferguson AC, Morrison B. Airway responsiveness to histamine as a test for overall severity of asthma in children. *Allergy Clin Immunol* 1981;68:119-24.
30. Neijens HJ, Duiverman JE, Kerrebijn FK. Resposta brônquica na criança. *Clin Pediatr Am Norte. Simpósio sobre alergia pediátrica* 1983;889-905.
31. Hargreave FE, Dolovich J, O'Byrne PM, Ramsdale EH, Daniel EE. The origin of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:825-32.
32. Fourie RP, Joubert RJ. Determination of airway hyper-reactivity in asthmatic children: a comparison among exercise, nebulized water, and histamine challenge. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:2-7.
33. Avital A, Noviski N, Bar-Yishay E, Springer C, Levy M, Godfrey S. Nonspecific bronchial reactivity in asthmatic children depends on severity but not on age. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:36-8.
34. Lee TH, Nagakura T, Papageorgeou N, et al. Mediators in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:634-9.
35. Mahler DA. Exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 1993;554-61.
36. Cabral ALB, Conceição GM, Guedes-Fonseca CHF, Martins MA. Exercise-induced bronchospasm in children-effects of asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1819-23.