

## Síndromes imunológicas e alérgicas induzidas ou exacerbadas por exercício: o que o profissional de saúde do exercício precisa saber?

### Exercise-induced or exacerbated immune and allergic syndromes: what the exercise health professional needs to know?

Sérgio Dortas Duarte Júnior<sup>1</sup> , Guilherme Gomes Azizi<sup>1</sup> .

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

#### RESUMO

As doenças imunoalérgicas induzidas ou exacerbadas pelo exercício são situações significativamente importantes tanto para atletas amadores quanto profissionais. Asma, broncoespasmo, laringoespasma e anafilaxia induzidos pelo exercício, urticárias crônicas induzidas e angioedema hereditário são exemplos destas situações. O objetivo deste artigo é contribuir para o conhecimento de profissionais de saúde com orientação ao manejo de distúrbios de hipersensibilidade induzidos por exercícios ou desencadeados durante a prática esportiva, para permitir que seus pacientes realizem, com segurança, as atividades relacionadas ao exercício.

**Palavras-chave:** asthma; anaphylaxis; angioedema; exercise; urticaria.

#### ABSTRACT

Exercise-induced or exacerbated immunoallergic diseases are significantly important situations for both amateur and professional athletes. Asthma, bronchospasm, exercise-induced laryngospasm and anaphylaxis, chronic inducible urticaria, and hereditary angioedema are examples of these situations. This article aims to contribute to the knowledge of health professionals with guidance on the diagnosis and management of hypersensitivity disorders induced by exercise or triggered during sports practice, to allow their patients to safely perform activities related to exercise.

**Keywords:** asma; anafilaxia; angioedema; exercício; urticária.

Recebido em: 21 de janeiro de 2021; Aceito em: 21 de junho de 2021.

Correspondência: Guilherme Gomes Azizi, Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, 9º andar, Sala 9E10, Cidade Universitária da Universidade Federal do Rio de Janeiro 21941-617 Rio de Janeiro RJ. gazizi247@gmail.com

## Introdução

As doenças imunoalérgicas induzidas ou exacerbadas pelo exercício são situações significativamente importantes tanto para atletas amadores quanto profissionais. Asma, broncoespasmo, laringoespasmo e anafilaxia induzidos pelo exercício, urticárias induzidas e angioedema hereditário são exemplos destas situações. O objetivo deste artigo é contribuir para o conhecimento de profissionais de saúde com orientação ao manejo de distúrbios de hipersensibilidade induzidos por exercícios ou desencadeados durante a prática esportiva, para permitir que seus pacientes realizem, com segurança, as atividades relacionadas ao exercício.

## Asma/broncoespasmo induzido pelo exercício

O Broncoespasmo Induzido pelo Exercício (BIE), anteriormente denominado “Asma Induzida pelo Exercício”, é definido como o estreitamento transitório das vias aéreas em resposta a uma ampla variedade de estímulos broncoconstritores relacionados ao intenso exercício físico, apresentando sintomas como tosse, dispneia e sibilos. Esta afecção ocorre em um subgrupo de indivíduos portadores de asma e em alguns não-asmáticos [1,2]. Assim, demonstrando uma característica de intensa hiperresponsividade das vias aéreas, o BIE é mais comum em atletas de esportes de inverno e nadadores do que na população em geral e atletas de outras modalidades [3].

A prevalência na população brasileira foi analisada em 2 estudos de regiões distintas, Recife e São Paulo. Ambos demonstraram que crianças e adolescentes asmáticos apresentam cerca de 45% de prevalência de BIE [4,5].

A intensidade da ventilação, fator fundamental para o aporte adequado de oxigênio durante a atividade física, também pode ser o “tendão de Aquiles” em indivíduos sujeitos a BIE, pois podemos sair de 6 L/min de volume respiratório para mais de 200 L/min. Além disso, a respiração torna-se progressivamente oral, a partir do momento em que o indivíduo alcança 30 L/min.

Assim, a respiração bucal não possui a gama de mecanismos presentes durante a adequada respiração nasal, na qual há a umidificação e o aquecimento do ar, além disso, com o maior fluxo há maior exposição à aeroalérgenos, irritantes à mucosa e material particulado, o que em longo prazo pode participar da fisiopatologia de doenças respiratórias como a asma e a rinite mista [6,7].

A fisiopatologia do BIE ainda não é totalmente descrita, todavia, estudos indicam que, possivelmente, há correlação entre resfriamento das vias aéreas através do ar inspirado e o posterior reaquecimento das vias aéreas após o exercício [8]. Outra hipótese proposta está relacionada a desidratação das vias aéreas, que através da intensidade da ventilação, resulta em um aumento da osmolaridade do fluido local, elevando o movimento periciliar e, conseqüentemente, aumentando a água na luz brônquica [9]. Assim, liberaria mediadores inflamatórios levando a broncoconstricção através da contração da musculatura lisa e edema [10]. A imunologia do exercício

poderia explicar a terceira hipótese para esta patologia multivariada, já que atletas de alto rendimento atravessam períodos de imunossupressão transitória chamada “Janela Aberta”, na qual estes encontram-se mais susceptíveis, principalmente, as quais podem exacerbar sintomas pré-existentes ou provocar broncoconstrição isolada [11-13].

O diagnóstico de asma pode ser feito com base em uma história de sintomas característicos (tosse, sibilos, dor no peito e dispneia) e documentação de limitação de fluxo de ar variável, por meios de espirometria com prova broncodilatadora ou testes de broncoprovocação, já que o diagnóstico clínico no BIE, pode ser complicado [14]. O diagnóstico do BIE utiliza a variação no VEF1 antes e em sequências de 5, 10, 15 e 30 minutos após os testes de provocação, através de veículos como esteira ou bicicleta ergométrica. As manobras de expiração forçada devem ser realizadas de forma padronizada, e o cálculo da variação deve ser realizado em relação ao valor basal, sendo a redução do VEF1 > 10% ou 15%, os quais são observados em um ou dois momentos da avaliação, dependendo da literatura [14]. Para a realização do teste de provocação, o atleta não deve praticar qualquer exercício nas 4 horas precedentes, pois isto poderia levar a um resultado falso negativo, devido a refratariedade neste período [1,16].

Diagnósticos diferenciais ao BIE devem sempre ser considerados, como o Laringoespasma Induzido pelo Exercício, Rinite mal controlada, Refluxo Gastroesofágico e Síndrome de Hiperventilação. Os objetivos do tratamento da asma são alcançar e manter o controle da mesma, melhorar a função pulmonar e prevenir fatores de risco para eventos agudos, como exacerbações. Em relação especificamente ao BIE dependerá diretamente da correlação com asma ou não [17,18].

Medidas ambientais e máscaras podem ajudar a reduzir os efeitos de exposição ao ar frio em atletas de esportes de inverno ou a inalação de partículas de poluentes atmosféricas [19].

Além destes, o aquecimento pré-exercício pode resultar em uma redução da broncoconstrição por exercício em cerca de 50% dos indivíduos, sendo este realizado por pelo menos 10 a 15 minutos, atingindo até 60% da frequência cardíaca máxima. Então, o atleta entrará em um “período refratário” induzido pela liberação de prostaglandinas protetoras [20].

Existem poucos ensaios clínicos randomizados para uma análise adequada da farmacoterapia para o tratamento da BIE. Entretanto, os glicocorticóides inalados são a base da terapia para asma, já que esta é, basicamente, uma patologia de características inflamatórias [16], esses agentes, por via inalatória, são permitidos pelas autoridades esportivas, como a World Anti-doping Agency (WADA) e a Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem (ABCD) [22,23].

A estratégia mais comumente utilizada para atletas portadores ou não de asma e que apresentam a BIE é o tratamento com glicocorticóides inalados, de  $\beta_2$ -agonista inalatório antes do exercício (regular ou em caso de necessidade) em associação ou não com os antagonistas do receptor de leucotrienos (montelucaste) [1,23].

Os  $\beta$ -agonistas de longa duração são boas opções para atletas, já que possuem ação broncodilatadora de até 12h, diferentemente do salbutamol, principal  $\beta$ -agonista de curta duração com ação de até 3h [18]. O formoterol e o salmeterol ( $\beta$ -agonistas de longa duração) não têm restrição de uso WADA. A associação com corticosteroide inalatório cada vez mais está presente, deixando a prescrição isolada de  $\beta$ -agonistas no passado, já que esta interação minimiza a taquifilaxia e favorece o controle da inflamação [17].

A imunoterapia para aeroalérgenos tem eficácia limitada em relação direta com o BIE, pois não existem amplos estudos, todavia, a imunoterapia é amplamente utilizada na asma de origem alérgica, assim, deve-se analisar, em conjunto com o especialista, esta possibilidade, pois além de ser um fator modificador da história natural da doença, não é um tratamento caracterizado como doping [17,21,24].

Assim, devemos ressaltar que o profissional de saúde deve atuar tanto pela saúde do indivíduo quanto pelo bem-estar do instrumento de trabalho do indivíduo, seu corpo, já que qualquer redução da capacidade física pode ser a linha entre a vitória e a derrota.

## Laringoespasma induzido pelo exercício

Laringoespasma induzido pelo exercício (LEIEs) constituem um grupo de afecções causadoras de obstrução laríngea durante exercício, entre estas estão laringomalácia induzida por exercício (LIE, uma obstrução supraglótica causada pelo colapso da aritenóide) e disfunção das cordas vocais induzida pelo exercício (DCVIE) [25,26].

LEIEs apresentam sintomas semelhantes a asma induzida pelo exercício e possui alta prevalência entre a população, entretanto, ainda é confundida com a AIE, o que provoca um diagnóstico equivocado, todavia, muitos não possuem asma associada [27,28]. A prevalência de LEIE é de, aproximadamente, 5% a 7% entre adolescentes e adultos jovens [29].

A obstrução supraglótica aparenta preceder o estreitamento glótico inspiratório, em maior proporção do que durante o período expiratório [20]. Este e outros fatores anatomo-fisiológicos proporcionam algumas hipóteses que sugerem que o LIE possui etiologias variadas, sendo estes o tamanho da laringe, o qual poderia contribuir como fator causal ou facilitador, como durante a puberdade, quando o diâmetro da laringe de mulheres começa seu processo para alcançar um diâmetro menor em relação aos homens, explicando a maior prevalência de mulheres adolescentes com relato de LIE [30,31].

Outra hipótese etiológica envolve a diferença de pressão durante o aumento da intensidade em uma atividade física que, normalmente, exige movimentos respiratórios acelerados. Assim, seria um fenômeno parcialmente passivo, no qual o aumento do esforço e da ventilação aumentaria a pressão transmural negativa [32].

Além disso, o movimento anterior da epiglote realiza uma tensão às estruturas adjacentes e facilitaria o fechamento supraglótico, devido, principalmente, a alta tensão da prega ariepiglótica, puxando a mucosa da aritenóide anteriormente, diminuindo a circunferência da laringe [33].

Uma terceira hipótese seria uma hipersensibilidade das vias aéreas superiores, em um reflexo fisiológico da região glótica para evitar aspiração, o que poderia explicar uma adução local inadequada [33].

Além destas hipóteses, foi proposta uma quarta possibilidade para a origem dos sintomas, a qual estaria intimamente relacionada ao refluxo gastroesofágico, já que após o refluxo ácido atingir a área laringofaríngea induziria a um estado de hiperexcitabilidade [34]. Assim, é indicada a pesquisa diagnóstica complementar e propor tratamento com inibidores da bomba de prótons. Devemos lembrar que a prevalência de refluxo na população varia entre 10% e 60% [35]. Logo, esta seria uma hipótese razoavelmente importante em ser aventada.

O manejo do LEIE, ainda, está em ampla discussão e sem um consenso definido, principalmente, devido a heterogeneidade da etiologia e dos possíveis fenótipos envolvidos. Assim, é indicada uma avaliação criteriosa, na qual se exclua fatores predisponentes e irritantes que possam desenvolver a obstrução, além da exclusão de diagnósticos diferenciais, entre eles o broncoespasmo induzido pelo exercício. Estudos também associam terapia psicológica como fator complementar no tratamento [36,37].

Alguns relatos buscaram identificar possíveis terapias como o uso do brometo de ipratrópio inalado antes da atividade, a qual reduziria a disfunção das cordas vocais [38]. Além das abordagens descritas anteriormente, deve-se avaliar a possível intervenção cirúrgica juntamente com o cirurgião otorrinolaringologista.

## **Anafilaxia induzida pelo exercício**

Anafilaxia é derivado da língua grega *ana* (“inversão”, “repetição”) e *phylaxis* (“guarda”, “imunidade”), tendo sido adotado por Charles Robert Richet e Paul Portier em 1902 [38]. É caracterizada por uma reação de hipersensibilidade intensa e potencialmente fatal que resulta de uma liberação sistêmica de mediadores inflamatórios mastocitários e basófilicos como a histamina, os leucotrienos, a triptase, possuindo, muitas vezes, correlação com uma reação envolvendo a imunoglobulina E (IgE) [38,39].

As reações anafiláticas possuem intensa correlação com alguns alérgenos comuns ao nosso meio como alimentos, anti-inflamatórios,  $\beta$ -lactâmicos e veneno de insetos (abelhas e vespas), devido a sensibilização prévia (IgE específicas) [40]. Todavia, existem quadros anafiláticos, nos quais o paciente não possui sensibilização ao agente causador, como na desgranulação direta de mastócito após o estímulo do receptor MRGPRX2 por fármacos (quinolonas, bloqueadores neuromusculares, icatibanto, opioides), mastoparano veneno de vespas e substância P [41,42].

A caracterização clínica de anafilaxia, ainda, não é consensual. O quadro clínico inicia-se cerca de 5-30 minutos após a exposição ao alérgeno, entretanto, pode-se observar sintomas em até 6h.

As manifestações ocorrem, geralmente, com comprometimento cutâneo associado a um ou mais dos sistemas respiratório (70%), cardiovascular (10-45%), sistema nervoso central (10-15%) e trato gastrointestinal (30-45%). No entanto, não se deve negligenciar uma possível anafilaxia, caso não haja comprometimento cutâneo [42,43].

#### Quadro 1 - Sinais e sintomas de anafilaxia

|   |
|---|
| <p><b>Cutâneos/subcutâneos/mucosas</b></p> <p>Rubor, prurido, urticária, angioedema, rash morbiliforme, erupção pilar</p> <p>Prurido labial, da língua e do palato: prurido palmo-plantar e no couro cabeludo</p> <p>Edema dos lábios, da língua e da úvula</p> <p>Prurido periorbital, eritema e edema, eritema conjuntival, lacrimejamento</p> <p>Palidez, sudorese, cianose labial e de extremidades</p> |
| <p><b>Sistema respiratório</b></p> <p>Laríngeo: prurido e aperto na garganta, disfagia, disfonia, rouquidão, tosse seca, estridor, sensação de prurido no canal auditivo externo</p> <p>Pulmões: respiração curta, dispneia, aperto no peito, sibilância</p> <p>Nariz: prurido, congestão, rinorreia, espirros</p>  |
| <p><b>Aparelho cardiovascular</b></p> <p>Hipotensão, sensação de fraqueza, taquicardia, vertigem, síncope, estado mental alterado</p> <p>Dor no peito, arritmia</p>   |
| <p><b>Sistema gastrointestinal</b></p> <p>Náusea, dor abdominal em cólica, vômitos, diarreia</p>  |
| <p><b>Outros</b></p> <p>Contrações uterinas, convulsões, perda de visão, zumbido, sensação de morte iminente, perda de controle de esfíncteres, estado mental alterado</p>  |

Fonte: Modificado de Guia para manejo da anafilaxia-2012 – Grupo de Anafilaxia da ASBAI. Rev Bras Alerg Imunopatol 2012;35(2).

O diagnóstico diferencial da anafilaxia deve ser levado em consideração, todavia, menosprezar uma possível anafilaxia pode levar o paciente ao óbito. Assim, qualquer afecção que atue em pele e mucosas, possa causar laringotraqueíte, a obstrução brônquica ou uma exacerbação de asma, assim como a síncope vasovagal, embolia pulmonar e outras emergências nos demais sistemas correlacionados com a anafilaxia [42].

A anafilaxia induzida pelo exercício (AIE) é uma afecção inicialmente relatada por Maulitz et al. [44], em 1979, o qual descreveu um quadro de hipersensibilidade ocorrido em atividade física vigorosa precedida por uma ingestão de marisco (camarão e ostras) entre 5 e 24h antes.

Estima-se que AIE possa ter a incidência entre 7 e 9% dentro da epidemiologia da anafilaxia [45], podendo ocorrer em qualquer intensidade de atividade física. Estudos demonstraram que esportes com menor exigência cardiovascular possuem menos relatos [46].

Os alimentos com maior envolvimento na anafilaxia induzida por exercícios com dependência alimentar IgE-mediada são: trigo (com correlação com o 5-omega-

-gliadina), crustáceos, amendoim, milho, leite de vaca, soja, farinhas contaminadas com ácaros e frutas da família das Rosaceae (pêssego, nêspira, ameixa, alperce, cereja e outras) [44,47]. A sintomatologia pode-se iniciar durante ou após o exercício, no entanto, a maioria ocorre cerca de 30 minutos após cessar a atividade [44].

A AIE, também, pode ter medicamentos como gatilho, principalmente, anti-inflamatórios não-esteroidais e antibióticos (cefalosporinas), sendo necessária a interação entre a medicação e a atividade física [44].

Diversas hipóteses têm sido sugeridas para explicar essa enfermidade. A hipótese mais aceita seria a correlação da atividade física com o aumento da permeabilidade gastrointestinal [44]. Esta fisiopatologia estaria relacionada ao aumento de receptores para IgE de baixa afinidade nas células da mucosa intestinal, o que, em pacientes com alergia alimentar, poderia estimular a cascata inflamatória potencializada pelo fluxo sanguíneo aumentado o exercício físico. Estudos demonstraram que o exercício e o AAS intensificam a absorção de alérgenos, principalmente, a ômega-5-gliadina presente no trigo. Assim, caso ocorra ou seja propositalmente realizada uma provocação alimentar com exercício ou AAS poderia induzir a manifestação anafilática [44,47].

A transglutaminase poderia alterar absorção de alérgenos alimentares, o que em associação ao exercício poderia acelerar o processo de distribuição de alérgenos. Outros gatilhos com descrição na literatura seriam ambientes de temperatura elevada ou reduzida, alta umidade, exposição ao pólen sazonal, principalmente em países do hemisfério norte, bebidas alcoólicas, estresse, infecção e período menstrual [48].

O diagnóstico possui inteira relação com uma boa anamnese. Todavia, a dosagem de triptase sérica após o quadro suspeito ou confirmado de anafilaxia induzida pelo exercício, poderia confirmar este, assim como na anafilaxia, viabilizando a posterior intervenção preventiva quanto ao alérgeno desencadeante da reação. Desta forma, é essencial a pesquisa de sensibilização alérgica a alimentos. Entretanto, caso a história e a busca por sensibilização (IgE específica) não sejam claros, o teste de provocação será uma ferramenta importante.

Não há um teste de provocação padronizado exclusivamente para AIE. Entretanto, o protocolo de Bruce é um teste de exercício máximo que utiliza esteira ergométrica, e estimula o aumento da velocidade e inclinação a cada 3 minutos, assim, devido a sua fácil reprodução este teste é amplamente utilizado em associação com ingesta prévia do alimento dito causador da reação. Devemos lembrar que o ambiente deve ser controlado, os sinais vitais devem ser monitorados continuamente e o teste deve ser realizado sob supervisão médica. Deve ser solicitado ao paciente que suspenda anti-histamínicos e antagonistas de leucotrienos, pelo menos, 3 dias antes do teste de provocação [49-51].

Após a hipótese diagnóstica ser proposta deve-se oferecer o aporte necessário para o bem-estar do atleta ou praticante de atividade física. Todos os pacientes devem receber prescrição e treinamento para manejo de epinefrina autoinjetable. Além disso, o paciente deve ser educado sobre os sintomas característicos da anafilaxia, seus

possíveis gatilhos (evitar alimentos entre 4-6h prévias ao exercício, evitar aspirina e/ou AINEs entre 24 e 48h prévias a atividade) envolvidos em cada caso, e recomenda-se a realização de atividades físicas sempre acompanhado. Os anti-histamínicos H1 podem e devem ser utilizados de acordo com a sintomatologia, de maneira regular ou antes da atividade física, caso o especialista julgue necessário [41,44].

## Urticárias crônicas induzidas

De acordo com as diretrizes atuais, a urticária é definida como uma condição determinada pelo aparecimento de urticas, angioedema ou ambos. A urtica é caracterizada por uma lesão com edema central de tamanho variável, quase sempre circundada por eritema, sensação de prurido ou queimação, e natureza fugaz, com a pele voltando ao seu aspecto normal entre 30 minutos e 24 horas. O angioedema, por sua vez, se apresenta como edema súbito e pronunciado da derme inferior e subcutâneo, ou mucosas, com sensação de dor no local, e resolução mais lenta que as urticas, podendo durar até 72 horas [52].

A urticária é classificada quanto a duração das manifestações clínicas em aguda quando os sinais e sintomas persistem por menos do que 6 semanas, ou crônica nos casos em que se manifesta diariamente ou quase diariamente por 6 ou mais semanas. A urticária crônica (UC), por sua vez, pode ocorrer espontaneamente, ou ser induzida por estímulos específicos, como frio, calor, pressão, aumento da temperatura corporal (urticária colinérgica), etc.[52]

A urticária colinérgica e a urticária ao frio são situações de importância a serem consideradas no contexto da prática esportiva [53]. A urticária colinérgica se caracteriza pelo surgimento de lesões micropapulares, relacionadas a elevação da temperatura corporal, a partir de exercício físico ou aplicação local de calor; além do estresse emocional, comidas picantes ou bebidas quentes. As lesões possuem, aproximadamente, entre 1 e 3 mm, localizando-se em tronco e membros superiores. As lesões tendem a durar 15 a 60 minutos e podem estar associadas ao angioedema local. Na suspeita de urticária colinérgica é importante diferenciá-la da anafilaxia induzida pelo exercício, urticária aquagênica, urticária adrenérgica e urticária colinérgica induzida pelo frio [54,55].

O teste de provocação para confirmar urticária colinérgica, também possui como objetivo descartar a anafilaxia induzida pelo exercício. Um protocolo padronizado para diagnosticar e medir os limiares de urticária colinérgica, usando a ergometria com controle da frequência cardíaca tem sido proposto. O teste é realizado por ergometria com controle da frequência cardíaca, assim, o paciente se posiciona na bicicleta ergométrica e inicia as pedaladas, sendo instruído, de maneira que a frequência cardíaca se eleve em 15 batimentos por minuto a cada 5 minutos, alcançando 90 batimentos por minuto acima do nível basal após 30 minutos. O tempo para o surgimento da urticária é inversamente proporcional a intensidade da doença (imagem 1), ou seja, quanto menor o tempo para o surgimento das lesões, mais grave é considerada a urticária colinérgica [54].



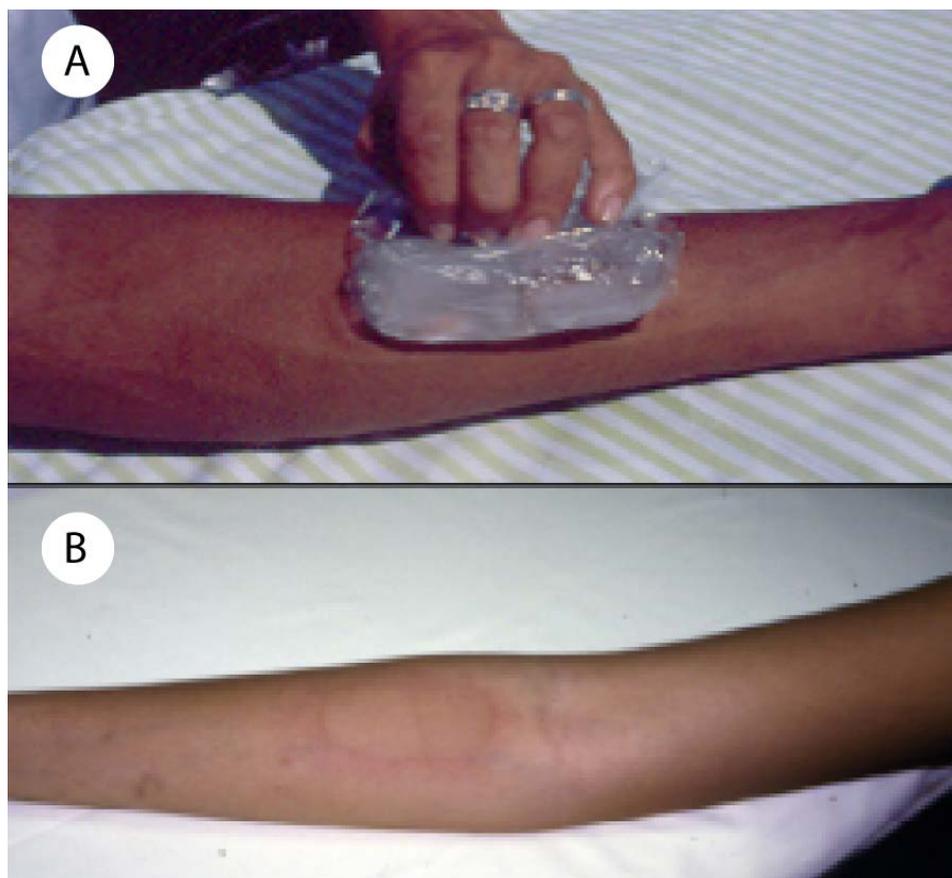
**Imagem 1** - Lesões compatíveis com urticária colinérgica após teste de provocação. Cortesia do Serviço de Imunologia HUCFF-UFRJ

A terapia de primeira escolha é composta por anti-histamínicos não-sedativos. Entretanto, existem alternativas para casos refratários como o omalizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IgE [54].

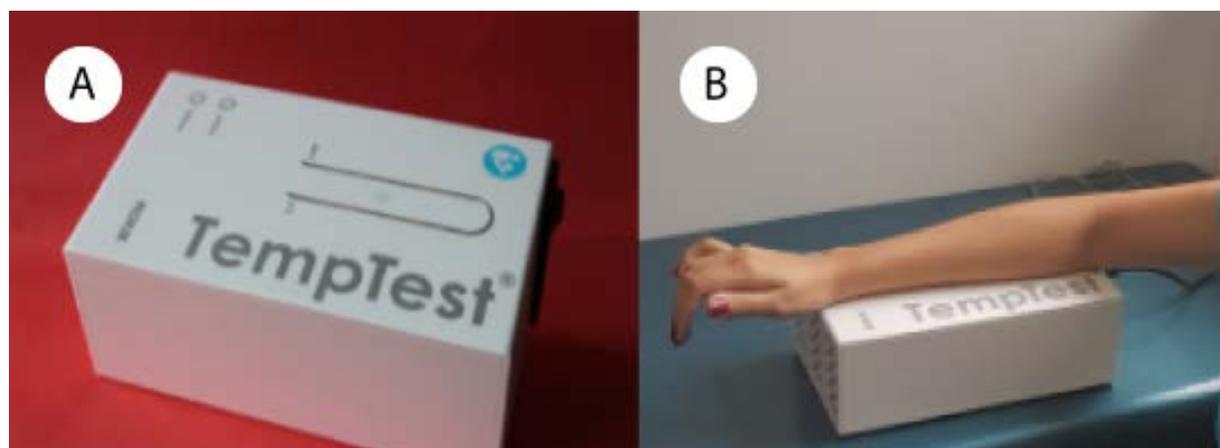
A urticária ao frio é definida pelo surgimento de urticas após exposição ao frio, seja por objetos sólidos, ar ou líquidos frios. As lesões geralmente são limitadas ao local de contato com o frio (urticas e angioedema), porém podem ser generalizadas e acompanhadas por manifestações sistêmicas, inclusive com evolução para insuficiência respiratória aguda e anafilaxia. Estas ocorrem principalmente em situações como carregar objetos refrigerados, nadar em água gelada, permanecer ou entrar em ambiente refrigerado, o que pode colocar nadadores e esquiadores em elevado risco [52,56].

Os métodos de provocação para urticária ao frio incluem o clássico “teste do cubo do gelo” (imagem 2A e 2B) e o TempTest® (imagem 3A e 3B) [54]. O manejo da urticária ao frio inclui: evitar exposição ao frio, bebidas ou alimentos frios; anti-histamínicos não-sedantes nas doses recomendadas ou até quadruplicadas; em casos selecionados o uso de omalizumabe. Nos casos graves, com anafilaxia ao frio, um plano emergencial deve ser instituído, inclusive com a prescrição de autoinjetores de adrenalina, a qual é a medicação padrão-ouro em quadros graves envolvendo mediadores inflamatórios, como a histamina [54].

A Urticária por Pressão Tardia (UPT) é uma condição na qual o edema do tecido profundo ocorre várias horas após um estímulo de pressão sustentado, por exemplo, usando um protetor bucal, aderência prolongada de equipamentos esportivos, nas solas dos pés após corrida, ou nas nádegas após ciclismo de longa distância ou remo. A resposta terapêutica é variável aos anti-histamínicos e uso de doses quadruplicadas muitas vezes se faz necessário. O omalizumabe, dapsona, sulfassalazina, anti-TNF, e teofilina também já foram utilizadas para o controle dos sintomas da UPT [54,57,58].



**Imagem 2 -** (A) Teste de provocação com cubo de gelo (Teste do cubo de gelo) para diagnóstico de urticária ao frio; (B) Teste de provocação com “cubo de gelo” positivo para urticária ao frio. Cortesia do Serviço de Imunologia HUCFF-UFRJ



**Imagem 3 -** (A) TempTest® -Instrumento voltado para teste de provocação em urticária ao frio e urticária ao calor; (B) Realização do teste de provocação específico para urticária ao frio através do TempTest®. Cortesia do Serviço de Imunologia HUCFF-UFRJ

A Urticária por Pressão Tardia (UPT) é uma condição na qual o edema do tecido profundo ocorre várias horas após um estímulo de pressão sustentado, por exemplo, usando um protetor bucal, aderência prolongada de equipamentos esportivos, nas solas dos pés após corrida, ou nas nádegas após ciclismo de longa distância ou remo. A resposta terapêutica é variável aos anti-histamínicos e uso de doses quadruplicadas muitas vezes se faz necessário. O omalizumabe, dapsona, sulfassalazina, anti-TNF, e teofilina também já foram utilizadas para o controle dos sintomas da UPT [54,57,58].

A urticária solar ocorre em indivíduos logo após a exposição ao sol. O manejo inclui proteção de barreira, uso de filtros solares e anti-histamínicos antes da exposição ao sol. Diferentes modalidades terapêuticas foram descritas, de acordo com a intensidade dos sintomas: protetores solares, anti-histamínicos orais, ciclosporina, dessensibilização com diferentes tipos de fototerapia, omalizumabe, plasmaférese, Imunoglobulina Intravenosa (IgIV), afamelanotide, entre outros. Embora tenham sido propostas recomendações terapêuticas no contexto das urticárias crônicas, não há diretrizes ou consenso que definam a abordagem específica para urticária solar [54,57].

A urticária aquagênica é incomum e representa uma reação do corpo à água; isso é independente da temperatura. Anti-histamínicos H1 e terapia com UV são empregados para o tratamento desta doença com resposta variável [54,57].

### Angioedema hereditário

Angioedema hereditário (AEH) é uma doença rara, potencialmente fatal caracterizada por crises de edema cutâneo, submucoso e não correlacionado com urticárias (imagem 5). Os pacientes com AEH apresentam um defeito quantitativo ou qualitativo do inibidor de C1 (C1-INH), enzima da superfamília SERPINA que atua como serinoprotease. Posteriormente foi definido um novo grupo de pacientes com AEH com C1-INH normal [58].



**Imagem 4** - Volumoso angioedema de lábios em paciente portador de angioedema hereditário. Cortesia do Serviço de Imunologia HUCFF-UFRJ

São definidos três tipos de AEH: 1) AEH com deficiência quantitativa de C1-INH (anteriormente designado como AEH C1-INH de Tipo I); 2) AEH com disfunção de C1-INH (anteriormente designado como AEH C1-INH de Tipo II); e 3) AEH com C1-INH normal (anteriormente designado como AEH de Tipo III) [58-60].

O principal mediador do angioedema em pacientes com AEH-1/2 é a bradici-nina através da ligação deste mediador ao seu receptor B2, que é constitutivamente expresso em células endoteliais, e interfere nas junções endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular [61].

Pacientes com AEH sofrem de episódios de angioedema recorrente envolvendo a pele e a submucosa de vários órgãos. Os locais mais comumente afetados são: face, extremidades, genitália, orofaringe, laringe e o sistema digestório. No entanto, manifestações clínicas raras, como dor de cabeça intensa, retenção urinária e pancreatite aguda, também podem ocorrer [61].

Embora muitas das crises ocorram espontaneamente, foram identificados diversos fatores desencadeadores: trauma (mesmo que de pouca intensidade), estresse, infecção, menstruação, gravidez, consumo de álcool, mudanças de temperatura extremas, exercício, uso de inibidores da ECA e uso de estrogênio (anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal). Na adolescência, pode haver aumento substancial da atividade da doença, em particular, nas jovens do sexo feminino, devido aos ciclos menstruais e à utilização de contraceptivos orais contendo estrogênio. Como o trauma está entre as principais causas desencadeantes das crises, atividades físicas de impacto/combate devem ser desencorajadas para estes pacientes [61].

O AEH pode se apresentar por edema não anafilático das vias aéreas superiores, o que pode causar asfixia e morte em atletas, como relatado em um paciente não diagnosticado que praticava artes marciais assim como seus familiares [61]. O tratamento farmacológico para anafilaxia é ineficaz e não se deve atrasar o manejo das vias aéreas. Se não diagnosticado, a mortalidade pode chegar a 33% [62,63].

Todos os pacientes com suspeita de AEH-1/2 (ou seja, angioedema recorrente na ausência de uma causa conhecida) devem ser avaliados para os níveis sanguíneos de C4, C1INH, e função C1INH; e esses testes, se anormalmente baixos, devem ser repetidos para confirmar o diagnóstico.

A educação e a orientação são as ações iniciais mais importantes para evitar consequências graves do AEH e para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Os pacientes devem receber informações por escrito que sejam relevantes sobre o AEH, incluindo medidas preventivas e um plano de ação para tratamento de crise [59].

A identificação e a eliminação de fatores desencadeantes, como o estresse e o trauma, podem reduzir o risco de crises. Esportes de alto impacto e passatempos que tenham risco de trauma são contraindicados, da mesma forma que medicamentos que possam induzir ou prolongar uma crise de AEH, tais como inibidores da ECA, bloqueadores de receptores de Angiotensina II (BRA), medicamentos contendo estrogênio e gliptinas. Pacientes que necessitam de contracepção devem receber apenas progestágenos. Recomenda-se a vacinação contra hepatites A e B, pois produtos derivados do sangue podem ser utilizados no tratamento do AEH, embora não se registre infecção por estes vírus em pacientes que utilizaram os medicamentos atualmente disponíveis [59].

A farmacoterapia do AEH é dividida em três modalidades: profilaxia em longo prazo, profilaxia em curto prazo e tratamento das crises. Por se tratar de uma bibliografia para emergências no esporte nos detivemos a discutir o tratamento das crises de angioedema nestes pacientes.

## Conclusão

O exercício físico pode ser um gatilho de diferentes enfermidades (asma, rinite, anafilaxia, urticária e angioedema hereditário) que prejudicam o desempenho. O diagnóstico precoce de distúrbios imunoalérgicos em atletas é importante com o intuito de implementar medidas preventivas e estratégias de resgate eficazes, permitindo a plena realização do exercício físico.

### Potencial conflito de interesse

Nenhum conflito de interesses com potencial relevante para este artigo foi reportado.

### Fontes de financiamento

Não houve fontes de financiamento externas para este estudo.

### Contribuição dos autores

**Concepção e desenho da pesquisa:** Dortas-Jr SD. **Obtenção de dados:** Dortas-Jr SD, Azizi G. **Análise e interpretação dos dados:** Dortas-Jr SD, Azizi G. **Análise estatística:** Não se aplica. **Redação do manuscrito:** Dortas-Jr SD, Azizi G. **Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:** Dortas-Jr SD, Azizi G.

## Referências

1. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American thoracic society clinical practice guideline: Exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(9):1016-27. doi: 10.1164/rccm.201303-0437ST
2. Kippelen P, Anderson S. Pathogenesis of exercise induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013;33:299-312. doi: 10.1016/j.iac.2013.02.002
3. Langdeau JB, Turcotte H, Bowie DM, Jobin J, Desgagné P, Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1479-84. doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9909008
4. Correia MA Jr, Rizzo JA, Sarinho SW, Cavalcanti Sarinho ES, Medeiros D, Assis F. Effect of exercise-induced bronchospasm and parental beliefs on physical activity of asthmatic adolescents from a tropical region. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(4):249-53. doi: 10.1016/j.anai.2012.01.016
5. Sano F, Solé D, Naspitz CK. Prevalence and characteristics of exercise induced asthma in children. *Pediatr Allerg Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(4):181-5. doi: 10.1111/j.1399-3038.1998.tb00370.x
6. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(Suppl):S1-S47. doi: 10.1016/j.anai.2010.09.021
7. Fitch KD, Sue-Chu M, Anderson SD, Boulet S, Hancox RJ, McKenzie D, et al. Asthma and the elite athlete: summary of the International Olympic Committee's consensus conference, Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:254-60. doi: 10.1016/j.jaci.2008.07.003
8. Bonsignore MR, Morici G, Vignola AM, Riccobono L, Bonanno a., Profita M, et al. Increased airway inflammatory cells in endurance athletes: What do they mean? *Clin Exp Allergy* 2003;33(1):14-21. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01557.x
9. Anderson SD, Kippelen P. Exercise induced bronchoconstriction: pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:116-22. doi: 10.31189/2165-6193-5.3.37
10. Helenius I, Haahntela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):444-52. doi: 10.1067/mai.2000.107749
11. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(2):140-6. doi: 10.1249/00005768-199402000-00003

12. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Woods JA, Bishop NC, Fleshner M, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011;17:6-63
13. Azizi GG, Orsini M, Dortas Júnior SD, Vieira PC, Carvalho RS, Pires CSR, et al. COVID-19 e atividade física: qual a relação entre a imunologia do exercício e a atual pandemia? *Rev Bras Fisiol Exerc* 2020;19(2supl):S20-S29. doi: 10.33233/rbfe.v19i2.4115
14. 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* 2010;45(14):1126-31. doi: 10.1136/bjism.2010.072520
15. Subbarao P, Duong M, Adelroth E, Inman M, Pedersen S, O'Byrne PM, et al. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1008-13. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.048
16. Fitch KD, Morton AR. Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *BMJ* 1971;4:577-81. doi: 10.1136/bmj.4.5790.814-c
17. Global Initiative for Asthma. [Internet] 2020. [cited 2020 Nov 15]. Available from: <http://www.ginasthma.org>
18. Silva D, Couto M, Delgado L, Moreira A. Diagnosis and treatment of asthma in athletes. *Breathe* 2012;8(4):287-96. doi: 10.1183/20734735.009612
19. Millqvist E, Bengtsson U, Löwhagen O. Combining a beta2-agonist with a face mask to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy* 2000;55:672-5. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00558.x
20. Elkins MR, Brannan JD. Warm-up exercise can reduce exercise-induced bronchoconstriction. *Br J Sports Med* 2013;47:657-8. doi: 10.1136/bjsports-2012-091725
21. World Anti-doping Agency. [Internet]. [cited 2020 Nov 13]. <https://www.wada-ama.org>
22. Autoridade Brasileira de Controle de Dopagem. [Internet]. [cited 2020 Nov 13]. <https://www.gov.br/abcd/pt-br>
23. Duong M, Amin R, Baatjes AJ, Kritzinger F, Qi Y, Meghji Z, Lou W, et al. The effect of montelukast, budesonide alone, and in combination on exercise induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:535-9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.051
24. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(3):556-68. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047
25. Christensen P, Thomsen SF, Rasmussen N, Backer V, et al. Exercise induced laryngeal obstructions objectively assessed using EILOMEA. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:401-7. doi: 10.1007/s00405-009-1113-6
26. Nielsen EW, Hull JH, Backer V. High prevalence of exercise-induced laryngeal obstruction in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45(11):2030-5. doi: 10.1249/MSS.0b013e318298b19a
27. 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;32:309-16. doi: 10.1097/00005768-200002000-00010
28. Lakin RC, Metzger WJ, Haughey BH. Upper airway obstruction presenting as exercise-induced asthma. *Chest* 1984;86(3):499-501. doi: 10.1378/chest.86.3.499
29. Johansson H, Norlander K, Berglund L, Janson C, Malinovschi A, Nordvall L, Nordang L, et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax* 2015;70(1):57-63. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205738
30. Zeale DL, Billante CR. Neurophysiology of vocal fold paralysis. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37(1):1-23. doi: 10.1016/S0030-6665(03)00165-8
31. Halvorsen T, Walsted ES, Bucca C, Bucca C, Bush A, Cantarella G, et al. Inducible laryngeal obstruction (ILO) - an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J* 2017;50. doi: 10.1183/13993003.02221-2016
32. Hull JH, Backer V, Gibson PG, Fowler SJ. Laryngeal dysfunction - assessment and management for the clinician. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(9):1062-72. doi: 10.1164/rccm.201606-1249C I
33. Lakin RC, Metzger WJ, Haughey BH. Upper airway obstruction presenting as exercise-induced asthma. *Chest* 1984;86(3):499-501. doi: 10.1378/chest.86.3.499
34. Morris MJ, Deal LE, Bean DR, Grbach VX, Morgan JA. Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea. *Chest* 1999;116(6):1676-82. doi: 10.1378/chest.116.6.1676
35. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2011;66(1):1-14. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02422.x
36. Kim H, Fischer D. Anaphylaxis. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2011;7(Suppl 1):1-7.
37. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026-45. doi: 10.1111/all.12437
38. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudoallergic drug reactions. *Nature*. 2015;519(7542):237-41. doi: 10.1038/nature14022
39. Gonçalves DG, Giavina-Bianchi P. Receptor MrgprX2 nas anafilaxias não alérgicas. *Arq Asma Alerg Imunol* 2018;2(4). doi: 10.5935/2526-5393.20180056
40. Guia para manejo da anafilaxia-2012 – Grupo de Anafilaxia da ASBAI. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2012;35(2).
41. Ben-Shoshan M, Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2011;66(1):1-14. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02422.x

42. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63(6):433-4. doi: 10.1016/0091-6749(79)90218-5
43. Miller CWT, Guha B, Krishnaswamy G. Exercise-induced anaphylaxis: a serious but preventable disorder. *Phys Sportsmed* 2008;36(1):87-94. doi: 10.3810/psm.2008.12.16
44. Shadick NA, Liang MH, Partridge AJ, Bingham C, Wright E, Fossel AH, et al. The natural history of exercise-induced anaphylaxis: Survey results from a 10-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):123-7. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70123-5
45. Wong GK, Krishna MT. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: Is wheat unique? *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13(6):639-44. doi: 10.1007/s11882-013-0388-2
46. Bianchi A, Di Rienzo Businco A, Bondanini F, Mistrello G, Carlucci A, Tripodi S. Rosaceae-associated exercise-induced anaphylaxis with positive SPT and negative IgE reactivity to Pru p 3. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43(4):122-4.
47. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;461-6. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02213.x
48. Geller M. Anafilaxia induzida por exercício. *Braz J Allergy Immunol* 2015;3(2). doi: 10.5935/2318-5015.20150010
49. Giannetti MP. Exercise-induced anaphylaxis: literature review and recent updates. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18(12):72. doi: 10.1007/s11882-018-0830-6
50. Asaumi T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, Nishino M, Ebisawa M. Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(1):44-9. doi: 10.1111/pai.12489
51. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-414. doi: 10.1111/all.13397
52. Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB, et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008;63(8):953-61. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01802.x
53. Dortas Junior SD, Azizi GG, Sousa ACMCF, Lupi O, França AT, Valle SOR. Urticárias crônicas induzidas: revisão do tema. *Arq Asma Alerg Imunol* 2020. doi: 10.5935/2526-5393.20200047
54. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, Nishigori C. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res* 2018;28(1):103-13. doi: 10.1007/s10286-017-0418-6
55. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – TheEAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71(6):780-802. doi: 10.1111/all.12884
56. Del Giacco SR, Carlsen KH, Du Toit G. Allergy and sports in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(1):11-20. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01256.x
57. Dortas Junior S, Azizi G, Valle S. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria associated with chronic inducible urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125(4):486-7. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.011
58. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2020;382(12):1136-48. doi: 10.1056/NEJMra1808012
59. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, Campos RA, Chong-Neto HJ, Constantino-Silva RN, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento do angioedema hereditário - 2017. *Arq Asma Alerg Imunol* 2017;1(1):23-48. doi: 10.5935/2526-5393.20170005
60. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, Bellanti F, Loffredo S, D'Andrea G, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy* 2020;75(11):2989-92. doi: 10.1111/all.14454
61. Ashrafian H. Hereditary angioedema in a martial arts family. *Clin J Sport Med* 2005;15(4):277-8. doi: 10.1097/01.jsm.0000171884.12174.6a
62. Valle SOR, Alonso MLO, Tortora RP, Abe AT, Levy SAP, Dortas SD Jr. Hereditary angioedema: Screening of first-degree blood relatives and earlier diagnosis. *Allergy Asthma Proc* 2019;40(4):279-281. doi: 10.2500/aap.2019.40.4213
63. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73(8):1575-96. doi: 10.1111/all.13384