



Asma

1. Condição Médica

Introdução

A asma é uma síndrome das vias aéreas respiratórias, tipificada por episódios sintomáticos recorrentes, associada a obstrução difusa de vias aéreas que é reversível espontaneamente ou com tratamento, e é marcada pela presença de hiper-responsividade e inflamação crônica das vias respiratórias. Há uma alta prevalência destes episódios nos atletas de competição, muitas vezes sob a forma de asma induzida pelo exercício (AIE) ou broncoespasmo induzido pelo exercício (BEI). A asma induzida pelo exercício (AIE) pode ser definida como um estreitamento transitório das vias aéreas induzida pelo exercício num indivíduo com asma, enquanto o broncoespasmo induzido pelo exercício (BEI), consiste exclusivamente na redução da função pulmonar após a realização de exercício, mesmo na ausência de um diagnóstico anterior de asma (referência 5).

Desde 1 de Janeiro de 2010 que o salbutamol e o salmeterol, quando administrados por inalação e em doses terapêuticas, foram retirados da lista de substâncias proibidas. Assim a AUT deixou de ser necessária. O formoterol deixou de ser proibido desde 1 de Janeiro de 2013, até uma concentração máxima de 54 microgramas em 24 horas. Se for necessária uma dosagem superior a 54 µg/dia, deve ser submetida uma AUT (consultar anexo 1 para obter informação complementar sobre o formoterol).

Grande parte da informação seguinte, e requisitos de testes apenas se referem, atualmente, aos agonistas beta-2 alternativos, por exemplo, terbutalina, procaterol e para doses inaladas de formoterol em excesso de 54 microgramas. Apesar do fato de alguns agonistas beta-2 terem sido removidos da Lista de Substâncias Proibidas, reconhecendo que a asma nem sempre é bem diagnosticada ou tratada e, portanto, recomenda-se que todos os atletas que estão considerando tomar qualquer medicação para a asma procurem um diagnóstico claro junto de um especialista da área respiratória e submetidos aos testes adequadas.

A exigência de uma declaração de Uso foi retirada em 01 de Janeiro de 2011 e portanto, já não é necessário enviar uma Declaração de Uso a qualquer Organização Antidoping. No entanto, o atleta deve, ainda, informar e preencher no Formulário de Controle Antidoping, todos os medicamentos e substâncias tomadas nos últimos sete dias, no momento do controle.

I. Diagnóstico

Critérios de Diagnóstico

- O diagnóstico da asma exige a síntese da história médica com os sintomas respiratórios, exame físico e laboratorial apropriado ou testes de campo.
- A hiper-responsividade das vias aéreas é contínua e o critério mínimo para diagnóstico da asma não é conhecido. No entanto, os sintomas recorrentes de obstrução brônquica, tais como aperto no peito, chiado e tosse provocada pela hiperventilação, exercício ou outros estímulos, são um pré-requisito de diagnóstico para asma ou para AIE em atletas. Os exames laboratoriais não são suficientes para o diagnóstico.
- Os sintomas da asma devem ser verificados pela evidência da reversibilidade da obstrução do fluxo de ar e a interpretação dos resultados dos testes por um pneumologista, poderá ser necessária, em casos mais complicados.

História Médica

- Uma história da asma pode incluir uma história familiar de alergias, febre dos fenos ou eczema. Os indivíduos também podem descrever uma história pessoal de infância com problemas respiratórios, rinite, conjuntivite alérgica ou dermatite. Nesses casos, o desenvolvimento da asma pode fazer parte de uma predisposição atópica. Contudo a asma também pode se desenvolver em indivíduos saudáveis em qualquer idade
- Pode haver também uma história de tosse persistente após uma infecção do trato respiratório, “resfriados” frequentes sem febre, ou influências sazonais específicas e sintomas noturnos intermitentes. Alternativamente, os sintomas podem ser inteiramente induzidos pela atividade.
- No esporte, exemplos de potencial provocação incluem variações ambientais de temperatura, treinamento de resistência e exposição à poluição, tais como de motores de combustão ou produtos químicos para piscinas.
- Outros fatores importantes para a história é a idade de início da asma, a história passada de medicação prescrita, inclusive uso detalhado de agonistas beta-2 e corticóides inalatórios, uma história de exacerbação de asma aguda, incluindo internações hospitalares ou atendimento em unidades de emergência e tratamento prévio com corticosteróides orais.
- Deve ser mantido um registro diário dos sintomas e de picos de fluxo máximos, pode ser útil para fornecer informação complementar. As investigações anteriores devem também ser registradas, inclusive testes cutâneos como o RAST, IgE, contagem total de eosinófilos no sangue periférico e de eosinófilos nos escarros, relatórios de espirometria e quaisquer testes de provocação brônquica anteriores e em qualquer idade.
- Deve ser considerado as comorbidades ou condições clínicas que simulem a asma como a síndrome de hiperventilação, disfunção das cordas vocais, laringomalácia induzida pelo exercício, doença de obstrução do fluxo de ar não reversível, insuficiência cardíaca ou problemas psicológicos.

Exame Físico

Embora o exame físico na Asma Induzida pelo Exercício (AIE) possa ser normal no consultório, ele deve ser executado a fim de:

- Verificar a presença de infecções do trato respiratório superior ou inferior, ou história recente;
- Avaliar a gravidade da obstrução do fluxo de ar em repouso, se presente;
- Identificar comorbidades que possam complicar o tratamento (por exemplo, rinosinusite, refluxo gastroesofágico, insuficiência cardíaca).

Exames Laboratoriais

Espirometria

O indicador mais objetivo da gravidade da asma é a medição da obstrução do fluxo de ar por espirometria. A espirometria é uma medição do fluxo de ar mais sensível do que medidores de pico de fluxo (PEF) e, conseqüentemente, é o melhor método de referência. As medições de PEF são sem dúvida úteis, particularmente para o paciente, a fim de acompanhar as respostas ao tratamento.

Os pontos de corte específicos para espirometria encontram-se recomendados nas referências bibliográficas. Muitos atletas de alta competição têm níveis de função pulmonar acima dos valores normais previstos e, portanto, a função pulmonar normal pode ainda representar um sinal de obstrução das vias aéreas. Deve ser estabelecido um fluxo máximo diário, cuidadosamente mantido, para permitir ao clínico um seguimento do paciente ao longo do tempo.

A espirometria num paciente asmático demonstrará um padrão típico da doença obstrutiva das vias aéreas (reduz a $Ratio$ VEF_1 (volume expiratório forçado)/CVF(capacidade vital forçada)) com fluxo expiratório diminuído que melhora com a terapia broncodilatadora. Contudo, a ausência de uma resposta broncodilatadora não exclui um diagnóstico de asma. Um FEV_1 superior em 12%, ou mais, após o uso de um inalado de agonista beta-2, é considerado o teste padrão de diagnóstico da reversibilidade do broncospasmo.

Testes de provocação brônquica

Uma série de testes de provocação brônquica estão atualmente disponíveis para avaliar a responsividade das vias aéreas em pacientes com asma ou sintomas atípicos no tórax de etiologia indeterminada.

A provocação brônquica pode ser executada pelo uso de testes de hiperventilação fisiológica (exercício ou testes hiperpnéia isocápnica voluntária) ou testes de hiperventilação farmacológica (metacolina, manitol, solução salina hipertônica, histamina). É considerado no diagnóstico uma redução específica do teste em VEF₁ após administração de um agente provocador, sendo comparável à do estímulo do exercício.

Estes testes podem provocar sintomas respiratórios significativos e só devem ser feitos em ambiente supervisionado por equipe médica adequada. Para fazer uma avaliação destes testes com precisão, os pacientes devem parar de tomar todos os broncodilatadores ou anti-inflamatórios, antes do teste de provocação. Para os agonistas beta-2 de curta duração, será de 8 horas e para agonistas beta-2 de longa ação e corticóides inalatórios (GCS) por 24-48 horas antes do teste. Outras referências relevantes são as normas da Sociedade Respiratória Europeia (SRE) e da Sociedade Torácica Americana (STA).

Não será do escopo deste documento fornecer todos os detalhes de cada teste de provocação brônquica. Tal deverá ser feito em colaboração com um médico especialista num laboratório respiratório de referência. Poderá também consultar o Documento de Consenso da Asma do COI. A provocação pode ser causada por inalação de ar frio, ar seco, inalação de aerossóis ou exercício. Testes de provocação comuns, sem nenhuma ordem específica, incluem o seguinte:

- Teste hiperpnéia isocápnica voluntária (diminuição em $\geq 10\%$ do VEF₁);
- Teste de Metacolina por inalação (diminuição em $\geq 20\%$ do VEF₁ - PC20 <4mg/mL, [naive aos esteróides]), ou se, tendo inalado GCS > 1 mês, então PD20 deve ser menor ou igual a 1600 microgramas ou PC20 menor ou igual a 16,0 mg/mL;
- Inalação de Manitol diminuição em $\geq 15\%$ no VEF₁ após a prova;
- Teste de solução salina hipertônica por inalação (diminuição em 15% do VEF₁);
- Teste de estimulação por Exercício (campo ou laboratório) (diminuição em $\geq 10\%$ do VEF₁);
- Teste de Histamina (diminuição em $\geq 20\%$ do VEF₁, com uma concentração de histamina de 8mg/mL, ou inferior, durante um teste de 2 minutos).

Uma resposta positiva a qualquer um dos testes de provocação acima mencionados é requerida para confirmar a hiper-responsividade das vias aéreas. Se não, será necessário uma revisão da ficha médica. A ficha clínica deve ser atualizada, e os resultados dos testes não devem ter mais de quatro anos, no momento da aplicação.

II. Informação médica relevante

De acordo com a Norma Internacional para AUT e de acordo com a melhor prática médica, a documentação clínica necessária para suportar um pedido de AUT de um atleta com asma, ou com alguma das suas variantes clínicas, deve incluir os seguintes detalhes:

- a) História médica completa como referido anteriormente;
- b) Relatório abrangente do exame clínico, com foco específico no sistema respiratório;
- c) Relatório de espirometria;
- d) Se existir presença de obstrução das vias aéreas, a espirometria será repetida após inalação de um agonista beta-2 de curta ação, para demonstrar a reversibilidade da broncoconstrição;
- e) Na ausência de obstrução reversível das vias aéreas, é necessário um teste de provocação brônquica para estabelecer a presença da hiper-responsividade das vias aéreas. Os resultados de teste não devem ter mais do que quatro anos no momento da aplicação;
- f) Nome exato, especialidade e detalhes de contato do médico especialista.

Uma vez que atualmente existem substitutos não-proibidos, como o salbutamol/salmeterol e formoterol, deverá ser incluída uma explicação da razão pela qual está ser prescrito um agonista beta-2 alternativo. A intenção não é negar o uso dos agonistas beta-2 alternativos (diferentes dos não-proibidos), particularmente quando um regime de tratamento já está estabelecido.

III. Boas Práticas no tratamento Médico

A base do tratamento da asma são os glicocorticóides inalatórios, com recursos aos agonistas beta-2 em situações de emergência ou sintomas agudos.

Deve ser enfatizado que o uso excessivo de broncodilatadores de curta e longa ação (agonistas beta-2) pode levar à tolerância e pode ter significativos efeitos prejudiciais para saúde.

1. Nome das substâncias proibidas

a) Agonistas Beta-2

i. Todos os agonistas beta-2 (ex.: terbutalina, procaterol) não mencionados abaixo, como exceções são proibidos e requerem uma AUT.

ii. Salbutamol

O salbutamol **inalatório** não é proibido. Contudo, a presença de salbutamol na urina em valores superiores a 1000 ng/ml, presume uma utilização não terapêutica e será considerado como um resultado analítico positivo. O atleta deverá então documentar os detalhes da sua condição médica e os medicamentos utilizados. O atleta pode então ser obrigado a provar, através de um estudo farmacocinético controlado (ver anexo 2) que o resultado anormal do teste foi consequência do uso de uma dose terapêutica (máximo de 1600 microgramas num período de 24 horas) de salbutamol inalatório.

iii. Salmeterol

O salmeterol inalado não é proibido.

iv. Formoterol

O formoterol inalatório, até a uma dose máxima de 54 microgramas durante um período de 24 horas, não é proibido. Contudo, a presença de formoterol na urina em valores superiores a 40 ng/ml, presume uma utilização não terapêutica da substância e será considerado como um resultado analítico positivo, a menos que o atleta prove, através de um estudo farmacocinético controlado, que o resultado anormal foi consequência do uso de não mais de 54 microgramas ao longo de 24 horas. Se uma dose superior a 54 microgramas/dia é necessária do ponto de vista terapêutico para o atleta, deve ser solicitada uma AUT.

b) Glicocorticóides

A utilização sistêmica (ex.: administração oral ou intravenosa) de glicocorticóides é proibida e necessita de uma AUT. Quando os glicocorticóides sistêmicos são utilizados para o tratamento de uma exacerbação de asma, deve ser submetida uma AUT retroativa/de emergência, assim que for possível à organização antidoping relevante.

IV. Vias de Administração

a) Só determinados agonistas beta-2 inalatórios são permitidos e apenas quando usados **por inalação** em doses terapêuticas.

b) O uso sistêmico (oral, intravenoso ou retal) de glicocorticóides é proibido e necessita de uma AUT

V. Frequência

a) O atleta deve ser sempre medicado com a dose mínima eficaz para controlar os sintomas. Pode ser desenvolvida tolerância para os agonistas beta-2. A prescrição de um agonista beta-2 que simplesmente refira “quando necessário”, raramente é apropriada, e deve ser devidamente esclarecida pelo médico prescritor, com a respectiva dose e frequência. No entanto, a saúde do atleta nunca deve ser posta em causa restringindo a medicação quando necessário (ver o ponto 9. Circunstâncias Especiais).

b) Os glicocorticóides inalatórios devem ser considerados como um pilar do tratamento, usados numa base regular e contínua, e não em resposta imediata a sintomas.

VI. Duração recomendada do Tratamento

A asma pode constituir uma condição para toda a vida. No caso de broncospasmo induzido pelo exercício (BEI), a duração será dependente dos sintomas.

VII. Outros tratamentos alternativos não-proibidos

- Antagonistas dos receptores dos leucotrienos
- Anticolinérgicos
- Cromonas
- Teofilinas (xantinas)
- Agentes anti IgE

VIII. Consequências para a saúde em caso de ausência do tratamento

- Doença crônica
- Exacerbações agudas da asma
- Morte súbita por “estado de mal asmático”
- Incapacidade de participar plenamente nas atividades físicas e esportes de competição

IX. Monitoramento do Tratamento

Devido à natureza “variável da obstrução das vias aéreas”, o monitoramento contínuo deve envolver um registro diário de sintomas diurnos e um diagrama de fluxo máximo, para avaliar o efeito do tratamento e a influência do exercício. Do mesmo modo, a técnica de inalação correta deve ser aprendida e monitorizada.

O tratamento deve ser alterado ou interrompido se o diagnóstico for revisto. O monitoramento do recurso a serviços de emergência médica e da necessidade de corticoterapia sistêmica, também são indicadores úteis do controle terapêutico.

X. Validade da AUT e processo de revisão recomendado

A validade recomendada de uma AUT para um atleta asmático é de 4 anos, com a revisão anual por um médico com experiência no tratamento de atletas. Em alguns casos, a organização antidoping pode impor condições tais como a revisão por um especialista dentro de um determinado período de tempo.

XI. Medidas de Precaução Apropriadas

Todos os agonistas beta-2 e glicocorticóides por via sistêmica são proibidos.

O atleta não deve ser exposto a nenhum teste de provocação brônquica no momento, ou imediatamente antes, de um evento esportivo, quando a sua saúde pode ser significativamente afetada. O atleta deve decidir em conformidade. A necessidade de testes e opções disponíveis terá de ser avaliada caso a caso.

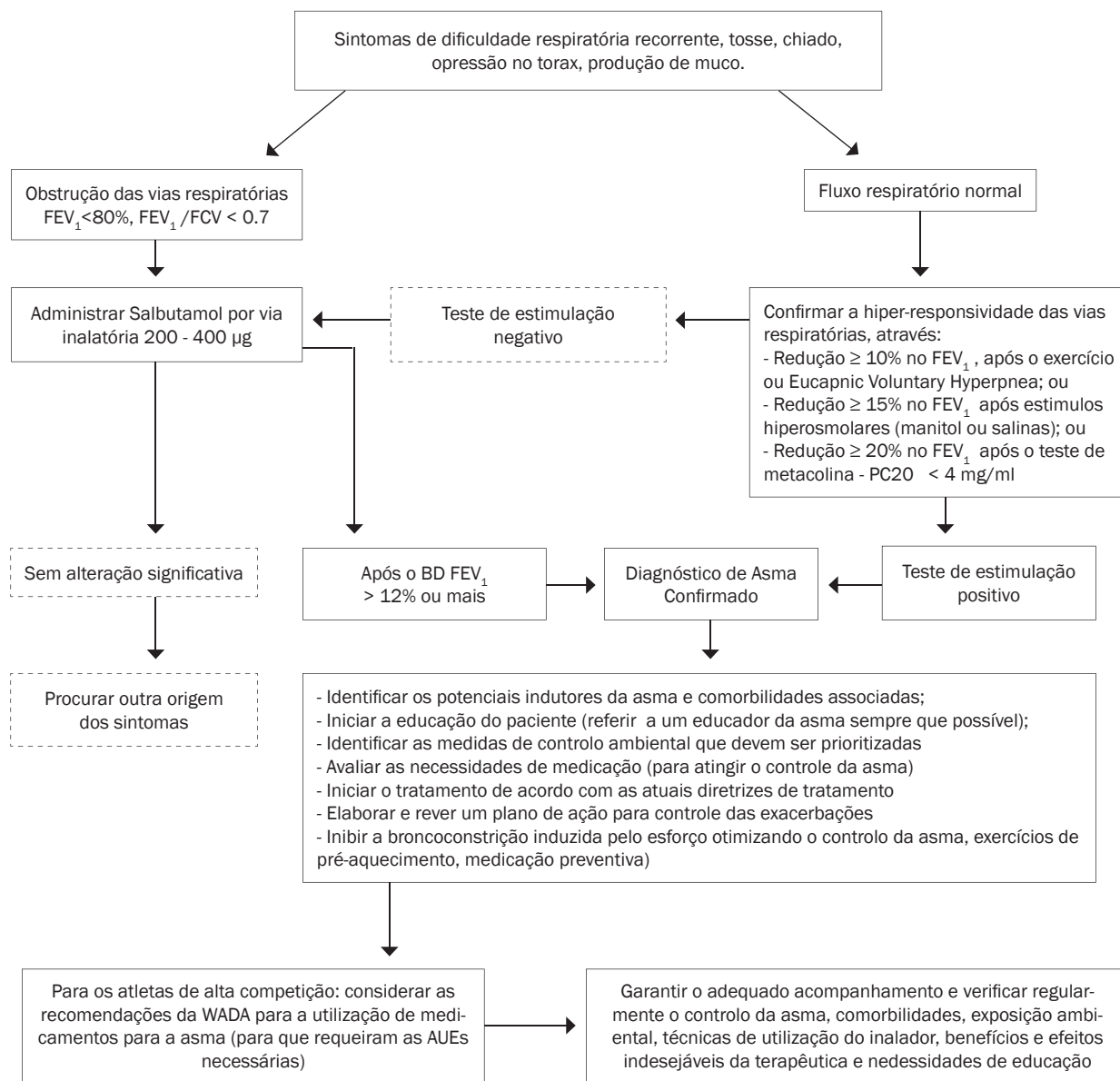
XII. Circunstâncias especiais

Quando as circunstâncias são excepcionais e o tratamento tem ser iniciado antes da AUT ser aprovada, deve ser feita referência ao artigo WADA ISTUE 4.3, relativo à concessão de AUT retroativa/emergência. É necessário a documentação completa e clara do incidente médico e o processo do pedido de AUT deve ser iniciado à primeira oportunidade.

A saúde de um atleta nunca deve ser posta em risco pela não administração de medicamentos em caso de emergência.

Gestão da Asma em Atletas

BD: Broncodilatador; CVF: Capacidade vital forçada



Fonte: Fitch K et al. « Asthma and the elite athlete: Summary of the IOC Consensus Conference, Lausanne Switzerland, January 22-24, 2008, Journal Allergy & Clinical Immunology Volume 122, Number 2, August 2008, p. 257.

XIII. Referências

1. Report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI): *Recognizing and diagnosing exercise related asthma, respiratory and allergic disorders in Sports. Diagnosis, treatment and the relationship to Doping*. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Del Giacco S, Delgado L, Drobnic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P.
2. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Delgado L, Del Giacco SR, Drobnic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P. "Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology." *J Allergy* (63) 2008.
3. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Delgado L, Del Giacco SR, Drobnic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P. "Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sport as and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society and European Academy of Allergy and Clinical Immunology." *J Allergy* (63) 2008.
4. *European Respiratory Journal*, 2005, Monograph 33 "Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise Related Asthma." In "Respiratory and Allergic Disorders in Sport" Ed K-H Carlsen et al.
5. Fitch K, Sue-Chu M, Anderson S, Boulet LP, Hancox R, McKenzie D, Backer V, Rundell K, Alonso JM, Kippelen P, Cummiskey J, Garnier A, Ljungqvist A. "Asthma and the elite athlete: Summary of the IOC Consensus Conference Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008" *J Allergy & Clinical Immunology* 122(2) 2008.
6. Fitch K, Sue-Chu M, Anderson S, Boulet LP, Hancox R, McKenzie D, Backer V, Rundell K, Alonso JM, Kippelen P, Cummiskey J, Garnier A, Ljungqvist A. "Why inhaled Beta2 agonists are prohibited and why the IOC has introduced its policy on inhaled beta2 agonists." *J Allergy & Clinical Immunology* 122(2) 2008.
7. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, December 2011.



Anexo 1

Formoterol

Desde 2013 que é não é proibido no esporte o formoterol inalatório, numa dose máxima de 54 microgramas (microgramas) em 24 horas. Quando inalado, como sal de fumarato, isolado ou em associação com a budesonida (vulgarmente comercializado em todo o mundo como Symbicort) é administrado na forma de pó pelo Turbohaler, sendo que cerca de 75% da dose administrada é efetivamente assimilada. Assim, uma preparação contendo 12 microgramas de formoterol proporciona ao paciente aproximadamente 9 microgramas por inalação. Se são administradas duas inalações, duas vezes por dia (isto é, 48 microgramas), a dose administrada ao paciente é de 36 microgramas.

A Lista de Substâncias e Métodos Proibidos da AMA refere-se à dose inalada (administrada) e não à dose libertada do inalador de dose calibrada.

A dose padrão do formoterol é de 24 microgramas/dia, com uma dose máxima de 36 microgramas/dia. Em alguns países, a dose máxima pode ser de 54 ou até mesmo 72 microgramas/dia, porém esta é geralmente apenas para o tratamento a curto prazo da asma durante as exacerbações. Em situações raras em que é prescrita uma dose superior a 54 microgramas (inalados) em 24 horas, o atleta deverá solicitar uma AUT juntando testes da função respiratória e um relatório médico elaborado por um médico especialista na função respiratória. Se for devido a uma exacerbação da asma, deve ser solicitada uma AUT de emergência/retroativa o mais rapidamente possível, segundo a Norma Internacional para AUT.

A menos que uma AUT tenha sido concedida, a presença de formoterol na urina superior a 40 ng/ml presume-se não ser um uso terapêutico da substância e será considerado como um resultado analítico positivo a menos que o atleta comprove, através de um estudo farmacocinético controlado, que o resultado anormal foi consequência do uso de formoterol inalatório numa dose não superior a 54 microgramas durante 24 horas.



Anexo 2

Princípios orientadores fundamentais para um estudo de excreção controlada

Princípios orientadores fundamentais para um estudo farmacocinético controlado, tal como referido na Lista de Substâncias Proibidas:

1. O estudo deve ser conduzido num ambiente controlado, permitindo uma rigorosa e independente supervisão da administração do medicamento (via, dose, frequência, etc) e protocolo de coleta de amostras (matriz, volume, frequência).
2. Deve ser estabelecido um período de *wash-out* para que seja possível recolher amostras de urina basal ou de sangue imediatamente antes da administração do fármaco, ou seja, o atleta não deve tomar a medicação antes do teste. A necessidade do medicamento por razões terapêuticas, bem como a farmacocinética conhecida do produto, devem ser levadas em conta se necessário.
3. A recolha de amostras de urina deve ocorrer sempre que o atleta deseje urinar, mas com uma periodicidade mínima de duas horas durante o período de monitorização. Os períodos de amostragem devem ser ajustados de acordo com a farmacocinética conhecida do produto (por exemplo, todos os 30 minutos, ou podem ser consideradas coletas noturnas, caso tal se justifique).
4. O atleta deve tomar o medicamento de acordo com o plano terapêutico (dose, frequência, via de administração) declarado no formulário de controle antidoping ou, em alternativa, seguir o plano terapêutico indicado na AUT, se existir. A dose administrada nunca deve exceder a dose /frequência máxima recomendada pelo fabricante do fármaco ou a um nível de segurança estabelecido pelo médico do atleta.
5. As amostras devem ser analisadas num laboratório acreditado pela AMA, recorrendo a um método analítico adequado e validado. A correção para gravidade específica deve ser utilizada em conformidade com as disposições da Norma Internacional para Laboratórios da AMA e seus documentos técnicos.
6. O laboratório acreditado da AMA emitirá um relatório detalhado, indicando os resultados das análises e a sua interpretação, se necessário. Se necessário, a Autoridade Antidoping pode pedir a revisão dos resultados por um especialista independente.