
Hiperresponsividade brônquica

ADALBERTO SPERB RUBIN, CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA, JOSÉ ALBERTO NEDER,
JUSSARA FITERMAN, MÁRCIA MARGARETH MENEZES PIZZICHINI

1. INTRODUÇÃO

A medida da responsividade das vias aéreas, através dos testes de broncoprovocação, não apenas em pesquisa, mas também na prática clínica, tornou-se consideravelmente popular nos últimos 20 anos por diversas razões: 1) o desenvolvimento e validação de testes bem padronizados, acurados, seguros e reprodutíveis; 2) a publicação de protocolos detalhados que permitem a execução destes testes em laboratórios que atendam as especificações exigidas; 3) a demonstração da utilidade do teste na prática clínica em adultos e crianças⁽¹⁻⁹⁾.

O objetivo deste relatório é, fundamentado na revisão crítica da literatura, introduzir e discutir a utilidade dos principais testes de broncoprovocação atualmente utilizados na prática clínica, além de revisar aspectos práticos de sua execução, problemas metodológicos, indicações, contra-indicações e precauções. Diretrizes semelhantes foram publicadas por outras Sociedades^(10,11). O presente documento procura atualizar o tema, além de discutir mais amplamente as indicações (e limitações) destes testes, bem como estimular sua maior disseminação em nosso meio.

O termo responsividade de vias aéreas descreve a facilidade com a qual as vias aéreas se estreitam quando expostas a estímulos provocativos⁽¹²⁾. Hiperresponsividade brônquica (HRB) pode ser definida como um aumento na facilidade e grau de estreitamento das vias aéreas em resposta a estímulos broncoconstritores *in vivo*. Clinicamente, a HRB se manifesta como sintomas de tosse, aperto no peito e chiado após exercício, ou com exposição ao ar frio ou outros irritantes ambientais, ou ainda após estimulação mecânica das vias aéreas tais como aquelas que ocorrem com risadas ou com manobras expiratórias forçadas.

No laboratório, responsividade anormal é reconhecida por resposta broncoconstritora exagerada a agentes broncoativos inalados ou a estímulos físicos, tais como exercício e hiperventilação eucápnica.

O método mais largamente aplicado para avaliar a responsividade inespecífica envolve a administração por aerossol de agentes farmacológicos com efeitos contráteis sobre a musculatura de vias aéreas, em geral histamina, metacolina ou carbacol. O teste de broncoprovocação por exercício para detectar HRB é relativamente insensível. Diversos estudos demonstraram que o teste de exercício é incapaz de separar asmáticos de normais em muitos

casos^(13,14). Uma excelente separação pode ser obtida pelos testes de broncoprovocação com agentes farmacológicos.

O exercício como teste de broncoprovocação é considerado ao final deste capítulo.

2. DEFINIÇÃO DE TERMOS

• **Teste de broncoprovocação (TBP)** – medida da responsividade das vias aéreas através de um estímulo broncoconstritor aplicado (em geral, inalado) até que um nível preestabelecido de broncoconstrição seja atingido, o que é tipicamente medido por uma queda de 20% no volume expirado forçado no primeiro segundo (VEF₁).

Um dos principais problemas da medida da responsividade das vias aéreas é a grande quantidade de estímulos que podem ser utilizados, muitos dos quais não estão adequadamente padronizados, o que compromete o significado dos resultados. Basicamente, a medida da responsividade das vias aéreas pode ser realizada através de dois tipos de estímulos: os diretos e os indiretos.

Os estímulos diretos, como o próprio nome indica, atuam diretamente sobre a musculatura brônquica determinando broncoconstrição. Metacolina, histamina e carbacol são exemplos de estímulos diretos. Devido a que a inflamação é um achado característico da asma, junto com a HRB, há recente interesse em TBP com estímulos indiretos que façam as células inflamatórias liberar mediadores endógenos pré-formados, os quais, por sua vez, provocam contração da musculatura lisa⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Entre estes se situa a adenosina, aerossóis não isotônicos de salina e água destilada. Embora mais específicos para o diagnóstico de asma, tem menor sensibilidade e não são feitos na rotina.

Os testes de broncoprovocação com agentes farmacológicos diretos são os testes de escolha para a medida da responsividade das vias aéreas, tanto em pesquisa quanto na prática clínica. Destes, os mais bem investigados, validados e padronizados são os da metacolina, carbacol e histamina e, por isto mesmo, os mais comumente utilizados. A hiperresponsividade medida por estes agentes se correlacionam bem e os resultados são considerados similares.

Os testes de broncoprovocação baseiam-se no fato de que a musculatura lisa brônquica, quando exposta a determinadas condições (por exemplo, substâncias colinérgicas, produtos alergênicos, exercício), reage com aumento do tono, isto é, com broncoconstrição. Indivíduos com

hiperresponsividade das vias aéreas necessitam de estímulos (doses) muito menores para apresentar broncoconstrição significativa do que as pessoas com responsividade normal. Asmáticos apresentam responsividade brônquica 10 a 100 vezes maior que a população geral.

- **DP₂₀** – dose do estímulo requerido para provocar grau de broncoconstrição que determine uma queda de 20% (em relação ao valor basal) no VEF₁.

- **CP₂₀** – concentração do estímulo requerido para provocar um grau de broncoconstrição que determine uma queda de 20% (em relação ao valor basal) no VEF₁.

- **Responsividade das vias aéreas** – é a expressão universalmente preferida quando se discute PD₂₀ ou PC₂₀, porque compreende dois mecanismos que podem ser responsáveis pelas diferenças, nestas medidas, entre indivíduos observados em um mesmo período (estudo transversal) ou em um mesmo indivíduo observado ao longo do tempo (estudo longitudinal). Estes dois mecanismos compreendem a hiperreatividade e a hipersensibilidade^(12,19).

- **Hiperreatividade** – intensidade da broncoconstrição em resposta ao estímulo, medida pela inclinação da curva dose-resposta.

- **Hipersensibilidade** – diminuição na quantidade do estímulo necessário para provocar o nível de broncoconstrição desejado, medida pelo desvio da curva dose-resposta para a esquerda.

- **Hiperresponsividade das vias aéreas ou brônquica (HRB)** – indica uma resposta broncoconstritora exagerada das vias aéreas a um estímulo broncoconstritor como medida pelo PD₂₀ ou PC₂₀, podendo ser devida tanto a hiperreatividade e/ou a hipersensibilidade.

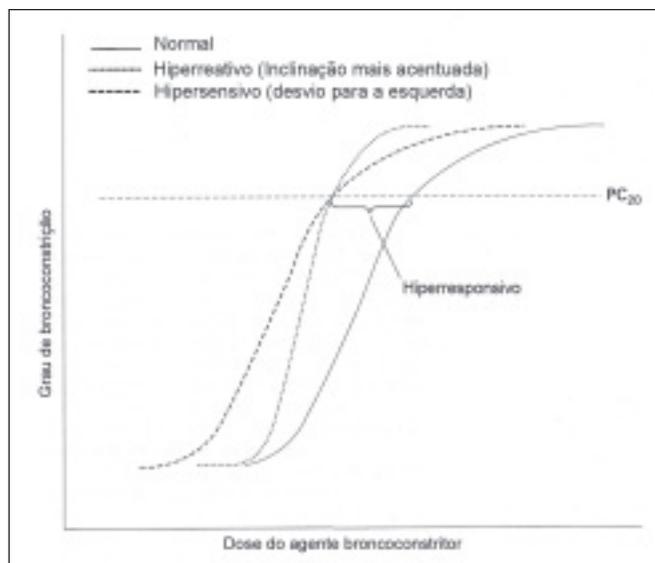


Figura 1 – Curvas dose-resposta em normais, hiperreativos e hipersensíveis

3. MECANISMOS

Os mecanismos da HRB são múltiplos, sendo associados com inflamação aguda e crônica e com o remodelamento das vias aéreas, especialmente com o aumento da massa de músculo liso das vias aéreas⁽²⁰⁻²²⁾. A maior tendência à contração pode dever-se também a perda dos fatores que se opõem ao encurtamento do músculo liso⁽²³⁾, por alterações intrínsecas ao músculo liso e por perda da retração elástica do parênquima pulmonar.

A inflamação eosinofílica da parede das vias aéreas é um achado proeminente da asma e que contribui para o desenvolvimento de HRB. A inflamação não é o mecanismo isolado, porque se eliminando a inflamação com corticosteróides, não se abole a HRB⁽²⁴⁾. Contudo, flutuações na extensão da inflamação eosinofílica podem se correlacionar com as mudanças na HRB vistas durante o curso da doença, como observado por exposição ou afastamento de alérgenos.

4. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de HRB excede a prevalência de asma na população geral⁽²⁵⁾. A maioria destes indivíduos não tem doença respiratória, de modo que o significado da HRB é incerto. Inflamação das vias aéreas pode ser demonstrada em alguns casos assintomáticos com HRB⁽²⁶⁾. Igualmente uma pequena, porém significativa proporção dos indivíduos com HRB na população geral irão desenvolver asma se seguidos longitudinalmente⁽²⁷⁾. Em estudos populacionais há uma correlação positiva da HRB com: diagnóstico de asma em qualquer época, pelo menos um ataque de chiado, sintomas de rinite no último mês, testes cutâneos positivos e tabagismo atual⁽²⁸⁻³¹⁾. Aos 60 anos HRB é demonstrada em 40% dos indivíduos fumantes⁽³⁰⁾. Indivíduos obesos têm HRB e asma com maior frequência, em comparação com o restante da população^(32,33).

Estudos epidemiológicos sugerem que a HRB tem ambos, um componente genético e um ambiental⁽³⁴⁾. Familiares de asmáticos e pacientes com rinite alérgica têm reatividade brônquica maior, frequentemente na faixa da asma⁽³⁵⁾. Em crianças da população geral, HRB parece se associar com asma nos pais, atopia independentemente da expressão da asma (como em portadores de rinite, ou apenas testes cutâneos positivos) e doença respiratória precoce⁽³⁶⁾.

5. INDICAÇÕES

a) Considerações gerais

Habitualmente a asma pode ser diagnosticada por uma combinação de história, exame físico, espirometria, variação diurna da obstrução das vias aéreas e resposta ao tratamento. O TBP é desnecessário na maioria dos casos.

O diagnóstico de asma nunca deve ser feito apenas pelo resultado do TBP. Os TBP, por outro lado, são testes clínicos úteis e subutilizados.

HRB ocorre em fumantes, antigos asmáticos, pacientes não asmáticos com rinite alérgica, e mesmo indivíduos assintomáticos normais não atópicos. Os pontos de corte selecionados para chamar o teste de anormal (HRB) irá incluir em geral 10% da população normal, excluindo-se desta porcentagem os fumantes e os atópicos não asmáticos^(37,38). Assim, embora a proporção de indivíduos não asmáticos na população geral tendo HRB não seja grande, o número é maior do que a porcentagem de asmáticos (20 e 5 a 10% para HRB e asma, respectivamente). Por outro lado, se a amostra incluir casos em que a prevalência de asma é provavelmente maior, por exemplo, por inclusão de indivíduos com sintomas episódicos de tosse, chiado e aperto no peito, o valor preditivo positivo aumenta significativamente. Em conclusão, o teste não tem valor para o diagnóstico epidemiológico de asma, mas é útil na investigação de sintomáticos respiratórios com espirometria normal. Entretanto, outros possíveis diagnósticos que se associam com HRB (rinossinusites) devem ser afastados antes que um ensaio terapêutico com base no TBP seja iniciado.

b) Diagnóstico de asma em pacientes com sintomas respiratórios

O TBP deve ser considerado quando asma é um diagnóstico provável e os métodos tradicionais, especialmente a espirometria, não estabeleceram o diagnóstico.

Sintomas que sugerem asma incluem chiado, dispnéia, aperto no peito, ou tosse nas seguintes circunstâncias: 1) com exposição ao ar frio; 2) após exercício; 3) durante infecções respiratórias; 4) após exposições inalatórias no local de trabalho e 5) após exposição a alérgenos e outros desencadeantes de asma, como irritantes respiratórios. Uma história de tais sintomas aumenta a probabilidade pré-teste de asma. O valor diagnóstico ótimo do TBP (a maior combinação de valor preditivo positivo e negativo) ocorre quando a probabilidade pré-teste é de 30-70%. Nesta situação o valor preditivo pós-teste será elevado, como ocorre no laboratório de função pulmonar⁽³⁹⁾.

Se a probabilidade prévia é baixa, como em estudos populacionais, o teste é inútil para diagnóstico de asma. Como mostrado na figura, um teste positivo, com uma prevalência de asma de 5%, irá resultar em probabilidade pós-teste de apenas 27%. Na presença de probabilidade prévia de 40% ou mais, o valor preditivo pós-teste excede 80%⁽⁴⁰⁾.

Diversas condições respiratórias resultam em HRB, incluindo sinusite crônica, rinite alérgica, bronquiectasias, bronquite crônica, fibrose cística, infecções virais respira-

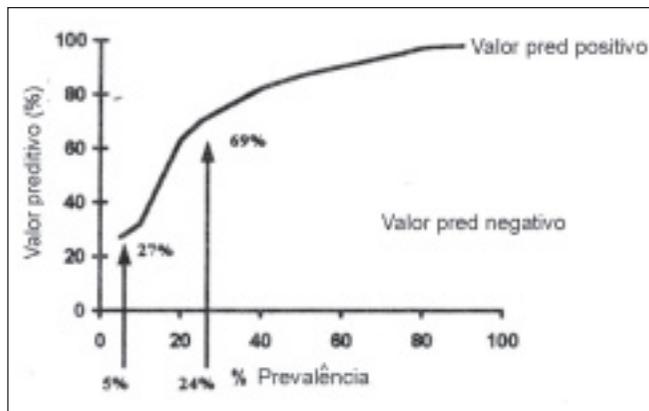


Figura 2 – Valor diagnóstico da hiperresponsividade brônquica

tórias e exposição a poluentes oxidantes. Em geral, mudanças na responsividade que ocorre com condições inflamatórias agudas tendem a ser transitórias e, no caso de infecções virais respiratórias, podem retornar ao normal após algumas semanas. Responsividade anormal associada com DPOC, por outro lado, tende a ser fixa e se correlaciona com o nível de alteração da função pulmonar. Por esta razão, testes de provocação farmacológicas não podem ser usados para discriminar entre asma e doenças caracterizadas por limitação não reversível ao fluxo aéreo em pacientes com espirometria anormal.

Pacientes com sintomas de bronquite aguda na prática geral podem ter asma⁽⁴¹⁾. Nesta situação, história de chiado recorrente, ataques de dispnéia e sintomas desencadeados por exposição a alérgenos são sugestivos de asma. O TBP pode ser feito após 4-6 semanas do episódio agudo para confirmar HRB e corroborar o diagnóstico.

Indicação em “DPOC” seria fumante com ou sem tosse crônica, com queixa de dispnéia de esforço ou intermitente, e com espirometria normal (o que afasta DPOC, mas não explica os sintomas).

c) Gravidade da asma

Embora o grau de reatividade brônquica se correlacione com a gravidade da asma, a correlação é pobre e resulta em pequeno valor preditivo em casos individuais. Existe considerável superposição na responsividade entre grupos de pacientes que requerem apenas terapia ocasional e aqueles que são esteróide-dependentes⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. A queda da CVF em resposta à metacolina é melhor indicativo da gravidade da asma do que a queda do VEF₁^(45,46).

Em pacientes tidos como portadores de asma grave, um teste negativo deve indicar a busca de diagnóstico alternativo (ex, disfunção de cordas vocais, ataques de hiperventilação/pânico, freqüentemente tratados em pronto-socorro com inalações de broncodilatador, com aparente resposta).

d) Acompanhamento da asma

O uso de medidas de reatividade brônquica como uma maneira de seguir o curso da asma não está estabelecido. Doses moderadas ou altas de corticosteróides inalados raramente abolem, mas reduzem a responsividade brônquica em conjunto com o controle dos sintomas. Um estudo envolvendo 75 adultos com asma leve a moderada demonstrou que o tratamento tendo por objetivo o controle e otimização da HRB resultou em melhor controle da asma e redução da infiltração de eosinófilos na mucosa brônquica; porém 500 pacientes deveriam seguir esta estratégia para se evitar uma exacerbação brônquica por ano, o que não é custo-efetivo.

e) Asma ocupacional

Os TBP têm também utilidade na avaliação de pacientes com risco de desenvolver asma ocupacional devido a sensibilizantes no local do trabalho. Medidas seriadas podem detectar mudanças na responsividade relacionadas à exposição ou afastamento no local de trabalho, assim permitindo remoção precoce do ambiente de risco⁽⁴⁷⁾. Em indivíduos com história positiva para asma ocupacional, um teste de metacolina negativo torna bastante improvável um teste positivo com o agente ocupacional⁽⁴⁸⁾. Teste positivo, entretanto, não indica sensibilização específica.

f) Investigação de tosse crônica sem causa aparente

Para diagnosticar tosse decorrente de asma, o TBP com metacolina tem valor preditivo positivo em torno de 70%, se aplicado na investigação inicial⁽⁴⁹⁾. Os resultados são apenas sugestivos de asma quando seguidos de uma resposta favorável ao tratamento da asma.

HRB é demonstrada em muitos pacientes com tosse crônica e radiografia de tórax normal. Nestes casos é importante excluir inicialmente rinossinusite, a causa mais freqüente, já que esta se associa com HRB com freqüência. Por outro lado, asma e rinite freqüentemente coexistem no mesmo paciente. Muitos pacientes com rinite isolada demonstram HRB e estudos prospectivos sugerem que a alergia nasal pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de asma. O tratamento de pacientes com rinite pode melhorar os sintomas de asma, o calibre das vias aéreas, e a HRB à metacolina e ao exercício. Finalmente, estudos de mecanismos de fisiologia das vias aéreas têm demonstrado que a doença nasal pode influenciar a função pulmonar por mecanismos diretos e indiretos⁽⁵⁰⁾. Recentemente demonstrou-se também que HRB ocorre em torno de 1/3 dos pacientes com refluxo gastroesofágico, outra condição comum que resulta em tosse crônica⁽⁵¹⁾. Pacientes com bronquiectasias e sinusite exibem também HRB com grande freqüência⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Portanto o tes-

te de broncoprovocação deve ser valorizado na ausência de achados indicativos destas condições.

Tosse variante de asma é caracterizada por bronquite eosinofílica semelhante à asma. A tosse variante de asma progride para asma típica em torno de 25%-45% dos casos e portanto o diagnóstico de tosse crônica com HRB não deve ser rotulado inicialmente como asma^(55,56). Por outro lado, diversos pacientes com inflamação eosinofílica das vias aéreas têm teste de metacolina negativo (bronquite eosinofílica)⁽⁵⁷⁾. Bronquite eosinofílica sem asma causa em torno de 10% dos casos de tosse isolada crônica em centros terciários. Embora por definição a responsividade brônquica seja normal, ela diminui com o tratamento com corticóide inalatório. Alguns consideram a bronquite eosinofílica com tosse como asma sem hiperreatividade brônquica⁽⁵⁸⁾. A diferença estrutural entre a bronquite eosinofílica associada a HRB ou não reside na infiltração por mastócitos no músculo liso das vias aéreas no primeiro grupo, constituído pelos asmáticos⁽⁵⁹⁾.

Da mesma forma, podem existir sintomas respiratórios episódicos (tosse, chiado, aperto no peito, dispnéia e expectoração), em que se demonstra bronquite eosinofílica em 1/3 dos casos, mas não há hiperreatividade brônquica. Em torno de 15% destes indivíduos desenvolvem asma no período de um ano⁽⁵⁸⁾.

A pesquisa de eosinófilos é útil na investigação de casos de tosse crônica de causa inaparente^(57,60), porém deve-se ter presente que a bronquite eosinofílica pode também ocorrer em rinite alérgica e refluxo gastroesofágico.

Um algoritmo para pesquisa de tosse crônica é mostrado na Figura 3.

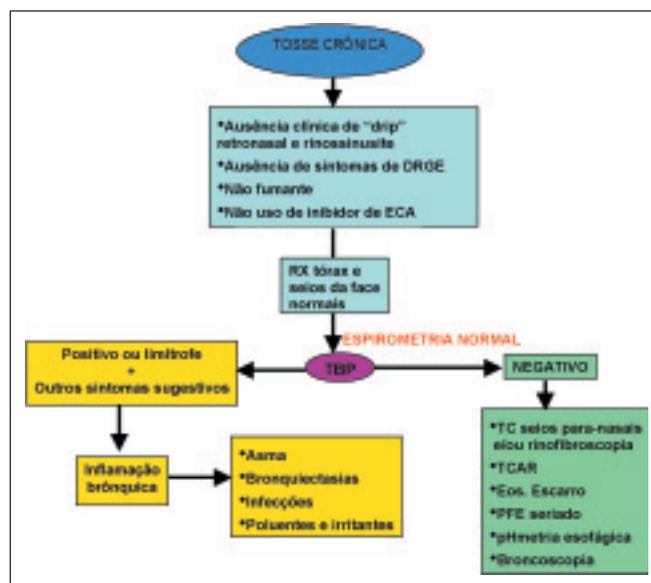


Figura 3 – Algoritmo para investigação da tosse crônica

g) Investigação de dispnéia atípica e/ou sem causa determinada

Grandes séries sobre investigação de dispnéia de causa inaparente demonstraram que a asma é a causa mais comum, se a espirometria é normal^(6,7,61). Nestes casos, se aceita que a obstrução ocorre em vias aéreas periféricas, havendo, portanto, ausência de sibilância e tosse. A queixa primária é dispnéia aos esforços.

Indivíduos obesos têm HRB e asma com maior frequência, em comparação com o restante da população^(32,33). Obesos com dispnéia sem causa aparente podem ter várias causas para este sintoma, incluindo HRB, de modo que o TBP está indicado na ausência de obstrução ao fluxo aéreo, mesmo na presença de CVF reduzida.

h) Teste de broncoprovocação negativo afasta asma?

Na prática o teste de broncoprovocação é utilizado para o diagnóstico de asma. Embora o conceito de responsividade anormal das vias aéreas se tenha originado dentro do contexto de nossa compreensão da asma e sua labilidade associada das vias aéreas, é discutível se responsividade anormal e asma são entidades equivalentes. A prevalência de HRB na população geral excede a prevalência da asma e tem distribuição unimodal⁽⁶²⁾. Num levantamento clínico, Cokcroft *et al.*⁽⁶³⁾ encontraram que 100% dos pacientes com sintomas asmáticos atuais demonstraram uma queda de 20% no VEF₁ com concentração de histamina de 8mg/ml ou menos, porém este autor excluiu do seu estudo indivíduos com sintomas consistentes com, mas não diagnósticos de asma. Além disto, apenas indivíduos sintomáticos na época do teste foram incluídos. Quando o ponto de corte é maximizado para a sensibilidade, a especificidade cai, como ocorreu no estudo de Hopp *et al.*⁽³¹⁾, em que uma sensibilidade de 98% se associou com especificidade de 63%. Outros autores^(38,64,65) encontraram sensibilidade em torno de 80-85% em asmáticos com doença leve intermitente. Em estudos populacionais, demonstra-se HRB em 40-60% dos asmáticos⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾, o que é em parte explicado pela ausência de sintomas na época do teste⁽⁶⁹⁾. Inversamente, apenas 45-75% dos indivíduos com HRB na população geral têm asma corrente⁽⁶⁴⁾.

O estabelecimento do ponto de corte entre asmáticos intermitentes/leves e normais é importante, já que os pacientes que têm asma e que se apresentam sem os achados clássicos podem ter graus menores de HRB, situando-se mais próximo da zona cinzenta, que separa normais de asmáticos.

Alguns autores demonstraram pobre correlação entre achados clínicos indicativos de possível asma e o TBP, que foi negativo em diversos destes casos⁽⁷⁰⁻⁷³⁾. Nestes estudos, entretanto, o diagnóstico de asma não foi verificado de maneira independente do próprio TBP, isto é, o teste

foi considerado padrão-ouro dele mesmo. Recentemente, dois estudos que verificaram o diagnóstico de asma por métodos independentes, encontraram sensibilidade de 86 e 90% e especificidade de 91 e 100% para o TBP^(74,75). Neste último estudo a pesquisa de eosinófilos no escarro teve sensibilidade de 72% e especificidade de 80%.

Em conclusão, o teste tem valores preditivo positivo e negativo elevados para o diagnóstico de asma, mas falso-positivos e falso-negativos podem eventualmente ocorrer, mesmo no contexto clínico. Em torno de 10% dos pacientes que desenvolvem sibilância no TBP não demonstram queda significativa do VEF₁ no teste feito imediatamente após a ausculta^(76,77). Isto ocorre porque, em asmáticos leves, a inspiração profunda pode abolir o broncoespasmo, o contrário do que ocorre em asmáticos moderados e graves⁽⁷⁸⁾. Nestes casos HRB pode ser demonstrada por medidas de resistência de vias aéreas, que não exigem uma manobra de expiração forçada⁽⁷⁹⁾.

Deve ser enfatizado que o teste dá informação apenas a respeito do estado da responsividade das vias aéreas⁽⁸⁰⁾. Responsividade anormal em um paciente com tosse como único sintoma pode sugerir um diagnóstico de asma, ou pode refletir a patologia transitória que ocorre em condições inflamatórias autolimitadas das vias aéreas. A responsividade das vias aéreas pode na verdade variar de tempo em tempo em um indivíduo e, por esta razão, as medidas podem ser vistas como relevantes ao estado atual do paciente, não a eventos remotos ou futuros.

No momento atual, os TBP são mais bem utilizados como medidas diagnósticas auxiliares, com resultados que devem ser interpretados no contexto dos achados clínicos.

Em pacientes com alta probabilidade clínica e TBP negativo, medidas seriadas de pico de fluxo expiratório seriadas podem demonstrar variabilidade excessiva, (o que é outro indicativo de HRB)⁽⁸¹⁾, porém alguns autores não encontraram contribuição adicional destas medidas^(74,82).

Em crianças, na maioria das vezes, um questionário é tudo que se necessita para o diagnóstico de asma⁽⁸³⁾. Em casos duvidosos, a sensibilidade para o diagnóstico é, como em adultos, maior com a metacolina, porém a adição de medidas seriadas do PFE adiciona sensibilidade para a detecção de HRB⁽⁸⁴⁾. Há um fenótipo diferente nestes casos⁽⁸⁵⁾.

6. CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Limitação grave ao fluxo de ar das vias aéreas – FEV₁ < 50% do predito ou < 1,0L
- Infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular isquêmico nos últimos três meses
- Hipertensão arterial sistêmica não controlada, sistólica > 200 ou diastólica > 90mmHg

- Aneurisma de aorta
- Incapacidade do paciente em compreender os procedimentos (realizar espirometria aceitável e reprodutível) ou as implicações do teste.

Relativas

- Limitação moderada ao fluxo de ar das vias aéreas – $FEV_1 < 60\%$ do predito ou $< 1,5L$
- Broncoconstricção induzida pela espirometria
- Infecção recente das vias aéreas (últimas seis semanas)
- Durante ou próximo a uma exacerbação da asma
- Gestação
- Amamentação
- Epilepsia requerendo tratamento medicamentoso
- Uso de medicação inibidora da colinesterase (miastenia).

Comentários

VEF_1 inicialmente reduzido pode resultar em quedas dramáticas do VEF_1 em certos casos. Além disso, é difícil interpretar um teste positivo se há obstrução ao fluxo aéreo porque um pequeno grau de broncoespasmo resulta em grande aumento da resistência das vias aéreas (a resistência é inversamente proporcional ao raio⁴), de modo que um teste positivo é um “artefato espirométrico”. Nestes casos é melhor tentar o diagnóstico após administração de um broncodilatador (ver resposta ao Bd). Na falta de colaboração com as manobras espirométricas realizadas antes do TBP, este não deve ser feito, porque se torna impossível de interpretar.

Os efeitos da metacolina sobre o feto e passagem para o leite são desconhecidos.

Broncoespasmo pode elevar a pressão arterial e causar eventual hipoxemia, o que poderá agravar doença cardiovascular.

7. REALIZAÇÃO DO TESTE

a) Pessoal/técnico e segurança

Se o teste de broncoprovocação por inalação de agentes farmacológicos for realizado por um técnico de laboratório, um médico deve estar presente no local uma vez que reações indesejadas, tais como broncoconstricção grave, podem eventualmente ocorrer. O profissional responsável pela realização do teste deve ser habilitado na realização de espirometria assim como deve ter recebido treinamento específico em testes de broncoprovocação, conhecendo todas as indicações e contra-indicações do exame e ainda estar familiarizado com procedimentos de reanimação e tratamento de broncoespasmo grave. Medicação e equipamento de ressuscitação devem ser disponíveis, incluindo adrenalina e atropina para injeção sub-

cutânea bem como ipratrópio e salbutamol por inalação, O_2 e oxímetro.

Apesar disto, o TBP é seguro, sem efeitos colaterais graves e pode ser realizado em consultório. Nenhuma morte foi descrita até hoje em decorrência do teste⁽¹¹⁾. Em geral, o broncoespasmo causado pela inalação destas drogas é transitório e facilmente revertido com o uso de broncodilatadores de ação curta. Os pacientes que serão submetidos ao teste devem ser informados sobre estas possibilidades. A ocorrência de reações tardias é incomum e isto pode ser prevenido pelo uso do broncodilatador após o teste.

No treinamento, pelo menos 20 testes devem ser feitos⁽¹¹⁾. Técnicos com asma não devem fazer TBP, a não ser que se usem dispositivos para que os agentes não alcancem o ambiente, como dosímetros. Na dúvida, o técnico deve ser testado.

b) Preparo do paciente para o exame

Quando o paciente for agendar o exame, deve receber um folheto contendo uma lista de medicações e bebidas para evitar antes do teste. Diversos fatores podem reduzir temporariamente a HRB e resultar em testes falso-negativos⁽¹¹⁾.

TABELA 1
Fatores que reduzem a responsividade brônquica

Fator	Intervalo a ser respeitado
Agentes β -adrenérgicos (oral ou inalados)	12 horas
Anticolinérgicos (ipratrópio)	24 horas
Beta-2 e teofilina de longa duração	48 horas
Anti-histamínicos	3 dias*
Antileucotrienos	24 horas
Corticosteróides inalados	O teste pode ser feito com seu uso
Bebidas contendo cafeína (café, chá, colas e chocolate)	6 horas (dia do estudo)

* Apenas se o agente provocador for histamina. Se for metacolina ou carbacol a reatividade brônquica não é afetada.

c) Preparação no dia do teste

1) Explicar o teste ao paciente e os possíveis sintomas, mas dizer que o teste é seguro e, na maioria das vezes, não existem sintomas. Evitar dizer que o teste irá desencadear uma crise de asma. O paciente deve relacionar os sintomas que porventura surgirem durante o teste com as queixas que motivaram a solicitação do exame.

2) O paciente deve esvaziar a bexiga antes do teste, já que potencialmente os agentes colinérgicos induzem urgência miccional (embora rara nas doses usuais).

O que dizer: Este teste não causa um ataque de asma, mas a inalação de aerossóis pode ser associada com falta de ar leve, tosse, aperto no peito e chiado. Muitos indivíduos nada sentem. Se acontecerem sintomas, são leves, duram apenas alguns minutos, e desaparecem após a inalação de um broncodilatador. Existe uma pequena possibilidade de estreitamento acentuado dos brônquios. Isto pode dar forte falta de ar, porém, se isso ocorrer, você será imediatamente tratado.

Questionário antes do teste (modificado de Crapo 2000)⁽¹¹⁾

1. Liste as medicações que usou nos últimos três dias, incluindo remédios para asma, rinite, doença do coração, pressão alta e alergias.

2. Tomou café, chá, chocolate ou coca-cola hoje? Sim Não
3. Algum médico lhe disse que você tem asma? Sim Não
4. Tem irmão(s) ou pais com asma? Sim Não
5. Teve "bronquite" na infância? Sim Não
6. Já teve alguma vez chiado, aperto no peito ou falta de ar? Sim Não
7. Já teve dois ou mais destes ataques? Sim Não
8. Foram aliviados com inalação ou remédio para dilatar os brônquios? Sim Não
9. Teve algum destes sintomas nas últimas duas semanas? Sim Não
10. Tem rinite alérgica?
11. Tem espirros e coriza com inalação de poeira?
12. Já fez testes alérgicos alguma vez?
13. Foram positivos negativos
14. Se você é fumante, quando fumou pela última vez? Sim Não
15. Teve resfriado, gripe ou tosse com catarro nas últimas seis semanas? Sim Não
16. Teve ataque do coração ou derrame cerebral nos últimos três meses? Sim Não
17. Tem pressão alta? Sim Não
18. Teve aneurisma de aorta? Sim Não
19. Está grávida ou amamentando? Sim Não

Avalie o paciente para contra-indicações e revise o uso de medicação.

Alguns fatores aumentam a reatividade brônquica (Crapo, 2000)⁽¹¹⁾.

Diversos estudos demonstraram que os anti-histamínicos não mudam a resposta à metacolina, embora possam ter um pequeno efeito broncodilatador. Nas vias aéreas não se demonstrou efeito anticolinérgico e, portanto, testes com metacolina e carbacol podem ser feitos, sem interrupção destes medicamentos^(86,87).

TABELA 2
Fatores associados com possível HRB

Fator	Duração do efeito
Exposição a antígenos ambientais	1 – 3 semanas
Sensibilizantes ocupacionais	Meses
Infecção respiratória	3 – 6 semanas
Poluentes	Uma semana
Fumaça de cigarro	Incerto (evitar no dia do exame)
Irritantes químicos	Dias a meses

d) Fatores que afetam a resposta ao teste

Geração do aerossol

Como a medida da HRB através da inalação de agentes farmacológicos envolve testes do tipo dose-resposta, é de extrema importância que os mesmos sejam executados cuidadosamente para garantir a confiabilidade e utilidade dos resultados. Sendo um teste inalatório, o resultado da broncoprovocação por estas drogas pode ser influenciado por diversos fatores metodológicos⁽⁸⁸⁾.

Em geral, a dose liberada para ao trato respiratório inferior depende das características de débito do nebulizador, tamanho das partículas do aerossol e vários fatores fisiológicos, tais como padrão respiratório e permeabilidade das vias aéreas⁽⁸⁹⁾. É recomendado que os nebulizadores gerem aerossóis com uma faixa de tamanho das partículas (diâmetro aerodinâmico de massa mediana) entre um e cinco micra. Isto é para minimizar a deposição de partículas grandes na peça bucal, orofaringe, bem como perdas do aerossol devido à exalação de partículas menores que um micron.

A distribuição dos aerossóis dentro do pulmão é influenciada pelo volume inspiratório e fluxo, volume pulmonar no início da inalação do aerossol, e tempo de sustentação da respiração. Inalação em altos volumes pulmonares ou durante respirações profundas lentas com sustentação da respiração no final da inspiração facilita a deposição de partículas na periferia pulmonar. Em contraste, a respiração rápida facilita a deposição em vias aéreas centrais.

Dois métodos particulares de liberação de aerossol são comumente usados. Os dois dão resultados semelhantes⁽⁹⁰⁾. Um método envolve a geração intermitente de aerossóis durante a inspiração usando um nebulizador conectado diretamente a um dosímetro que eletronicamente controla o fluxo de ar comprimido em 20psi através do nebulizador por um intervalo de tempo fixo. Com este método um volume reprodutível de aerossol é liberado na boca com cada inalação. A dose inalada é o produto do débito

de volume e a concentração do inalante. Os maiores fatores que influenciam a deposição abaixo da laringe são a taxa de fluxo inspiratório e a profundidade da inalação. O sistema de dosímetro tem preço elevado.

O outro método largamente aceito envolve a geração contínua de um aerossol durante a respiração em volume corrente⁽⁹¹⁾. Este método emprega um nebulizador de jato para geração do aerossol. O nebulizador de jato utiliza o efeito Bernoulli, no qual a solução é aspirada e sobe em um tubo por pressão negativo, para o jato de ar, onde é quebrada em pequenas partículas.

A maioria dos nebulizadores de jato incorpora um sistema de anteparos nos quais as partículas maiores impactam antes de deixar o nebulizador. Partículas pequenas de 1-10µm de tamanho são assim produzidas.

Aerossóis são inalados através de uma peça bucal ou máscara com clipe nasal. O débito do nebulizador originalmente descrito (Wright) deve ser de 0,13ml/min, e ajustes do fluxo através do nebulizador devem ser feitos para atingir este débito.

O determinante mais importante de volume de aerossol liberado para o pulmão com este método é o tempo de inalação, o que significa que a dose total cumulativa é o maior determinante da resposta. Mantendo-se constantes a frequência respiratória, o volume corrente e o fluxo inspiratório por um intervalo fixo de tempo, assegura-se uma liberação reprodutível. A dose total do aerossol liberado por este método é igual ao produto do $t_{\text{insp}}/t_{\text{total}}$ do ciclo respiratório x débito do nebulizador (ml/min), e a concentração do inalante. O primeiro fator é em geral ignorado, mas recomenda-se que o paciente “respire normalmente, sem interrupções” durante o teste. Atualmente os nebulizadores de jato têm débito maior do que o descrito para o nebulizador de Wright descrito no trabalho original de Cockcroft⁽⁹¹⁾. É comum observar-se hoje débitos em dobro deste, por exemplo com nebulizadores de jato, ligados a compressores ICEL, que têm débito em torno de 0,27ml/min. Isto significa que a dose fornecida será aproximadamente duas vezes maior do que a descrita no protocolo original. Se a resposta ao teste for expressa por concentração do agente broncoconstritor (PC_{20}), as diluições utilizadas como ponto de corte deverão ser a metade da usual. Recentemente, demonstrou-se que a resposta é relacionada à dose total liberada⁽⁹²⁾ e não apenas às concentrações.

Seja qual for o nebulizador utilizado, seu débito precisa ser conhecido. Para tanto um nebulizador ligado a uma fonte de gás comprimido deve ser preenchido com um volume inicial de solução, e o volume liberado após dois minutos cronometrados deverá ser determinado por pesagem antes e após, por balança de precisão. As medidas devem ser repetidas por pelo menos três vezes, não devendo diferir mais de 10% entre elas. Como fonte de gás

comprimido poderá ser usado em compressor portátil ou um cilindro de gás com um fluxo fixo. Os fluxômetros usuais, ligados a cilindros de gás ou de parede, geram fluxos altamente variáveis, de modo que um fluxômetro de alta precisão deveria ser usado. Além disso, com a redução da pressão de gás no cilindro, o fluxo muda, de modo que uma válvula dupla, para reduzir a pressão de saída a um nível constante (50psi), deve ser usada.

O volume de solução do aerossol colocado no reservatório do nebulizador pode influenciar significativamente o débito de volume⁽⁸⁹⁾. Durante o uso, inevitavelmente alguma evaporação ocorre durante o uso, e a solução remanescente torna-se mais concentrada. Isto pode ser minimizado pelo uso de um volume padrão em excesso daquele requerido e tempos de operação curtos. O uso de um volume de no mínimo três ml (idealmente cinco) para a respiração corrente e um ml para a técnica do dosímetro são satisfatórios. Por este motivo deve-se desprezar o conteúdo após cada nebulização e encher novamente o reservatório.

Os nebulizadores ultra-sônicos têm débito altamente variável e não devem ser usados.

O débito do nebulizador varia de modelo para modelo e de unidade para unidade e pode variar com o tempo⁽⁹³⁾. O débito atual da cada nebulizador deve ser medido inicialmente e em intervalos regulares. Recomenda-se que após 20 usos o débito seja reavaliado⁽¹¹⁾.

Função pulmonar basal

Existe uma associação entre responsividade das vias aéreas e calibre basal das vias aéreas⁽⁶⁷⁾: uma via aérea de menor calibre irá responder com uma queda percentual maior a uma determinada dose de um agente broncoconstritor se comparada a uma via aérea de maior calibre. Alternativamente, vias aéreas hiperresponsivas têm menor calibre basal. A associação entre função pulmonar basal é observada na população geral – indivíduos normais têm PC_{20} maior quando o VEF_1 é maior e vice-versa, porém para propósitos clínicos⁽⁶⁷⁾ um ponto de corte único é suficiente. Em populações clínicas a associação parece ser mais forte em DPOC do que em asma. Embora crianças recebam dose proporcionalmente maior para o seu tamanho, é incerto se as doses em crianças devem ser corrigidas para o tamanho.

Escolha do parâmetro para avaliar a resposta

A obstrução ao fluxo aéreo pode ser documentada de várias maneiras. Dois tipos de medidas precisam ser distinguidos: aquelas precedidas por uma inspiração profunda até a capacidade pulmonar total (CVF, VEF_1 e PFE), e aquelas sem uma inspiração profunda (resistência ou condutância das vias aéreas), desde que a inspiração profun-

da pode causar broncodilatação (em normais e asmáticos leves) ou broncoconstrição (asmáticos moderados/graves).

As respostas fisiológicas aos aerossóis inalados podem ser quantificadas por uma variedade de testes de função pulmonar. Para quantificar o grau de responsividade das vias aéreas, a experiência tem mostrado que os testes espirométricos simples são usualmente adequados. O VEF_1 é a variável mais usada na avaliação da resposta nos TBP, por sua fácil interpretação fisiopatológica, sua boa reprodutibilidade e facilidade de medida por equipamentos relativamente baratos.

Em pacientes sem condições de realizar a manobra da CVF, alguns estudos têm demonstrado que o teste pode, ao invés de avaliar a queda no VEF_1 , avaliar alterações na resistência de vias aéreas (RVA), condutância específica de vias aéreas (GVA), pico de fluxo expiratório, surgimento de sibilos e dessaturação através de oxímetro^(94,95,96). Contudo, devido ao fato da grande variabilidade destes parâmetros o critério de resposta broncoconstritora deve ser ampliado, o que pode diminuir a segurança e acurácia do teste⁽⁹⁷⁾. Em adultos a monitorização da HRB por oximetria ou surgimento de tosse não é satisfatória e não aumenta a segurança do teste^(77,95,98). Em crianças incapazes de realizar a espirometria, o teste pode ser considerado positivo na presença de sibilos por ausculta traqueal. Tosse durante o teste não é de ajuda⁽⁹⁴⁾.

A espirometria deve seguir as normas da SBPT anexas. Apenas o VEF_1 pode ser obtido, de modo que se pode interromper a expiração após 2-3 segundos. Entretanto alguns pacientes têm queda proporcional do VEF_1 e da CVF com relação VEF_1/CVF preservada, o que indica fechamento de vias aéreas periféricas, o que se manifesta muitas vezes por dispnéia desacompanhada de sibilos.

Asmáticos com queda preferencial da CVF têm em geral doença mais grave, em comparação com aqueles com queda maior ou isolada do VEF_1 ^(57,96).

Bucca⁽⁹⁹⁾ descreveu HRB de vias aéreas extratorácicas, caracterizada por achado de obstrução inspiratória no TBP; este achado poderia se associar ou não com HRB. Quedas acima de 30% do FIF_{50} caracterizam redução significativa dos fluxos inspiratórios. Queda, entretanto, da CVF por aprisionamento de ar irá colocar os músculos inspiratórios em desvantagem e também reduz o FIF_{50} . Além disso, os fluxos inspiratórios são muito esforço-dependentes. Se disfunção de cordas vocais é suspeitada, pelo menos três espirogramas que incluam manobras de capacidade vital inspiratória forçada devem ser realizados. Disfunção das cordas vocais pode ser revelada como limitação espontânea ou induzida no TBP, resultando em um platô no fluxo inspiratório.

Em pacientes normais e asmáticos leves, a inspiração profunda da manobra que precede a CVF pode causar broncodilatação^(79,100). Em pacientes graves pode ocorrer

broncoconstrição. Como o teste é feito em suspeita de asma, quando a responsividade brônquica em geral não é acentuada, poderão ocorrer testes falso-negativos, com abolição do broncoespasmo em alguns pacientes. Estes serão detectados pela pletismografia.

e) Teste com metacolina

A metacolina é um fármaco colinérgico que leva a constrição por estimulação de receptores muscarínicos M3 da musculatura lisa brônquica. A metacolina é apresentada sob forma de pó seco, podendo ser encontrada em ampolas seladas contendo 100mg do pó (*Provocholine*, Methapharm Inc. – Canadá, também aprovado para uso nos EUA) ou sob forma de pó industrial. Ambas parecem funcionar de forma equivalente⁽¹⁰¹⁾, mas a metacolina em ampolas seladas tem a vantagem de oferecer segurança e pureza, que podem ser afetadas na outra forma de apresentação.

A metacolina é o agente de escolha para o TBP. O pó é muito higroscópico e deve ser conservado seco em um freezer. O diluente deve ser salina normal, sem fenol⁽¹¹⁾. As soluções de metacolina devem ser preparadas por um farmacêutico usando-se técnica estéril. As ampolas ou frascos devem ser estocados em refrigerador em torno de 4°C. As soluções com diluições acima de 0,062mg/ml são estáveis por seis meses e diluições menores, por quatro meses⁽¹⁰²⁾. Concentrações menores de metacolina perdem potência mais rapidamente quando conservadas em temperatura ambiente, porque são menos ácidas que concentrações maiores. Metacolina reconstituída deve ser filtrada através de filtro de microporo e armazenada em ampolas estéreis.

As soluções devem ser aquecidas à temperatura ambiente antes do início do teste. A concentração muda se a solução não fica à temperatura ambiente. A solução que permanece no nebulizador depois do uso se concentra por evaporação e não deve ser reutilizada.

As concentrações das soluções de metacolina dependem do tipo de protocolo a ser utilizado e do tipo da metacolina empregada (pó seco ou ampolas seladas). Basicamente, dois protocolos têm sido mais frequentemente utilizados: 1) inalação da metacolina durante dois minutos de respiração em volume corrente, e 2) metacolina administrada pelo método do dosímetro.

Protocolo de administração da metacolina inalada por nebulizador de jato durante dois minutos

Este método é recomendado pela *Canadian Thoracic Society*^(103,104) com modificações feitas pela ATS⁽¹¹⁾. Requer os seguintes equipamentos: nebulizador do tipo jato capaz de gerar um aerossol com diâmetro aerodinâmico médio das partículas de um a quatro micra, fonte de ar comprimido, válvula de Hans Rudolph com peça bucal

para reduzir o débito do nebulizador para $0.130 \pm 10\%$ ml/min⁽⁶³⁾, filtro de baixa resistência, clipe nasal e soluções de metacolina retiradas do refrigerador 30 minutos antes do teste.

As diluições da metacolina devem ser duplas, de 0,03 a 16mg/ml: 0,03, 0,06, 0,125, 0,250, 0,50, 1,00, 2,00, 4,00, 8,00 e 16mg/ml.

Após checar todas as possíveis contra-indicações e uso de drogas que possam interferir com o resultado do teste, executar os seguintes passos:

- Instrua o paciente sobre o teste como acima descrito. Reforce a importância da realização correta das manobras para o VEF₁. Aplique um clipe nasal.

- Registre manobras de CVF ou até que o paciente seja capaz de realizar três manobras de VEF₁ aceitáveis e duas reprodutíveis. Calcule o maior valor para o VEF₁, o qual deverá ser considerado como o valor pré-teste. Calcule, a partir deste valor, uma queda de 20% (valor pós-teste a ser atingido). Muito ocasionalmente, em pacientes com muita HRB, o esforço da inspiração profunda pode produzir broncoconstrição. Neste caso caberá ao médico decidir se o teste deve continuar.

- Se o VEF₁ for < 1,5L, não prossiga o teste sem a presença e autorização médica. Nunca realize o teste se o VEF₁ for menor ou igual a 1,0L.

- A inalação pode ser feita tanto por máscara facial bem ajustada quanto por peça bucal⁽¹⁰³⁾.

- O primeiro aerossol a ser administrado ao paciente pode ser solução salina, a qual atuará como controle. Coloque 3ml de solução salina isotônica no nebulizador, deixando que esta se difunda pelo sistema por alguns segundos. Instrua o paciente a inalar a solução, ventilando em volume corrente, durante dois minutos. Muitos autores consideram esta fase dispensável – a obtenção de VEF₁ após salina, como o padrão inicial, é opcional (não afeta a PC₂₀, resulta em teste mais demorado e aumenta pouco a segurança)^(105,106). Como o grau de HRB à metacolina é imprevisível, o teste pós-salina poderia servir para aumentar a segurança do teste. Se o VEF₁ cair mais que 20% o teste não deve ser feito, o que é muito raro e indica HRB acentuada; quedas entre 10 e 20% indicam que se deve iniciar pela menor diluição (0,03mg/ml). Exatamente após dois minutos, interrompa a nebulização. A inalação do aerossol com máscara ou bucal dá os mesmos resultados⁽¹⁰⁾.

- Meça o VEF₁ 30 e 90 segundos após ter interrompido a nebulização. Obtenha um VEF₁ aceitável, mas não realize mais de três tentativas. Em cada dose, anote o maior VEF₁ de curvas aceitáveis. Se o VEF₁ cair menos que 20%, esvazie o nebulizador, adicione 3ml da próxima concentração e repita a seqüência acima descrita. Interrompa o teste se o VEF₁ diminuir mais do que 20% ou cair abaixo de 1,0L. Se o VEF₁ cair abaixo de 1,5L, consulte o médi-

co antes de progredir com o teste. Se a queda do VEF₁ for inferior a 10% iniciar com a primeira concentração de metacolina explicando ao paciente que este pode interromper o teste em caso de apresentar desconforto respiratório. Entretanto, tente não induzir ou influenciar o paciente. Em alguns protocolos um tempo maior é aguardado entre as doses, desde que queda maior do VEF₁ pode ser mais tardia⁽¹⁰⁷⁾. Se uma tendência progressiva para queda, ou valores próximos da queda de 20% são observados, a manobra espirométrica pode ser repetida após período de espera de até cinco minutos.

- A concentração do primeiro aerossol é 0,03mg/ml. As doses subseqüentes são o dobro da dose anterior, correspondendo a 0,06, 0,125, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 8,0 e 16mg/ml. Repita os mesmos passos utilizados até o VEF₁ diminuir 20% ou chegar a menos do que 1,5L ou até que a concentração mais alta tenha sido administrada.

- Se o VEF₁ diminuir 20%, interrompa o teste e administre 200mcg de salbutamol.

O paciente deve ser orientado a interromper a inalação se os sintomas forem relevantes. Aguarde 10 minutos para medir um novo VEF₁. Após o teste o paciente deve deixar o laboratório se houver recuperação funcional (VEF₁ pelo menos 90% do basal).

- Se disfunção da corda vocal é suspeitada, devem ser realizadas curvas inspiratórias forçadas, antes de fornecer o broncodilatador, para detectar obstrução alta.

Considerações

Os critérios de aceitação e reprodutibilidade devem ser aceitos na espirometria inicial. Se os critérios de reprodutibilidade não são alcançados o teste pode ser falso-positivo e, portanto, não deve ser realizado.

Uma diminuição de 20% ou mais no VEF₁ é considerado um teste positivo. A diminuição deve ser sustentada. Medidas espirométricas adicionais podem ser necessárias para distinguir uma redução atual de variabilidade das manobras. Se o teste é negativo, a próxima dose maior é administrada e as medidas repetidas. Se o teste é limítrofe positivo (isto é, uma queda de 15-20%), uma dose parcial da próxima diluição pode ser dada.

Em cada concentração, o paciente deve ser observado e questionado para a percepção de sintomas tais como aperto no peito ou chiado. Ausculta deve ser rotineiramente realizada para ajudar a detectar o início de broncoespasmo, e detectar testes falso-negativos (abolição do broncoespasmo com a inspiração profunda na manobra da CVF).

Na prática, o uso de todas as diluições resulta em teste longo, com duração média de uma hora. O teste pode ser encurtado (dependendo da situação clínica), pelo ajuste da concentração inicial. Se a história clínica sugere que o paciente pode não ter asma ou que sua asma é muito leve

e a relação VEF_1/CVF é maior do que 80%, o teste pode ser iniciado com a diluição de 0,125mg/ml⁽¹⁰⁸⁾. Entretanto em crianças menores e em casos com VEF_1/CVF abaixo de 0,80, sempre se deve iniciar pela menor diluição.

Protocolos encurtados e seguros foram propostos recentemente por diversos autores^(16,108,109). Entretanto, diluições **durante o teste** não devem ser “puladas”, o que poderia ser feito na ausência de queda do VEF_1 . A omissão de concentrações maiores resulta em pontos-de-corte maiores, e diferentes daqueles classicamente estabelecidos, o que dificulta a interpretação do teste^(110,111).

Após as doses o VEF_1 é medido. O cálculo da CP_{20} pode ser derivado do menor ou do maior VEF_1 após o teste. Advogados para cada medida existem. Uma análise recente de 225 testes comparou o uso da CP_{20} do menor VEF_1 após o teste com aquele calculado usando o maior VEF_1 ⁽¹¹²⁾. Embora a CP_{20} calculada usando o menor VEF_1 fosse discretamente menor, a diferença foi tão pequena que é clinicamente irrelevante. O laboratório pode usar uma ou outra, mas o maior valor deve ser preferido porque irá excluir eventual falta de colaboração em alguma manobra.

Dosímetro

Aerossóis de metacolina ou histamina são gerados por um nebulizador de jato. Um dosímetro é um sistema de válvula elétrica, que permite a administração do aerossol apenas durante a inspiração. O disparo permite a liberação do aerossol por 0,6s, para dar um débito por jato em torno de 0,0090ml. O bolo de aerossol é inalado através da boca durante uma manobra de capacidade inspiratória com duração de cinco segundos.

O método do dosímetro foi concebido para liberar quantidades consistentes de aerossol para o paciente⁽¹¹³⁾. A principal desvantagem do método do volume corrente é que não é possível ter segurança da dose atual liberada para o paciente: isto depende do padrão respiratório individual. Muito do aerossol é perdido durante a fase expiratória e, em menor extensão, na fase inspiratória se o volume corrente do paciente é baixo. O método do dosímetro é também mais rápido, mas o equipamento é mais complexo e caro e os resultados são em geral semelhante aos obtidos com o método do volume corrente⁽⁹⁰⁾.

O dosímetro a ser utilizado deve ser de procedência adequada, com especificações suficientes para preencher critérios de reprodutibilidade e precisão nas doses. As partículas geradas devem ser $< 3\mu m$. O débito do nebulizador deve ser previamente reconhecido.

O débito do dosímetro é medido (ATS, 2000)⁽¹¹⁾ utilizando 2ml de água destilada ou solução salina no recipiente adequado. O dosímetro é acoplado ao ar comprimido, com tempo de nebulização de 0,6 segundo e pressão de 20psi. O débito é altamente influenciado pela pressão de

propulsão⁽¹¹⁴⁾. O recipiente é pesado antes e depois da administração de cinco inalações repetidas por 10 vezes⁽¹⁰⁾. Será feita uma média de todas as administrações (não podendo apresentar diferenças superiores a 10%) para ser obtido o débito do dosímetro em ml/respiração. O débito normalmente encontra-se entre 0,005 e 0,03ml por inalação.

Neste método podem ser utilizadas concentrações de metacolina duas a quatro vezes maiores do que a recomendadas para o método do volume corrente, dependendo do débito do dosímetro, que em geral libera doses cumulativas a cada cinco respirações de duas a quatro vezes menores⁽¹⁰⁾. As orientações ao paciente e os cuidados na realização do teste são os mesmos descritos para o método da inalação por dois minutos.

– O paciente deve receber o bocal do dosímetro e usar um clipe nasal.

– Oriente o paciente para inalar lentamente a partir da capacidade residual funcional (CRF) até a capacidade pulmonar total (CPT) e manter a inspiração por cinco segundos. Para cada concentração de metacolina devem ser realizadas cinco manobras consecutivas.

– Oriente o paciente para realizar uma manobra de CVF, um minuto após o término da última inalação. A manobra será aceita se obtiver critérios de reprodutibilidade. Não demore além de um minuto nesta repetição. Manobras de CVF abreviadas (menos de seis segundos) podem ser aceitas em casos de dificuldades para reprodutibilidade.

– Se a queda no VEF_1 for de 10% em relação ao VEF_1 basal, a mesma concentração será repetida. Caso a queda seja $< 10\%$, será administrada a concentração seguinte. Caso a queda no VEF_1 seja de 20%, o teste será encerrado e considerado positivo.

– Esvazie o dosímetro e adicione 2ml da concentração seguinte, ou da mesma concentração em caso de dúvida.

– Após a realização do teste administre broncodilatador (salbutamol ou fenoterol, 200mcg em spray), mesmo em pacientes com resultado negativo. O paciente deve repetir a manobra da CVF 10 minutos após receber o broncodilatador e será liberado se o VEF_1 for superior a 90% do VEF_1 basal. Caso contrário, será aguardado mais cinco minutos quando nova manobra será realizada. Se o VEF_1 ainda for inferior a 90% do VEF_1 basal, será administrada mais uma dose de broncodilatador.

– Durante o teste, o técnico deve ficar atento para o surgimento de sintomas como sensação de peso no tórax, ardência subesternal, tosse ou sibilância. Se houver reprodução das manifestações clínicas do paciente, mesmo que a queda do VEF_1 não chegue a 20%, a tendência é considerar o resultado do exame como positivo.

f) Cálculo e interpretação dos resultados

Os resultados podem ser expressos ou pela concentração que causou uma queda de 20% no VEF₁ (CP₂₀) ou pela dose que causou esta queda (DP₂₀). Com o método do volume corrente habitualmente as respostas são expressas por CP₂₀ e pelo dosímetro por DP₂₀.

A relação dose-resposta a um agente provocador bronquial, colocada numa escala, é curvilínea (polinomial de segundo grau), como ocorre em muitos sistemas biológicos. Este padrão, *in vivo*, é semelhante à parte esquerda da curva do tipo S, que reflete a tensão do músculo liso bronquial, *in vitro* (em resposta a um agente agonista). Devido a isto, é necessária a construção de curvas log-dose contra o VEF₁. Modelos exponenciais são melhores que modelos lineares para interpolar entre concentrações ou doses⁽¹¹⁵⁾. Os pontos dos dados são tipicamente plotados em papel semilogarítmico, com a mudança percentual no parâmetro medido (VEF₁) na ordenada, e a concentração logarítmica da droga na abscissa.

Cálculo da CP₂₀

Com o método do volume corrente a responsividade das vias aéreas é em geral expressa como aquela concentração de metacolina que causou uma queda de 20% no VEF₁ (CP₂₀). A queda percentual no VEF₁ pode ser calculada usando-se percentual no VEF₁ como mostrado abaixo:

$$\% \text{ queda no VEF}_1 = \frac{\text{VEF}_1 \text{ basal} - \text{menor VEF}_1 \text{ pós MC} \times 100}{\text{VEF}_1 \text{ basal}}$$

A queda percentual no VEF₁ é então plotada contra a concentração crescente da metacolina (escala logarítmica). A CP₂₀ é obtida por interpolação linear entre os dois pontos que precedem e seguem a queda de 20%, como mostrado na Figura 4.

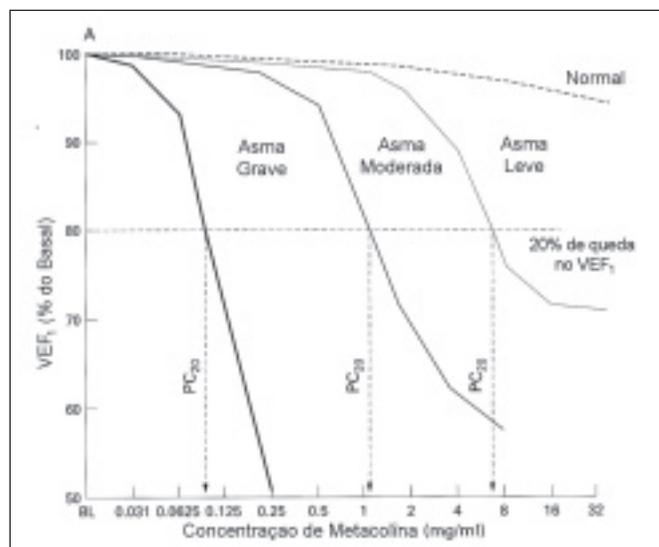


Figura 4 – Medida da hiperresponsividade brônquica

Os programas de computador realizam este cálculo. Alternativamente, a CP₂₀ pode ser calculada como abaixo:

$$CP_{20} = \text{antilog} \log C1 + \frac{(\log C2 - \log C1) (10 R1)}{(R2 - R1)}$$

onde:

C1 = Concentração abaixo da queda de 20%

C2 = Concentração acima da queda de 20%

R1 = % queda VEF₁ após C1

R2 = % queda VEF₁ após C2

Para interpolação linear a fórmula é:

$$DP_{20} = D1 + (20 - Q1) \times D1 - D2 / Q2 - Q1$$

onde:

D1 = dose cumulativa imediatamente anterior à queda de 20% do VEF₁

D2 = dose cumulativa imediatamente superior à queda de mais de 20% do VEF₁

Q1 = queda percentual do VEF₁ imediatamente anterior à queda de 20% do VEF₁

Q2 = queda percentual de VEF₁ imediatamente superior à queda de 20% do VEF₁

Teoricamente, a interpolação logarítmica é preferida, mas a maioria dos laboratórios usa a interpolação linear, que é mais facilmente calculada. Embora existam diferenças entre as medidas da CP₂₀ por interpolação linear e logarítmica⁽¹¹⁶⁾, na prática as diferenças são pequenas (dd6%) em comparação com os outros fatores que podem introduzir artefatos nos resultados, tais como o padrão da inalação, etc.⁽¹¹⁷⁾. Dificilmente os pacientes serão classificados erroneamente por cálculo linear⁽¹¹⁸⁾.

Cálculo da DP₂₀

O VEF₁ do melhor espirograma em cada dose é plotado contra a dose e uma curva dose-resposta construída, somando-se as doses progressivamente à medida que são fornecidas. Muitos espirômetros têm programas abertos, em que se podem colocar as diluições e as doses cumulativas, o sistema calculando automaticamente a DP₂₀.

A dose é expressa como unidades cumulativas, em µmoles, onde 1mg de metacolina é igual a aproximadamente 0,5µmoles. A curva começa em 100% e o último ponto dos dados deve estar em 80% do controle ou abaixo. Desta curva, a DP₂₀, a dose provocativa de agonista necessária para uma queda de 20% no VEF₁ pode ser interpolada.

Interpretação dos resultados

Os resultados podem ser interpretados com respeito à presença ou ausência de HRB se a relação VEF₁/CVF é > 70%.

TABELA 3
Teste de broncoprovocação com nebulizador
Wright e débito = 0,13ml/min = 0,26ml/2min

Metacolina	Concentração mg/ml	Dose mg	Dose µmol	Dose ≤ mg	Dose ≤ µmol
	0,03	0,008	0,040	0,008	0,008
	0,0625	0,016	0,082	0,024	0,123
	0,125	0,033	0,166	0,057	0,292
	0,250	0,065	0,333	0,122	0,624
	0,500	0,130	0,665	0,252	1,290
	1,00	0,260	1,331	0,512	2,62
	2,00	0,52	2,661	1,03	5,27
	4,00	1,04	5,322	2,07	10,59
	8,00	2,08	10,64	4,152	21,124

O ponto de corte para separar normais de asmáticos tem variado de acordo com diferentes autores, de 4 a 16mg/ml^(13,31,117,119-121). O ponto-de-corte de 16mg/ml maximiza a sensibilidade para asma, porém tem especificidade relativamente baixa, isto é, é útil para excluir asma, mas pode resultar em muitos testes falso-positivos. O ponto de corte proposto pela ATS⁽¹¹⁾ para a CP₂₀ é de 4mg/ml. Responsividade seria classificada limítrofe com valores de CP₂₀ entre 4 e 16mg/ml, como leve entre 2 e 4mg/ml, e como moderada/acentuada se < 2mg/ml. Quando o CP₂₀ está entre 2 e 16mg/ml, ou o DP₂₀ entre 1 e 8µmoles, sintomas atuais devidos à asma provavelmente serão leves, infreqüentes ou ausentes. Sintomas atuais de asma são usuais quando o CP₂₀ é < 2mg/ml ou o DP₂₀ é < 1µmol.

Caso se empreguem medidas da resistência ou condutância de vias aéreas, serão considerados como positivos os testes com aumento de 40% para a RVA e queda de 40% na GVA.

É sugerido que sejam colocados os gráficos pré e pós-teste para melhor visualização do exame, seja em formato de curva fluxo-volume ou escala gráfica.

A probabilidade de um teste ser verdadeiro positivo depende da probabilidade prévia da doença e do grau de responsividade brônquica encontrada no teste⁽¹²²⁾. Grau acentuado de HRB e/ou sintomas sugestivos de asma ou reprodução dos sintomas durante o teste sugerem fortemente que o teste é diagnóstico, mesmo que a CP₂₀ caia na zona limítrofe. Sibilos são identificados em 50% dos doentes com TBP positivos. Em 7-10% dos pacientes com TBP negativo sibilos são audíveis^(73,77). Sintomas (dispnéia, aperto no peito ou desconforto torácico) ocorreram em 68% dos pacientes com teste de carbacol positivo *versus* 10% de um grupo negativo em um estudo⁽⁷⁷⁾. Pacientes com sibilos ou com sintomas similares aos percebidos anteriormente devem ser considerados como portadores de HRB.

DP₂₀ ou CP₂₀?

A ATS propõe que a concentração que resulta em queda de 20% do VEF₁ (CP₂₀) seja selecionada como a variável de desfecho porque é mais simples de calcular e evita os aspectos complicados e controversos de estimar uma dose provocativa (DP₂₀), porém a diluição é influenciada pelo débito do nebulizador.

Qual é mais acurado, o CP₂₀ ou o DP₂₀? Na verdade, as vias aéreas estão respondendo a quantidade total da droga, especialmente se os agentes apresentarem longa duração de efeito⁽⁹²⁾. O relato mais acurado deveria levar em conta o número de micromoles da droga total liberada multiplicando-se a concentração pelo volume liberado/min/mol do agente usado. Esta abordagem presume que o teste irá ser realizado em uma maneira "cumulativa". Woolcock *et al.* mostraram que a expressão da dose em µmol produz uma melhor correlação entre os resultados com a histamina e metacolina do que em micrograma⁽¹²³⁾.

Dada as vidas-médias para os agentes colinérgicos comumente usados e os protocolos atuais, esta é uma presunção apropriada. Além disto, o uso de doses cumulativas permite o uso de nebulizadores com outros débitos que não o de 0,13ml/min, porém as diluições devem ser ajustadas para que as doses liberadas se aproximem do protocolo classicamente descrito.

Teste de metacolina com outros nebulizadores

O débito do nebulizador varia de modelo para modelo e de unidade para unidade e pode variar com o tempo. O débito atual de cada nebulizador usado deve ser medido inicialmente e em intervalos regulares. Recomenda-se que após 20 usos o débito seja reavaliado⁽¹¹⁾. O cálculo da dose requer uma medida do débito do nebulizador. O débito, avaliado por pesagem do nebulizador, é multiplicado pela concentração da uma dose original, para se obter

a dose liberada. O cálculo, por balanças de precisão, do débito é uma estimativa relativamente grosseira, mas aceita.

O ajuste do débito do nebulizador de jato para se conformar ao protocolo clássico acima descrito é complicado – são necessários rotâmetros, fluxômetros de precisão, válvulas redutoras de pressão e diversos cálculos para se obter um débito em torno de 0,13ml/min. Os nebulizadores de jato atual têm débitos em geral maiores. O débito gerado por um nebulizador de jato acoplado a um compressor facilita em muito o teste e tudo que se necessita é verificar o débito por pesagens repetidas, antes e após as nebulizações. Com um nebulizador com débito de 0,26ml/min (o dobro do originalmente descrito), espera-se o dobro de deposição pulmonar e, portanto, o teste poderia ser considerado positivo com diluições à metade. Se o protocolo clássico for usado, então o teste seria considerado positivo, com dose cumulativa de 2mg. Um grande estudo epidemiológico demonstrou que com doses cumulativas de metacolina dadas até 2mg é possível caracterizar HRB⁽¹²⁴⁾.

O protocolo abaixo é sugerido com nebulizadores de débito duplo do original. Embora a diluição inicial seja maior do que a sugerida pelo protocolo clássico, o teste é seguro.

Em crianças ou em pacientes com sintomas altamente sugestivos de asma, ou com VEF₁ no limite inferior do previsto, iniciar pela diluição de 0,03 ou 0,06mg/ml.

TABELA 4
Teste de broncoprovocação com metacolina e nebulizador
ICEL com débito = 0,27ml/min = 0,54ml/2min

Metacolina	Concentração mg/ml	Dose Σ mg	Dose μmol	Dose Σ mg	Dose μmol
	0,0625	0,034	0,174	0,034	0,174
	0,125	0,068	0,348	0,102	0,522
	0,250	0,136	0,696	0,238	1,218
	0,500	0,272	1,392	0,510	2,61
	1,00	0,540	2,763	1,05	5,37
	2,00	1,08	5,527	2,13	10,90
	4,00	2,16	11,05	4,29	21,95

g) Teste com carbacol

Carbacol e metacolina são agonistas muscarínicos sintéticos que são mais estáveis que a acetilcolina e não são desagradáveis pela colinesterase⁽¹²⁵⁾. O carbacol foi inicialmente difundido como agente para TBP na França por Orehek⁽¹²⁶⁾. A técnica foi padronizada no Brasil^(38,127). A droga é mais facilmente disponível e é mais barata do que a metacolina.

O carbacol após diluído deve ser conservado em contêiner seco no escuro a 4°C. Nesta temperatura é estável

por pelo menos três meses. O carbacol tem a forma de cristais, brancos ou levemente amarelados. A sua solubilidade é de um grama para aproximadamente 1ml de água. A droga atua com certa seletividade sobre a musculatura lisa. Os efeitos colaterais são raros, sendo que os efeitos sistêmicos ocorrem apenas com doses três vezes maiores que as necessárias para avaliar a presença de HRB⁽¹²⁷⁾. Em mais de 500 testes realizados com carbacol em doses de até 10,54mg não ocorreram efeitos significativos⁽¹²⁸⁾.

Quando drogas diferentes são estudadas, a expressão dos resultados deveria ser feita em micromoles^(123,129). A metacolina e o carbacol têm pesos molares semelhantes (1mg MC = 5,12 micromoles; 1mg de carbacol = 5,47 micromoles). Como a metacolina⁽¹³⁰⁾, o carbacol tem tempo prolongado de ação, podendo ser usado de forma cumulativa, isto é, a nova dose superpõe seus efeitos sobre a precedente⁽¹³¹⁾.

O carbacol é diluído nas seguintes concentrações: 0,0625, 0,125; 0,25; 0,50; 1,0; 2,0 e 4,0mg/ml. O débito do nebulizador é medido por pesagens repetidas após colocação de 5ml de salina no nebulizador, antes e após dois minutos de nebulização.

A espirometria deve ser repetida após 120 e 150 segundos (diferente da metacolina) do término da inalação, já que foi demonstrado que o pico do efeito ocorre após 150 segundos da inalação⁽¹³¹⁾. O uso do diluente como primeira dose é também opcional. Se houver queda de 20% do VEF₁, uma nova espirometria é realizada para confirmar o achado. Sendo o carbacol uma droga cumulativa, o cálculo da dose fornecida é feito multiplicando-se a dose fornecida pelo débito do nebulizador utilizado. A dose total é a soma obtida após todas as inalações realizadas.

Recomenda-se o uso do compressor NS, potência 1/50Hp, com copinhos de rosca, que resulta em débitos de 0,27 6 ± 0,015ml/min (Nacif S e Lia, 2002, dados a serem publicados). Estes nebulizadores geram partículas com diâmetro aerodinâmico medindo de 2,4μ⁽¹³²⁾.

TABELA 5
Teste de broncoprovocação com carbacol com nebulizador
ICEL e débito = 0,27 ml/min = 0,54ml/2min

Carbacol	Concentração mg/ml	Dose Σ mg	Dose μmol	Dose Σ mg	Dose μmol
	0,0625	0,034	0,186	0,034	0,186
	0,125	0,068	0,372	0,102	0,558
	0,250	0,135	0,738	0,237	1,297
	0,500	0,272	1,488	0,509	2,784
	1,00	0,540	2,954	1,049	5,738
	2,00	1,08	5,918	2,06	11,27
	4,00	2,16	11,820	4,22	23,09

O teste é interrompido quando a dose cumulativa excede 4mg; o tempo total do teste não deve exceder 20 minutos, pois além deste tempo há perda da atividade broncoconstritora da droga. Quando a manobra expiratória for considerada inaceitável, deve ser repetida após intervalo de 30 segundos. O resultado do teste é expresso pela dose cumulativa que desencadeou queda de 20% do VEF₁ (DP₂₀ VEF₁), obtida pela interpolação das doses log-transformadas ou lineares, em torno do posto de queda desejado. Quando ocorre queda do VEF₁ de 20% na primeira dose, utiliza-se um valor arbitrário de 0,05mg como dose anterior à queda para realização da interpolação entre os dois pontos.

O ponto de corte que melhor separa normais de asmáticos, como verificado por estudo de 75 normais e 75 asmáticos leves, é de 2,50mg de dose cumulativa^(38,127) com especificidade de 90%. Valores entre 2,50 e 4,00mg podem ser considerados limítrofes e acima de 4,00mg como negativos. A reatividade é classificada com moderada/acentuada com DP₂₀ abaixo de 1mg, e leve com DP₂₀ entre 1 e 2,5mg.

h) Teste com histamina

Metacolina é preferida como agente para TBP porque a histamina se associa com mais efeitos sistêmicos, incluindo cefaléia, *flushing* e rouquidão⁽¹³³⁾. Em adição, medidas da HRB podem ser menos reprodutíveis com histamina^(133,134). Entretanto, metacolina e histamina produzem broncoconstricção em concentrações quase equivalentes^(13,134).

A histamina difere também da metacolina em sua meia-vida e efeitos cumulativos. O pico de ação da histamina ocorre dentro de 30s e dois minutos, semelhante ao observado para a metacolina. A recuperação da função basal é significativamente mais curta para a histamina do que para a metacolina. A ação da histamina tem pouca ação cumulativa.

A preparação do paciente é semelhante à descrita para o teste com metacolina, exceto que anti-histamínicos devem ser suspensos 48 horas antes do teste.

As concentrações utilizadas no teste de histamina são semelhantes às usadas no teste com metacolina. O teste é considerado positivo com diluições até 8mg/ml, com nebulizadores com débito de 0,13ml/min. O protocolo para provocação com histamina foi padronizado por Cockcroft^(63,91) e revisto em nosso meio por Fernandes⁽¹³⁵⁾.

Crianças

As mesmas técnicas são utilizadas em crianças acima da idade de seis anos. Uma revisão da literatura demonstrou que o melhor ponto de corte para separar crianças normais de asmáticas usando-se metacolina ou histamina

é de 6,6 micromoles (com sensibilidade de 92% e especificidade de 89%)⁽¹³⁶⁾.

O teste de metacolina também tem sido aplicado a crianças com menos de seis anos de idade, usando-se sinais clínicos tais como tosse ou chiado como desfechos⁽⁹⁴⁾.

8. BRONCOPROVOCAÇÃO PELO EXERCÍCIO

Os termos asma induzida pelo exercício (AIE) e broncoconstricção induzida pelo exercício (BIE) têm sido usados como sinônimos para expressar a resposta broncoespástica que alguns indivíduos apresentam ao exercitarem. Quarenta a noventa por cento dos asmáticos e 40% dos pacientes com rinite alérgica apresentam BIE⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾.

Nas olimpíadas de Indianápolis, foi verificado que 35% dos patinadores apresentavam broncoespasmo durante as competições⁽¹⁴⁰⁾; o mesmo ocorreu em 11% dos jogadores de hóquei suíços estudados em 1997⁽¹⁴¹⁾. Em avaliação realizada em atletas de uma escola americana, foi observado que 9% dos indivíduos apresentavam uma queda de 15% do pico de fluxo expiratório após uma corrida ao ar livre⁽¹⁴²⁾.

a) Fisiopatogenia

O ressecamento da via aérea e seu esfriamento são fenômenos importantes na fisiopatogenia da BIE.

Aceita-se que a patogênese da BIE esteja associada ao fluxo de calor e água da mucosa brônquica em direção à luz do brônquio com objetivo de condicionar grandes volumes de ar que chegam ao trato respiratório inferior⁽¹³⁸⁾.

O resfriamento da via aérea devido à perda de calor da mucosa brônquica durante o exercício provoca constricção da microvasculatura brônquica. Após o exercício, o rápido reaquecimento da via aérea ocasiona uma hipermia reativa com aumento da permeabilidade capilar e edema da parede brônquica, com conseqüente estreitamento da via aérea^(137,138,143-145).

McFadden e colaboradores demonstraram, que a queda da temperatura na via aérea está diretamente relacionada ao volume de ar inspirado por minuto e inversamente relacionada à temperatura e à concentração de água no ar inspirado⁽¹⁴⁵⁾. Entretanto, até o presente momento, não existem evidências mostrando alterações diretas no fluxo sanguíneo decorrentes de variações da temperatura na via aérea^(145,146).

A noção de que a rápida expansão da microvasculatura brônquica gera broncoespasmo fica sem justificativas quando estudos mostraram uma atenuação da BIE com o uso de drogas como o cromoglicato de sódio, o nedocromil sódico e β_2 -agonistas. Nenhuma dessas drogas apresenta efeitos significativos na musculatura lisa vascular. Além disso, a AIE pode ocorrer mesmo quando não há resfriamento da via aérea ou durante o exercício, ou seja, antes

da ocorrência do rápido reaquecimento da via aérea^(148,149). O resfriamento dos brônquios parece ser um epifenômeno do exercício, não sendo essencial para o desenvolvimento do BIE⁽¹⁴⁷⁾.

O ressecamento da via aérea secundário à perda de água da mucosa brônquica durante o exercício, com o objetivo de umidificar o ar seco que chega ao trato respiratório inferior, tem como conseqüência a desidratação da via aérea, resultando no aumento da osmolaridade brônquica, com liberação de mediadores espasmogênicos pelos mastócitos⁽¹⁴⁷⁻¹⁵⁰⁾.

Argyros e colaboradores demonstraram que o broncoespasmo pode ser induzido sem perda significativa de calor, sugerindo que a constrição brônquica é proporcional à quantidade de água perdida pela mucosa⁽¹⁵¹⁾.

b) Indicações

O teste de broncoprovocação pelo exercício é indicado para o diagnóstico de BIE em indivíduos com história de limitação aos esforços físicos por broncoespasmo.

Estudo longitudinal demonstrou que 9% das crianças que apresentaram hiper-responsividade brônquica ao exercício tiveram sibilância no ano seguinte ao teste de esforço e 6% dessas crianças desenvolveram tosse no seguimento deste estudo⁽¹⁵²⁾. Portanto, mesmo quando a história não é completamente característica, o teste serve muitas vezes para confirmar a limitação que alguns indivíduos apresentam ao realizarem exercícios físicos.

Outra indicação para a realização da broncoprovocação pelo exercício é a avaliação da resposta de medicações específicas para BIE especialmente os efeitos antiinflamatórios de drogas utilizadas para o controle da asma.

c) Segurança

Os pacientes em crise de asma precipitada pelo exercício apresentam os mesmos sintomas observados em crises desencadeadas por outros estímulos⁽¹³⁸⁾.

A gravidade da BIE depende de vários fatores: da duração, intensidade e tipo de exercício, das condições do ar ambiente, do intervalo entre o último episódio de BIE e o próximo exercício e da correlação entre a inflamação eosinofílica da via aérea e a gravidade da crise de asma. Quanto maior o esforço, maior será a gravidade da crise. Além disso, alguns esportes são mais propensos a induzir sintomas de asma. A corrida, por exemplo, induz mais BIE do que a natação^(137,138,153).

O teste de exercício, desta forma, deve ser realizado pelo médico ou na presença deste, sempre precedido de uma história clínica que afaste cardiopatia isquêmica ou arritmias graves. Os riscos e os possíveis sintomas devem ser explicados previamente para os pacientes. A monitorização cardíaca e o registro ECG devem ser realizados,

bem como a medida da TA e a saturação de O₂ pré e durante o exercício.

A complicação mais comumente observada é a broncoconstrição grave, a qual pode ser revertida prontamente com uso de beta-2-adrenérgico via inalatória. Em geral, este tipo de resposta ocorre mais quando o VEF₁ basal estiver em valores mais baixos. Por isto recomenda-se apenas iniciar a broncoprovocação se esses valores estiverem acima de 75% do previsto⁽¹⁵⁴⁾. Equipamentos e medicações para possível ressuscitação cardiopulmonar devem estar disponíveis.

d) Preparação

O exercício é o único precipitante natural da asma que induz taquifilaxia⁽¹³⁸⁾. Cerca de 45% dos pacientes com AIE apresentam um período refratário característico, durante o qual mais exercício não causa broncoespasmo. Quando o exercício é repetido após intervalos de 30 a 90 minutos, verifica-se que a broncoconstrição diminui ou não ocorre^(137,153). A presença de um período refratário parece ser independente do grau de obstrução provocado pelo primeiro teste e inversamente relacionada ao tempo que separa as duas provocações consecutivas pelo exercício.

Considerando esses aspectos, esforços físicos devem ser evitados pelo menos quatro horas antes do teste. É desejável que os pacientes aguardem em repouso pelo menos 30 minutos no laboratório para iniciarem o teste.

Os pacientes devem ser orientados para irem ao laboratório com roupas e sapatos apropriados para o exercício e medicações que possam prevenir a BIE devem ser evitadas.

TABELA 6
Medicações que interferem no teste de broncoprovocação pelo exercício

Medicação	Intervalo mínimo para uso
Beta-2 de curta duração	8h
Anticolinérgico	24h
Beta-2 de longa duração	48h
Teofilina	12h
Teofilina de ação prolongada	48h
Cromoglicato	8h
Nedocromil	48h
Antagonista de leucotrieno	24h

Adaptado da ATS

e) Testes de função pulmonar

A broncoprovocação pelo exercício deve ser iniciada após a verificação do VEF₁ basal, que deverá estar pelo menos acima de 75% do previsto⁽¹⁵⁴⁾.

A prova funcional deve ser então repetida imediatamente após o esforço físico e a cada cinco minutos até 30 minutos ou até que os valores voltem aos níveis basais.

O cálculo do percentual de queda do VEF₁ é feito pela equação:

$$\% \text{ queda} = \frac{\text{VEF}_1 \text{ pré-exercício} - \text{VEF}_1 \text{ pós-exercício} \times 100}{\text{VEF}_1 \text{ pré-exercício}}$$

Os picos de queda do VEF₁ ocorrem geralmente aos cinco e aos 10 minutos após o exercício. Alguns estudos descreveram a ocorrência de uma resposta tardia ao exercício^(137,138,145). Quedas a partir dos 10 minutos são infrequentes; entretanto, recomenda-se repetir as espirometrias a cada cinco minutos até os 30 minutos, mantendo o paciente em observação por algum tempo após o término do exame. Se o paciente não retornar aos valores basais de VEF₁, deve ser administrado Bd e repetir a espirometria após 15 minutos.

f) Teste do exercício

A corrida livre, embora seja mais asmatogênica, não permite que se faça controle ambiental, controle da carga de esforço e da monitorização ECG, de saturação de O₂ ou TA. Recomenda-se portanto o uso da esteira eletrônica com ajuste de velocidade e de inclinação para realização do teste de exercício. Uma velocidade de aproximadamente 4,5km/h em geral é suficiente para que a FC ou a ventilação sejam atingidas.

A bicicleta ergométrica pode também ser utilizada. Neste caso, a carga a ser atingida pode ser determinada pela equação: carga = (53,76 x VEF₁ medido) – 11,07. A carga de trabalho deve ser fixada em 60% no primeiro minuto, em 75% no segundo, em 90% no terceiro e em 100% no quarto minuto⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁶⁾.

Durante o exercício, há um aumento da frequência respiratória e grande parte do ar é inspirado pela boca, chegando à via aérea inferior frio e seco^(137,138). Para reproduzir estes eventos, clipe nasal para manter a respiração bucal deve ser mantido durante o teste.

Os exercícios realizados em locais frios e secos costumam provocar broncoconstrição em indivíduos suscetíveis^(137,138,153). A utilização de válvula bucal de duas vias conectada a uma fonte de ar frio e com umidade zero é aconselhável; entretanto, se não houver disponibilidade deste equipamento, o controle de temperatura (entre 20-25°C) e o da umidade (< 50%) do ambiente do laboratório são suficientes para a boa reprodutibilidade do teste. Se as condições ambientais não forem controladas adequadamente, falso-negativos podem ocorrer.

Pacientes com BIE usualmente conseguem manter e finalizar uma atividade física vigorosa, ocorrendo broncodilatação inicial, durante os primeiros minutos de exercí-

cio. A obstrução da via aérea costuma iniciar logo após o exercício, atingindo seu pico entre cinco e 10 minutos, após o que há remissão espontânea do broncoespasmo, com melhora total da função pulmonar em torno de 30 a 60 minutos^(137,138). Alguns pacientes, entretanto, apresentam broncoespasmo durante o exercício, particularmente durante os períodos em que há diminuição da intensidade do exercício, embora a obstrução seja reversível se o esforço for aumentado^(157,158).

Portanto, o teste de exercício deve ser iniciado com baixas velocidades e inclinação sendo gradualmente ajustados até que o paciente atinja a frequência cardíaca submáxima ((220-idade) x 85%), o que em geral deve ocorrer em torno do 4º minuto. Alguns autores recomendam a carga de 95%, pois diminui o número de falso-negativos⁽²²⁾. O condicionamento físico e o peso influenciam no grau de inclinação e na velocidade para que a FC submáxima seja atingida. A ventilação substitui a FC na monitorização da carga de exercício. Deve alcançar 40-60% do previsto da ventilação voluntária máxima (estimada em VEF₁ x 35)^(154,155,159).

Suman e colaboradores observaram que a obstrução da via aérea ocorre durante o exercício, especialmente em sessões longas de esforço, pois a broncoconstrição inicia a partir do 15º minuto do teste⁽¹⁶⁰⁾. Desta forma, o exercício deve ser mantido com a mesma carga não excedendo muito os seis minutos. O teste pode ser interrompido a qualquer momento.

g) Resposta à broncoprovocação

A presença de BIE pode ser demonstrada em nível laboratorial através da queda de 10% do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em relação ao VEF₁ basal, pré-exercício. Alguns autores consideram que uma queda de 15% do VEF₁ define um diagnóstico mais preciso^(137,138,156,161-164).

Alternativamente pode ser usado o pico de fluxo ou ainda a resistência e a condutância específica das vias aéreas. Beck e colaboradores demonstraram que alterações na Rp e no VEF₁ produzem índices equivalentes de variação da função pulmonar induzida por exercício⁽¹⁵⁷⁾.

REFERÊNCIAS

1. Myers JR, Corrao WM, Braman SS, et al. Clinical applicability of a methacholine inhalation challenge. *JAMA* 1981;246:225-9.
2. Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, et al. Methacholine bronchial challenge in children. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:365-9.
3. Pereira CAC, Mendonça EMC, Sato T, et al. Teste de provocação brônquica com carbacol no diagnóstico da asma. Relatos de casos e comentários. *Rev Paul Med* 1984;102:140-4.
4. Marchesani F, Cecarini L, Pela R, et al. Causes of chronic persistent cough in adult patients: the results of a systematic management protocol. *Monaldi Arch Dis Chest* 1998;53:510-4.

5. Irwin RS, Pratter MR. The clinical value of pharmacologic bronchoprovocation challenge. *Med Clin North Am* 1990;74:767-78.
6. Pratter MR, Irwin RS. Is the demonstration of bronchial hyperreactivity the sine qua non for diagnosing symptomatic bronchial asthma? *Allergy Proc* 1989;10:323-7.
7. Bersácola SH, Pereira CAC, Silva RCC, et al. Dispnéia crônica de causa indeterminada: avaliação de um protocolo de investigação em 90 pacientes. *J Pneumol* 1998;24:283-97.
8. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116:279-84.
9. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-7.
10. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 16):53-83.
11. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
12. Sterk PJ. Bronchial hyperresponsiveness: definition and terminology. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7(Suppl 9):7-9.
13. Chatham M, Bleecker ER, Smith PL, et al. A comparison of histamine, methacholine and exercise airways reactivity in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:235-40.
14. Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:207-14.
15. Van Schoor J, Joos GF, Pawels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000;16:514-33.
16. Cockcroft DW. How best to measure airway responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1514-5.
17. Lotvall J, Inman M, O'Byrne P. Measurement of airway hyperresponsiveness: new considerations. *Thorax* 1998;53:419-24.
18. Phillips YY, Schreiner RD. Streamlining methacholine challenge testing. *Chest* 2001;120:1763-5.
19. Chinn S. Methodology of bronchial responsiveness. *Thorax* 1998;53:984-8.
20. Boulet LP, Laviolette M, Turcotte H, et al. Bronchial subepithelial fibrosis correlates with airway responsiveness to methacholine. *Chest* 1997;112:45-52.
21. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, et al. Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:910-7.
22. Martin JG, Duguet A, Eidelman DH. The contribution of airway smooth muscle to airway narrowing and airway hyperresponsiveness in disease. *Eur Resp J* 2000;16:349-54.
23. Fredberg JJ. Airway obstruction in asthma: does the response to a deep inspiration matter? *Respir Res* 2001;2:273-5.
24. Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P, et al. Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J* 1988;1:883-9.
25. Trigg CJ, Bennett JB, Tooley M, et al. A general practice based survey of bronchial hyperresponsiveness and its relation to symptoms, sex, age, atopy, and smoking. *Thorax* 1990;45:866-72.
26. Laprise C, Laviolette M, Boulet M, et al. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodeling. *Eur Respir J* 1999;14:63-73.
27. Laprise C, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:403-9.
28. Britton J, Malo J, Pavord I, Richards A, et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway caliber. *Eur Respir J* 1994;7:881-7.
29. Boezen HM, Postma DS, Schouten JP, et al. PEF variability, bronchial responsiveness and their relation to allergy markers in a random population (20-70 yrs). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:30-5.
30. Burney PGJ, Britton JR, Chinn S, et al. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. *Thorax* 1987;42:38-44.
31. Hopp RJ, Agandra DO, Bewtra A, et al. Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:154-8.
32. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, et al. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002;57:581-5.
33. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56(Suppl 2):63-73.
34. Howard TD, Wiesch DG, Koppelman GH, et al. Genetics of allergy and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1999;29(suppl 2):86-9.
35. Townley RJ, Ryo UY, Kolotkin BM, et al. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:429-42.
36. Britton J, Lewis S. Objective measures and the diagnosis of asthma. (Editorial). *BMJ* 1998;317:227-8.
37. Fish JE, Ankin MG, Kelly JF, et al. Regulation of bronchomotor tone by lung inflation in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1981;50:1079-86.
38. Ribeiro M, Silva RCC, Pereira CAC. Diagnóstico de asma: comparação entre o teste de broncoprovocação e a variabilidade do pico de fluxo expiratório. *J Pneumol* 1995;21:217-24.
39. Gilbert R, Auchincloss JH. Post-test probability of asthma following methacholine challenge. *Chest* 1990;97:562-5. 1082-8.
40. Ribeiro M, Silva RCC, Pereira CAC. Aplicação do teorema de Bayes para análise das respostas ao teste de broncoprovocação com carbacol em portadores de tosse crônica, dispnéia e chiado. *J Pneumol* 1992;18(Supl 2):60.
41. Thiadens HA, Postma DS, de Bock GH, et al. Asthma in adult patients presenting with symptoms of acute bronchitis in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:188-92.
42. Juniper EF, Frith PA, Hargrave FE. Airways responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 1981;36:575.
43. Josephs LK, Gregg I, Holgate ST. Does non-specific bronchial responsiveness indicate the severity of asthma? *Eur Respir J* 1990;3:220-7.
44. Weiss ST, Van Natta ML, Zeiger RS. Relationship between increased responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;172:50-6.
45. Gibbons WJ, Sharma A, Loughheed D, et al. Detection of excessive bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:582-589.
46. Lee P, Abisheganaden J, Chee CB, et al. A new asthma severity index: a predictor of near-fatal asthma? *Eur Respir J* 2001;18:272-8.
47. Cartier A, Pineau L, Malo JL. Monitoring of maximum expiratory peak flow rates and histamine inhalation tests in the investigation of occupational asthma. *Clin Allergy* 1984;14:193-6.
48. Baur X, Hubber H, Degens PO, et al. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am J Ind Med* 1998;33:114-22.

49. Irwin RS, French CT, Smyrniotis NA, et al. Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med* 1997;157:1981-7.
50. Corren J. The relationship between allergic rhinitis and bronchial asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:35-7.
51. Bagnato GF, Gulli S, Giacobbe O, et al. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux. *Respiration* 2000;67:507-9.
52. Bahous J, Cartier A, Pineau L, et al. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984;20:375-80.
53. Okayama M, Iijima H, Shimura S, et al. Methacholine bronchial hyperresponsiveness in chronic sinusitis. *Respiration* 1998;65:450-7.
54. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:52-9.
55. O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy* 1991;66:278-85.
56. Nishimura H, Mochizuki H, Tokuyama K, et al. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:412-8.
57. Lee SY, Cho JY, Shim JJ, et al. Airway inflammation as an assessment of chronic nonproductive cough. *Chest* 2001;120:1114-20.
58. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57:178-82.
59. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-705.
60. Chung KF. Assessment and measurement of cough: the value of new tools. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:267-72.
61. De Paso WJ, Winterbauer RH, Lask JA, et al. Chronic dyspnea has explained by history, physical examination, chest roentgenogram, and spirometry. Analysis of a seven-year experience. *Chest* 1991;100:1293-9.
62. Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY. Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. *Chest* 1983;83:751-4.
63. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, et al. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7:235.
64. Perpiña M, Pellicer C, de Diego A, et al. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma: Bayesian analysis approach. *Chest* 1993;104:149-54.
65. Louis R, Lau LC, Bron AO, et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9-16.
66. Backer V, Grouth S, Dirksen A, et al. Sensitivity and specificity of the histamine challenge test for the diagnosis of asthma in an unselected sample of children and adolescents. *Eur Respir J* 1991;4:1093-100.
67. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. Normal range of methacholine responsiveness in relation to prechallenge pulmonary function. *Chest* 1994;105:661-6.
68. James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using inhaled methacholine or histamine. *Respirology* 1997;2:97-105.
69. Banik AN, Holgate ST. Problems and progress in measuring methacholine bronchial reactivity. *Clin Exp Allergy* 1998;28(suppl 1):15-9.
70. Alderorth E, Hargrave FE, Ramsdale EH. Do physicians need objective measurements to diagnose asthma? *Am Rev Respir Dis* 1986;134:704-7.
71. Pratter MR, Hingston DM, Irwin RSI. Diagnosis of bronchial asthma by clinical evaluation. An unreliable method. *Chest* 1983;84:42-7.
72. Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, et al. Causes and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. *Arch Intern Med* 1989;149:2277-82.
73. Dales RF, Nues F, Partyka K, et al. Clinical prediction of airways hyperresponsiveness. *Chest* 1988;5:984-6.
74. Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, et al. Comparison of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV₁ responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001;119:1001-10.
75. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, et al. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002;121:1051-7.
76. Purohit A, Bohadana A, Kopferschmitt-Kubler MC, et al. Lung auscultation in airway challenge testing. *Respir Med* 1997;91:151-7.
77. Rubin AS, Hetzel MP. Monitorização da SaO₂ em pacientes submetidos ao teste de broncoprovocação com carbacol. *J Pneumol* 1994;20(Supl 3):153.
78. King GG, Moore BJ, Seow CY, et al. Airway narrowing associated with inhibition of deep inspiration during methacholine inhalation in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:216-8.
79. Orehek J, Nicoli MM, Delpierre S, et al. Influence of the previous deep inspiration on the spirometric measurement of provoked bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:269.
80. Pauwels R, Joos G, Van der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. *Clin Allergy* 1988;18:317-21.
81. Parameswaran K, Beld J, Sears MR. Use of peak flow variability and methacholine responsiveness in predicting change from pre-test diagnosis of asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1358-62.
82. Den Otter HH, Reijnen GM, van den Bosch WJ, et al. Testing bronchial hyperresponsiveness: provocation or peak expiratory flow variability? *Br J Gen Pract* 1997;47:487-92.
83. Remes ST, Pekkanen J, Remes K, et al. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax* 2002;57:120-6.
84. Siersted HC, Mostgaard G, Hyldebrandt N, et al. Interrelationships between diagnosed asthma, asthma-like symptoms, and abnormal airway behaviour in adolescence: the Odense Scholchild study. *Thorax* 1996;51:503-9.
85. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;52:946-52.
86. Gould CA, Olier S, Aurich R, et al. A study of the clinical efficacy of azelastine in patients with extrinsic asthma, and its effect on airways responsiveness. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:515-25.
87. Woenne R, Kattan M, Orange RP, et al. Bronchial hyperreactivity to histamine and methacoline in asthmatic children after inhalation of SCH 1000 and chlorpheniramine maleate. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:119-124.
88. Ryan G, Dolovich MB, Roberts RS, et al. Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:195-9.
89. Dolovich MB. Technical factors influencing responses to challenge aerosols. In Hargrave FE, Woolcock AJ, editors: *Airway responsiveness*, Mississauga, 1985, Astra.
90. Ryan G, Dolovich MB, Obminski G, et al. Standardization of inhalation provocation tests: influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:156-61.
91. Cockcroft DW. Measurement of airway responsiveness to inhaled histamine and methacholine: method of continuous aerosol generation and tidal breathing inhalation. In Hargrave FE, Woolcock AJ, editors: *Airway responsiveness*, Mississauga, 1985, Astra.

92. Drotar DE, Davis BE, Cockcroft DW. Dose versus concentration of methacholine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:229-30.
93. Merkus PJ, van Essen-Zandvliet EE, Parlevliet E, et al. Changes of nebulizer output over the years. Changes of nebulizer output over the years. *Eur Respir J* 1992;5:488-91.
94. Springer C, Godfrey S, Picard E, et al. Efficacy and safety if methacholine bronchial challenge performed by auscultation in young asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:857-60.
95. Cockcroft DW, Hurst TS, Marciniuk DD, et al. Routine pulse oximetry during methacholine challenges is unnecessary for safety. *Chest* 2000;118:1378-81.
96. Abisheganaden H, Chan CC, Chee CB, et al. Methacholine-induced fall in forced vital capacity as a marker of asthma severity. *Respir Med* 1999;93:277-82.
97. Cockcroft DW, Berscheid BA. Measurement of responsiveness to inhaled histamine: comparison of FEV₁ and SGaw. *Ann Allergy* 1983;51: 374-7.
98. Michoud MC, Ghezzi H, Amyot R. A comparison of pulmonary function tests used for bronchial challenges. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982;18:609-21.
99. Dal Negro R, Allegra L. Blood gas changes during and after nonspecific airway challenge in asthmatic and normal patients. *J Appl Physiol* 1989;67:2627-2630.
100. Bucca C, Rolla G, Brusino L et al. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet* 1995;346:791-5.
101. Pellegrino R, Sterk PJ, Sont JK, et al. Assessing the effect of deep inhalation on airway caliber: a novel approach to lung function in bronchial asthma and COPD. *Eur Respir J* 1998;12:1219-27.
102. Sherman CB, Kern DG, Corwin RW et al. A clinical and structural comparison of industrial methacholine and provochole. *Chest* 1994; 105:1095-7.
103. Asmus MJ, Vaughan LM, Hill MR, et al. Stability of frozen methacholine solutions in unit-dose syringes for bronchoprovocation. *Chest* 2002;121:1634-7.
104. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Tidal breathing method. In *Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Laboratory Procedure and Standardization*, 2nd ed. Astra Draco AB, Lund, Sweden, 1984.
105. Hargreave FA, Ryan G, Thomson N, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:347.
106. Bertter TC, Dubois J, Pratter MR. The lack of a role for saline inhalation in bronchoprovocation challenge. *Chest* 1993;104:1338-41.
107. Wanger JS, Ikle DN, Irvin CG. Airway responses to a diluent used in the methacholine challenge test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:277-82.
108. Malmberg P, Larsson K, Sundblad BM, et al. Importance of the time interval between FEV₁ measurements in a methacholine provocation 1983;128:8-11.
109. Izbicki G, Bar-Yishay E. Methacholine inhalation challenge: a shorter, cheaper and safe approach. *Eur Respir J* 2001;17:46-51.
110. Troyanov S, Malo J-L, Cartier A, et al. Frequency and determinants of exaggerated bronchoconstriction during shortened methacholine challenge tests in epidemiological and clinical set-ups. *Eur Respir J* 2000;16:9-14.
111. Sundblad BM, Malmberg P, Larsson K. Different response to doubling and fourfold dose increase in methacholine provocation tests in healthy subjects. *Chest* 2000;118:1371-7.
112. Connolly MJ, Avery AJ, Walters EH, et al. The use of sequential doses of inhaled histamine in the measurement of bronchial responsiveness cumulative effect and distortion produced by shortening the protocol. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:863-8.
113. Davis BE, Cockcroft DW. Calculation of provocation concentration causing a 20% fall in FEV₁: comparison of lowest versus highest post-challenge FEV₁. *Chest* 2000;117:881-3.
114. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
115. Ward RJ, Liakakos P, Leonard RF, et al. A critical evaluation of the Mefar dosimeter. *Eur Respir J* 1999;14:430-4.
116. Verlato G, Cerveri I, Villani A, et al. Evaluation of methacholine dose-response curves by linear and exponential mathematical models: goodness of fit and validity of extrapolation. *Eur Respir J* 1996;9:506-11.
117. Tavares JL, Fernandes AL, Medeiros RB. Hiperresponsividade brônquica (HRB): desenvolvimento de método de nebulização – medidas de débito e do tamanho da partícula gerada. *J Pneumol* 1992;18(Supl 2):61.
118. Cockcroft DW, Murdock KY, Mink JT. Determination of histamine CP₂₀: comparison of linear and logarithmic interpolation. *Chet* 1983; 94:505-6.
119. Cockcroft DW. Airway responsiveness. In: Barnes PJ, Grunstein AR, Lefl AR, Woolcock A. *Asthma*, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997; 1253-66.
120. Greenspon LW, Gracely E. A discriminant analysis applied to methacholine bronchoprovocation testing improves classification of patients as normal, asthma, or COPD. *Chest* 1992;102:1419-25.
121. Moore BJ, Hilliam CC, Verburgt LM, et al. Shape and position of the complete dose-response curve for inhaled methacholine in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:642-8.
122. Malo JL, Pineau L, Cartier A, et al. Reference values of the provocative concentrations of methacholine that cause 6% and 20% changes in forced expiratory volume in one second in a normal population. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:8-11.
123. Palmeiro EM, Hopp RJ, Biven RE, et al. Probability of asthma based on methacholine challenge. *Chest* 1992;101:630-3.
124. Salome CM, Schoeffel RE, Woolcock AJ. Comparison of bronchial reactivity to histamine and methacholine in asthmatics. *Clin Allergy* 1980;10:541-6.
125. De Marco R, Bugiani M, Zanolin E, et al. Doses and models in risk assessment analysis for bronchial hyperresponsiveness. *J Clin Epidemiol* 1998;51:19-28.
126. Robinson CB, Parsons GH. Bronchial provocation tests with pharmacological agents. *Clin Rev Allergy* 1990;8:129-45.
127. Orehek J, Gayrard P, Smith AP, et al. Les tests de provocation bronchique non-spécifiques dans l'asthme. *Bull Eur Physiopath Resp* 1976;12:565-98.
128. Pereira CAC, Mendonça EMC, Sato T, et al. Teste de reatividade brônquica com carbacol – Resposta em normais e asmáticos. *J Pneumol* 1983;9:196-201.
129. Mendonça EMC, Algranti E, Silva RCC, et al. Comparação entre as respostas inalatórias à metacolina e ao carbacol em indivíduos normais e em asmáticos. *J Pneumol* 1991;174:172-6.
130. Townley RJ, Russel JH. Inhalation methods for the study of airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:111-24.
131. Cartier A, Malo J, Begin P, et al. Time course of the bronchoconstriction induced by inhaled histamine and methacholine. *J Appl Physiol* 1983;54:821-6.
132. Cruz RC, Cotarrelli MF, Pereira CAC. Tempo do efeito broncoconstritor do carbacol, medido pela condutância específica, em asmáticos. *J Pneumol* 1990;16(Supl 1):37.
133. Tavares JL, Fernandes AL, Evangelisti M. Hiperresponsividade brônquica (HRB): A determinação da CP₂₀ – Medidas linear e logarítmica não são equivalentes. *J Pneumol* 1992;18(Supl 2):60.

134. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, et al. Comparison of histamine and methacholine for use in bronchial challenge tests in community studies. *Thorax* 1988;43:605-10.
135. Juniper EF, Frith PA, Dunnet C, et al. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Thorax* 1978; 33:705-10.
136. Fernandes ALG. Avaliação da reatividade brônquica através dos testes provocativos inespecíficos com drogas. *J Pneumol* 1988;14:195-200.
137. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, et al. Cut-off points defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adults. *Eur Respir J* 1999;14:659-68.
138. Kumar A, et al. Recognizing and controlling exercise-induced asthma. *J Respir Dis* 1995;16:1087-96.
139. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994;330: 1362-7.
140. Sano F, Sole D, Nasnitz CK. Prevalence and characteristics of exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:181-5.
141. Mannix ET, Farber MD, Palange P, Galassetti P, Manfredi F. Exercise-induced asthma in figure skaters. *Chest* 1996;109:312-5.
142. Leuppi JD, Kahn M, Camminot C, Reinhart WH. High prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in ice hockey players. *Eur Respir J* 1998;12:13-6.
143. Kukafka DS, Lang DM, Porter S, Rogers J, Ciccolella D, Polansky M, et al. Exercise induced bronchospasm in high school athletes via a free running test. *Chest* 1998;114:1613-22.
144. Freed NA. Models and mechanisms of exercise-induced asthma. *Eur Respir J* 1995;8:1770-85.
145. McFadden ER. Respiratory heat and water exchange: physiological and clinical implications. *J Appl Physiol* 1983;54:331-6.
146. McFadden ER Jr, Denison DM, Waller JF, Assoufi B, Peacock A, Sopwith T. Direct recordings of the temperatures in the tracheobronchial tree in normal man. *J Clin Invest* 1982;69:700-5.
147. Anderson SD. Asthma provoked by exercise, hyperventilation and the inhalation of non-isotonic aerosols. In: Barnes PJ, et al., editor. *Asthma: basic mechanisms and clinical management*. San Diego: Academic Press, 1998:569-87.
148. Anderson SD, Schoeffel RE, Black JL, Daviskas E. Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma – A re-evaluation. *Eur J Respir Dis* 1985;67:20-30.
149. Zawadskii DK, et al. Comparison of intraairway temperatures in normal and asthmatic subjects after hyperpnea with hot, cold and ambient air. *Am Rev Respir Dis* 1998;138:1553-8.
150. Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R, Perry CP, Daviskas E, Kendall M. Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis* 1982;63:459-71.
151. Argyros GJ, Phillips YY, Rayburn DB, Rosenthal RR, Jaegger JJ. Water loss without heat flux in exercise-induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1419-24.
152. Rasmussen F, Lambrechtsen J, Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness to exercise in childhood and the development of asthma related symptoms in young adulthood: the Odense Schoolchild Study. *Thorax* 1999;54:587-9.
153. Wright LA, Martin RJ. Nocturnal asthma and exercise-induced bronchospasm. Why they occur and how they can be managed. *Postgrad Med* 1995;97:83-90.
154. ERS. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997; 10:2662-89.
155. Anderson SD, Rodwell LT, Du Toit J, Young IH. Duration of protection by inhaled salmeterol in exercise-induced asthma. *Chest* 1991; 100:1254-60.
156. ATS. ATS Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;161:309-29.
157. Beck KC, Offord KP, Scanlon PD. Bronchoconstriction occurring during exercise in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:352-7.
158. Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000;94:750-5.
159. Woolley M, et al. Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium alone and in combination and interpretation strategies. *Chest* 1997;97:39-45.
160. Suman OE, Babcock MA, Pegelow DF, Jarjour NN, Reddan WG. Airway obstruction during exercise in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:24-31.
161. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 1997; 97 ed., 97-4051.
162. Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (2: 1998: Fortaleza) II Consenso Brasileiro no manejo da asma. Brasília: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Alergia e Imunopatologia e Pediatria. *Jornal de Pneumologia* 1999.
163. Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, Woolcock AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994;7:43-9.