

Artigo**Teste de broncoprovocação e hiperresponsividade**
Bronchoprovocation test and hyperresponsiveness*Sônia Regina da Silva Carvalho¹***Resumo**

Os testes de broncoprovocação (TBP) tem por finalidade identificar a presença de hiperresponsividade brônquica (HRB) medida pelo grau da broncoconstrição consequente ao estreitamento brônquico, edema ou oclusão das vias aéreas. Os TBP tem sido utilizado não só para pesquisa, mas habitualmente realizados para excluir ou confirmar uma suspeita de diagnóstico de asma. Os TBP podem utilizar estímulos diretos como a metacolina e indiretos como o exercício. Ao longo dos anos as normatizações referentes aos TBP foram sendo publicadas e contam com protocolos bem definidos para cada tipo de TBP. Esta revisão teve como objetivo apresentar a importância dos testes de broncoprovocação na prática da pneumologia com ênfase nos TBP com metacolina e exercício apresentando seus aspectos técnicos e a interpretação dos resultados.

Descritores: teste de provocação brônquica, asma

Abstract

The purpose of bronchoprovocation tests (BPT) is to identify bronchial which is hyperresponsiveness measure by the severity of bronchoconstriction caused by bronchial thickness, edema or airway occlusion. BPT are been used for research and to confirm or exclude asthma diagnosis. Direct stimuli (methacholine) or indirect (as exercise) can be used in BPT. For many years, publications about BPT standardization by world respiratory societies established the protocols for most BPT tests. This review aims to present the importance of the bronchoprovocation tests in the practice of pulmonology and describes technical aspects and interpretation results of methacholine and exercise tests.

Keywords: bronchial provocation tests, asthma

1. Professora Associada de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio).

Endereço para correspondência: Rua Mariz e Barros, 775, Tijuca, 20270-901, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Email: carvalho.soniaregina@gmail.com

Introdução e Histórico

Os testes de broncoprovocação (TBP) tem por finalidade identificar a presença de hiperresponsividade brônquica (HRB) medida pelo grau da broncoconstricção consequente ao estreitamento brônquico, edema ou oclusão das vias aéreas. Os TBP têm sido utilizados não só para pesquisa, mas habitualmente realizados para excluir ou confirmar uma suspeita de diagnóstico de asma¹.

Historicamente, os testes de broncoprovocação foram inicialmente testados em modelos animais, em 1910, por Dale e Laidlow² que utilizaram a histamina como agente farmacológico inespecífico. Em 1921, Alexander e Paddock³ demonstraram em humanos, o efeito broncoconstricção da pilocarpina parenteral, desencadeando sintomas em asmáticos, diferindo de indivíduos normais. Weiss⁴, na mesma época, demonstrou esse mesmo efeito com o uso de histamina parenteral. Em 1940, Curry e Lowell⁵ utilizaram a histamina e a metacolina inalatória e parenteral para produzir obstrução brônquica em indivíduos sadios e asmáticos. Posteriormente, Tiffeneau e Beauvallet (1945)⁶ iniciaram estudos sobre a utilidade clínica dos testes de broncoprovocação e popularizaram o uso da acetilcolina como agente broncoprovocador, tendo como principais desvantagens, a meia vida curta e a rápida inativação pela colinesterase. Entretanto, apenas a partir de meados dos anos 60, os estudos foram retomados esclarecendo pontos controversos.

A normatização dos testes de broncoprovocação permitiram, a partir dos anos 70, a comparação entre resultados obtidos em laboratórios diferentes e compreendem o controle de fatores técnicos e não técnicos. Os fatores técnicos incluem o método de geração do aerossol, a inalação, preparo e conservação dos agentes farmacológicos, a medida da resposta e a expressão dos resultados. Os fatores não técnicos envolvidos referem-se à obstrução do fluxo aéreo, infecção respiratória recente e a exposição recente a alérgenos⁷.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pneumologia (SBPT) em 2002⁸ publicou diretrizes para os testes de broncoprovocação. Anteriormente, as Sociedades Americana (ATS) e europeia (ERS) publicaram em 1993⁹ e 1999¹⁰ suas padronizações para TBP em conjunto e a ERS¹ revisitou o tema em 2017 sendo utilizado por esse autor como base dessa breve revisão.

Considerações gerais, indicações e contraindicações

O termo responsividade da via aérea se refere à facilidade que a via aérea se estreita quando é estimulada por agentes provocadores. A hiperresponsividade brônquica (HRB) é definida como um aumento do grau de estreitamento da via aérea em indivíduos expostos a agentes broncoconstrictores⁸.

A asma é o modelo de doença com HRB e é prin-

cipalmente diagnosticada através da história clínica e pela espirometria que pode demonstrar a reversibilidade da obstrução do flux aéreo. No entanto, a espirometria pode ser inconclusiva sendo indicado o TBP em casos de suspeita de asma. Os TBP também podem ser utilizados em situações em que a hiperresponsividade pode ocasionar risco de vida a profissionais como mergulhadores, alpinistas entre outros¹¹. Os TBP podem ser realizados utilizando de estímulos diretos como a metacolina e histamina, ou indiretos como exercício. A metacolina é um agente muscarínico sintético que interage diretamente nos receptores muscarínico da musculatura lisa das vias aéreas resultando em constrição e estreitamento da via aérea. Ocorrendo o mesmo em testes com histamina. Quando os receptores muscarínico são diretamente estimulados ocorrerá um aumento na resistência das vias aéreas decorrente do encurtamento da musculatura lisa.¹²⁻¹⁴

Os TBP com estímulos indiretos através do exercício ou outros estímulos como a hiperventilação eucápnica provocam resfriamento e ressecamento das vias aéreas e consequentemente broncoconstricção relacionada a mudanças na osmolaridade do epitélio das vias aéreas pela perda de água¹¹. A utilização de salina hipertônica também tem efeito na osmolaridade e mais recentemente utilizando o manitol. Outros testes indiretos utilizando a adenosina monofosfato e alérgenos específicos podem provocar broncoconstricção através do estímulo de células e/ou mediadores inflamatórios e neurais. A resposta broncoconstrictora através de mecanismos inflamatórios decorrente de estímulos indiretos em indivíduos é variada podendo ser diferente em TBP direto e indiretos. Os TBP indiretos são úteis na confirmação do diagnóstico de asma, mas não em sua exclusão¹⁰. Além disso, se correlacionam melhor com a inflamação das vias aéreas e também tem importância no monitoramento da resposta da terapia anti-inflamatória^{1,15}. Os TBP por exercício e hiperventilação eucápnica têm indicação em casos com sintomas associados a esses estímulos assim como suspeita de asma induzida pelo exercício e em praticantes de mergulho¹⁶.

As contraindicações dos TBP estão resumidas na Quadro 1 e necessitam ser observadas pois podem comprometer a qualidade do TBP assim como orientar na seleção do paciente que tem condições de realizá-lo. É indispensável uma avaliação pré-teste para identificar possíveis riscos ao paciente além da observância da possibilidade de o mesmo realizar as manobras espirométricas e técnicas de inalação inerentes ao protocolo dos TBP¹⁷.

Quadro 1. Contraindicações para realização de Testes de Broncoprovocação*

Limitação do fluxo aéreo
VEF ₁ < 60% do previsto (crianças e adultos) ou 1,5L (adultos).
VEF ₁ < 75% para TBP por exercício ou hiperventilação eucápnica (adultos)
Qualidade da espirometria
Incapacidade do paciente de realizar as manobras espirométricas aceitáveis.
Comprometimento Cardiovascular
Infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral nos últimos 3 meses
Hipertensão não controlada
Aneurisma de aorta
Cirurgia ocular recente ou risco de elevação de pressão intracraniana
Geral
Incapacidade para realizar as manobras do teste como inalação dos agentes provocadores, dificuldade com exercício em esteira ou bicicleta, mais comum em crianças e idosos.

Legenda: VEF₁ = volume expiratório forçado no 1º Segundo. *Adaptado: Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J. 2017; 49:1-17.

Teste de broncoprovocação com metacolina

A metacolina inalada estimula diretamente os receptores muscarínicos (M3) da musculatura lisa das vias aéreas. Ela é metabolizada pela acetilcolinesterase, mas de maneira mais lenta do que a acetilcolina e seus efeitos podem ser bloqueados parcialmente por drogas anti-colinérgicas como o brometo de ipratrópio (Quadro 2) sendo necessário observar o tempo de suspensão das drogas para a realização do TBP com metacolina¹.

Quadro 2. Recomendações para a suspensão das drogas broncodilatadoras para realização de TBP com metacolina*.

Medicamentos	Tempo mínimo de suspensão da droga (h)
B agonista de curta duração	6
B agonista de longa duração	36
B agonista de ultralonga duração	48
Ipratrópio	12
Anticolinérgico de longa duração	>168
Teofilina oral	12-24

Adaptado: Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J. 2017; 49:1-17.

Milhares de testes de broncoprovocação já foram realizados sem efeitos adversos significativos¹. Habitualmente ocorrem sintomas leves como sibilos, tosse, dispnéia e opressão torácica embora muitos permanecem

assintomáticos¹. Respostas a metacolina prolongadas ou retardadas são raras, mas os riscos potenciais de broncoconstrição grave não deve ser desprezada e as medidas de segurança no laboratório devem ser sempre respeitadas¹.

A metacolina pode ser adquirida sob a forma de pó cristalino branco. Ela possui alto poder higroscópico e há necessidade de dessecar cuidadosamente a substância para que a preparação das soluções baseadas no seu peso seja realizada de maneira adequada e não comprometam os resultados de sua utilização nos TBP. O problema da estabilidade das soluções de metacolina já foi estudado, tendo sido verificado que as soluções de metacolina permanecem estáveis por um período de 4 meses e devem ser estocadas a uma temperatura de 4°C¹⁰. A contaminação bacteriana degrada rapidamente as soluções de metacolina, portanto, é indicado o uso de alíquotas individuais para cada

concentração de metacolina¹⁰.

As soluções de metacolina devem ser manipuladas por farmacêutico ou profissional qualificado seguindo as recomendações estabelecidas para soluções estéreis e utilizando solução salina como diluente¹⁸.

As concentrações de metacolina utilizadas no TBP podem variar conforme a utilização de um protocolo completo com a concentração inicial de 0,625 mg/ml de metacolina que vão sendo duplicadas até 16 mg/ml. Outro protocolo, o encurtado se inicia também com a concentração de 0,625 e em seguida multiplicadas por 4 até a concentração de 16mg/ml¹.

Desde 1999, a ATS¹⁰ recomenda para o teste de broncoprovocação com metacolina o método do volume corrente e o método do dosímetro¹⁰, com equipamentos de liberação do aerossol específicos e com estudos demonstrando resultados semelhantes entre eles. Esses métodos de geração de aerossol são muito utilizados; um foi proposto por Chai e cols¹⁹ que utiliza um nebulímetro e um dosímetro que controla a liberação do agente farmacológico por 6 segundos. São feitas 5 inalações, de cada concentração, a partir da capacidade residual funcional. O outro método foi introduzido por Cockcroft e cols²⁰

e Junniper e cols²¹ e utilizava um nebulímetro Wright para gerar o aerossol, que é inalado por 2 minutos em volume corrente, fornecendo um débito de cerca 0.13ml/min e um tamanho de partícula de cerca de 1,3 µm de massa

de diâmetro². No entanto, estudos mais recentes identificaram pequenas diferenças entre os métodos em concentrações mais baixas de metacolina em pacientes com asma mais grave e em indivíduos com HRB mais leve os métodos não foram semelhantes^{22,23}. Indivíduos com HRB leve pelo método do volume corrente pode ser considerado normal pelo método do dosímetro. Em um estudo o falso-negativo chegou a 25% em todos os testes e a 50% para HRB leve/moderada²⁴. Essa diferença pode ser causada pela bronca dilatação relacionada à manobra de inspiração máxima e a suspensão da respiração no nível da capacidade pulmonar total. Esse efeito foi identificado em indivíduos normais e asmáticos leves, mas não em indivíduos mais graves^{25,26}. Por esse motivo aí, o consenso de 2017 da ERS¹ não recomenda o uso de equipamentos que necessitem de inspiração máxima a nível da capacidade pulmonar total e, portanto, o equipamento do dosímetro a ser utilizado com a liberação e dose a volume corrente ou inspiração submáxima.

Interpretação

O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) é o parâmetro utilizado no TBP por possuir excelente reprodutibilidade. Após a inalação de uma dose da metacolina, em seguida se determina o VEF₁ em manobras de capacidade vital forçada 30 e 90 segundos após cada inalação e se seleciona o maior VEF₁ entre elas. Por conseguinte, se obtém uma curva dose-resposta representada no eixo X por escala logarítmica a concentração de metacolina inalada e no eixo Y o valor do VEF₁. A concentração de metacolina responsável pela queda de 20% do VEF₁ na curva dose-resposta e denominada de PC20 (isto é, concentração provocadora da queda de 20% do VEF₁), sendo reconhecida como índice de HRB. Quando a PC20 é menor que 1 mg/ml de metacolina tem especificidade e valor preditivo positivo quase de 100% para o diagnóstico de asma. Se o PC20 é menor que 8-16 mg/ml, considera-se que existe HRB. Estudos mostraram que se os resultados de PC20 não for menor que 10 praticamente descarta o diagnóstico de asma⁶⁻⁸. Quando o resultado e demonstrado como dose cumulativa para queda de 20% do VEF₁ denomina-se de PD20 (isto é, dose provocadora para queda de 20% do VEF₁)^{6,9}.

Teste de broncoprovocação por exercício

O teste de broncoprovocação por exercício (TBE) é também um teste de provocação indireto que identifica a HRB através do ressecamento e resfriamento das vias aéreas^{9,10}. Tem grande utilidade para diagnóstico na maioria dos pacientes com asma induzida pelo exercício (AIE). O resfriamento e ressecamento das vias aéreas estão envolvidos na liberação de mediadores inflamatórios como a histamina e leucotrienos. De modo geral o TBE

está indicado em situações de broncoconstricção induzida pelo exercício em asmáticos e também em profissionais que atuam em situações de emergência como policiais, bombeiros e forças armadas^{27,28}. O TBE também tem sido utilizado para avaliar o efeito das terapias anti-inflamatórias em asmáticos^{9,10,29,30}. As contraindicações são as mesmas de outros testes de broncoprovocação já descritas na tabela 1¹. Também está contraindicado em indivíduos com angina instável e arritmias^{1,9,10} assim como também em pacientes com problemas ortopédicos que possam interferir na atividade física na esteira ou bicicleta. Está indicado, à título de prevenção a realização de eletrocardiograma em pacientes com mais de 60 anos¹⁰.

Interpretação

A determinação do VEF₁ através das manobras espirométricas usuais antes e após o exercício em posição sentada está preconizada no TBE^{1,11}. Devem ser realizadas 2 a 3 manobras de CVF aceitáveis e com a diferença do VEF₁ entre as curvas menores que 0,2 L. A cada etapa de teste será selecionado sempre o maior valor do VEF₁¹⁰. A cada etapa do teste, o VEF₁ será convertido em percentual do valor do VEF₁ basal, isto é, antes do exercício. Quando ocorre redução maior ou igual a 15% do VEF₁ basal se considera um TBE positivo^{1,9,10}.

Conclusão

Os testes de broncoprovocação são importantes ferramentas no diagnóstico de asma por determinarem a presença de HRB através de estímulos diretos (por exemplo, a metacolina) e indiretos (por exemplo, o exercício). Os TBP têm suas peculiaridades em termos de especificações técnicas, protocolos específicos e interpretação de resultados que necessitam ser observadas. Sendo assim, é importante compreender os TBP mais utilizados na prática clínica a fim de que possamos indicá-los e interpretá-los adequadamente.

Referências

- Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J*. 2017; 49:1601526.
- Dale HH, Laidlow PP. The physiological action of betainazolyethylamine. *J Physiol*. 1910; 41:318-44.
- Alexander HL, Paddock R. Bronchial asthma: response to pilocarpine and epinephrine. *Arch Intern Med*. 1921; 27:184-91.
- Weiss S, Robb GP, Ellis LE. The systemic effects of histamine in man with special reference to the responses of cardiovascular system. *Arch Intern Med*. 1932; 49:360-96.
- Curry JJ, Lowell FC. Measurement of vital capacity in asthmatic subjects receiving histamine and acetyl-beta-methacholine: a clinical study. *J Allergy*. 1948; 19:9-18.
- Tiffeneau R, Beauvallet M. Epreuve de bronchoconstriction et de bronchodilation par aerosols. *Bull Acad Med*. 1945; 129:165-68.
- Ryan G, Dolovich MB, Roberts, RS, Frith PA., Junniper E F, Hargreave FE, Newhouse MT. Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis*. 1981; 123:195-98.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Hiperresponsividade brônquica. *J Pneumol*. 2002; Supl3:S101-S121.
- Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:53-83.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:309-29
- Myoung KL, Hyoung KY, Sei WK, Kim TH, Park J, Lee YM. Nonspecific bronchoprovocation test. *Tuberc Respir Dis*. 2017; 80:344-350
- Grootendorst DC, Rabe KF. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004; 1:77-87.
- Joos GF. Bronchial hyperresponsiveness: too complex to be useful? *Curr Opin Pharmacol*. 2003; 3:233-8.
- Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138(2 Suppl):4S-10S.
- Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Junniper EF, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 68:347-55.
- Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89(1 Pt 1):23.
- Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. *Thorax*. 2011; 66:714-23.
- Hayes RD, Beach JR, Rutherford DM, et al. Stability of methacholine chloride solutions under different storage conditions over a 9 month period. *Eur Respir J*. 1998; 11:946.
- Chai H, Farr RS, Froelich LAL, Mathison DA, Mclean JA, Rosenthal, RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol*. 1975; 56:323-7.
- Cockcroft D, Killman DN, Mellon JJA, Hargreave FE, et al. Bronchial reactivity to inhaled histamine a method and clinical survey. *Clin Allergy*. 1977; 7:235-43.
- Junniper EF, Fritch PA, Dunnett C, Cockcroft DW, Hargreave FE. Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine. *Thorax* 1978; 33:705-10.
- Cockcroft DW, Davis BE, Todd DC, et al. Methacholine challenge: comparison of two methods. *Chest* 2005; 127:839-44.
- Prieto L, Ferrer A, Pérez-Francés C. Effect of challenge method on sensitivity, reactivity and maximal response to methacholine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97:175-81.
- Cockcroft DW, Davis BE. The bronchoprotective effect of inhaling methacholine by using total lung capacity inspirations has a marked influence on the interpretation of the test result. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:1244-8.
- Allen ND, Davis BE, Hurst TS, et al. Difference between dosimeter and tidal breathing methacholine challenge: contributions of dose and deep inspiration bronchoprotection. *Chest* 2005; 128:4018-23.
- Prieto L, Lopez V, Llusar R, et al. Differences in the response to methacholine between the tidal breathing and dosimeter methods: influence of the dose of bronchoconstrictor agent delivered to the mouth. *Chest* 2008; 134:699-703.
- Nish WA, Schwietz LA. Underdiagnosis of asthma in young adults presenting for USAF basic training. *Ann Allergy* 1992; 69:239-42.
- Sinclair DG, Sims MM, Hoad NA, Winfield CR. Exercise-induced airway narrowing in army recruits with a history of childhood asthma. *Eur Respir J*. 1995; 8:1314-7.
- Finnerty JP, Holgate ST. Evidence for the roles of histamine and prostaglandins as mediators in exercise-induced asthma: the inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen alone and in combination. *Eur Respir J*. 1990; 3:540-7.
- Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr*. 1997; 27:53-77.

