



Testes de broncoprovocação com metacolina e com exercício em bicicleta e corrida livre em crianças com asma intermitente

Bronchial provocation tests using methacholine, cycle ergometer exercise and free running in children with intermittent asthma

Ana C. T. G. Souza¹, Carlos A. C. Pereira²

Resumo

Objetivo: Comparar a responsividade de vias aéreas à metacolina e ao teste de exercício na bicicleta ergométrica e corrida livre em crianças com asma intermitente.

Métodos: Estudo randomizado. Trinta crianças de ambos os sexos com asma intermitente participaram do estudo. Cada teste foi realizado em 3 dias diferentes, através de randomização: a) broncoprovocação com metacolina, método do dosímetro; b) teste de exercício: corrida livre em um corredor de 50 m; c) teste de exercício: bicicleta ergométrica com ar seco. A frequência cardíaca atingida foi 80 a 90% da frequência cardíaca máxima. A espirometria foi realizada aos 3, 6, 10, 15, 20 e 30 minutos após o exercício. Broncoespasmo induzido por exercício foi definido como a queda de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) $\geq 10\%$ em relação aos valores pré-teste.

Resultados: A média de idade foi 11 ± 3 anos. O VEF_1 e VEF_1/CVF (capacidade vital forçada) foram normais e similares antes dos três testes de broncoprovocação. A frequência cardíaca máxima foi de 178 ± 7 bpm durante o exercício na bicicleta e 181 ± 6 bpm na corrida livre ($p > 0,05$). Broncoespasmo significativo foi visto em 23 crianças após o teste com metacolina, em 19 após a corrida livre e em 14 crianças após exercício em bicicleta ($p < 0,05$, metacolina *versus* testes de exercício). Levando-se em conta todas as medidas de VEF_1 após o exercício, a corrida livre resultou em maior broncoespasmo em relação à bicicleta ergométrica ($p = 0,003$, $\chi^2 = 8,948$). Houve significativa porém fraca correlação entre a queda máxima de VEF_1 após a corrida livre e bicicleta ($r = 0,46$, $p < 0,01$).

Conclusões: A broncoprovocação com metacolina identifica um maior número de asmáticos quando comparada aos testes de exercício. Quando a broncoprovocação com metacolina não estiver disponível, a corrida livre deve ser o teste de escolha, devido à sua simplicidade e maior capacidade de induzir broncoespasmo.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1):65-72: Asma brônquica, testes de broncoprovocação, cloridrato de metacolina, teste de exercício, asma induzida por exercício.

Abstract

Objective: To compare airway responsiveness to methacholine, cycle ergometer exercise and free running in children with intermittent asthma.

Methods: A randomized study was conducted with 30 children of both genders with intermittent asthma. Each child was submitted to challenge testing on three separate days, in random order: a) Methacholine challenge using a dosimeter; b) Exercise challenge testing – free running along a 50-meter-long corridor; c) Dry-air exercise challenge on a cycle ergometer. Target heart rate during exercise was 80 to 90% of the maximum predicted value. Spirometry was performed 3, 6, 10, 15, 20 and 30 minutes after exercise. Exercise-induced bronchospasm was defined as a decrease in FEV_1 of $\geq 10\%$ in comparison to pretest values.

Results: Mean age was 11 ± 3 years. FEV_1 and FEV_1/FVC ratios were normal and similar before all provocation tests. The maximum heart rate was 178 ± 7 bpm during cycling and 181 ± 6 bpm during the free running test ($p > 0.05$). Significant bronchospasm was observed with methacholine in 23 cases, after free running in 19 and after cycling in 14 children ($p < 0.05$, methacholine vs exercise tests). Taking all FEV_1 measurements after exercise into account, the free running test resulted in greater exercise-induced bronchospasm in comparison with exercise made on a cycle ergometer ($p = 0.003$, $\chi^2 = 8.948$). There was a significant, but poor, correlation between the maximum percentage decrease in FEV_1 after free running and cycling ($r = 0.46$, $p < 0.01$).

Conclusions: Methacholine challenge identifies a greater number of asthmatics in comparison to exercise tests. When bronchial provocation test with methacholine is not available, free running should be the test of choice due to its simplicity and greater ability to induce bronchospasm.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1):65-72: Asthma, bronchial provocation tests, methacholine chloride, exercise test, exercise-induced asthma.

1. Preceptora de Pneumologia Pediátrica, Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira (HSPE-FMO), São Paulo, SP.
2. Doutor em Pneumologia pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Diretor do Laboratório de Função Pulmonar, HSPE-FMO, São Paulo, SP.

Artigo submetido em 23.03.04, aceito em 27.10.04.

Como citar este artigo: Souza AC, Pereira CA. Testes de broncoprovocação com metacolina e com exercício em bicicleta e corrida livre em crianças com asma intermitente. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:65-72.

Introdução

A asma é uma doença multifatorial determinada pela interação de fatores genéticos e ambientais que ocasionam uma inflamação crônica de vias aéreas.

Não existe padrão-ouro para o diagnóstico de asma¹, sendo a doença habitualmente diagnosticada pela combinação de história clínica detalhada, presença de obstrução brônquica reversível total ou parcialmente após o uso de broncodilatador e variação diurna da obstrução das vias aéreas. Os sintomas de asma, entretanto, não são específicos e podem ocorrer de maneira isolada. Isso é particularmente visto em crianças, podendo a tosse recorrente, principalmente à noite ou após esforços, ser a única manifestação clínica da asma. As medidas objetivas de hiper-responsividade brônquica são utilizadas nos casos de dúvida diagnóstica, quando existem sintomas respiratórios que podem indicar a presença de asma na presença de espirometria normal.

A relação entre asma e responsividade brônquica é complexa e controversa^{2,3}, uma vez que vários estudos têm demonstrado que indivíduos normais podem apresentar testes de broncoprovocação positivos com agentes farmacológicos broncoconstritores, enquanto que asmáticos podem, algumas vezes, ser não-responsivos⁴.

O teste de broncoprovocação por exercício tem sido proposto como um método para o diagnóstico de asma⁵. Este método é geralmente mais específico, podendo diferenciar asma de outras doenças pulmonares crônicas^{6,7}, mas é menos sensível do que a broncoprovocação com metacolina ou histamina no diagnóstico de asma. Alguns autores também observaram que a broncoprovocação por exercício e metacolina ou histamina nem sempre identifica os mesmos indivíduos^{1,8}.

Diferentes modalidades de exercício parecem resultar em diferentes níveis de broncoespasmo. Em alguns estudos, quando se utilizou carga similar de exercício, encontrou-se a seguinte ordem decrescente quanto à indução de broncoespasmo induzido por exercício (BIE): corrida livre maior que corrida na esteira, maior que bicicleta ergométrica, maior que natação⁵. Outros autores observaram que, quando o exercício é realizado em ambiente com controle de umidade e temperatura, é a ventilação atingida que determina a magnitude do broncoespasmo, independentemente do tipo de exercício⁹. Portanto, parece ainda não haver consenso sobre esse aspecto do BIE.

O objetivo deste estudo foi comparar dois testes de exercício, usando metodologias diferentes (bicicleta com inalação de ar seco e corrida livre em ar ambiente), com o teste de broncoprovocação com metacolina no diagnóstico de asma em crianças com asma intermitente. A hipótese era de que o teste de exercício padronizado poderia servir de alternativa ao teste de broncoprovocação com metacolina quando este não estivesse disponível. Foi feita comparação também entre os dois testes de exercício, observando-se se havia diferença entre eles no diagnóstico de asma e a respectiva correlação com a broncoprovocação com metacolina.

Pacientes e métodos

Foram selecionadas 43 crianças (6 a 15 anos de idade) com diagnóstico de asma intermitente, que faziam acompanhamento no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira. Treze pacientes não completaram o estudo por motivos diversos: não conseguiram realizar todos os testes, estavam com infecção respiratória, deixaram de fazer seguimento no ambulatório por mudança de endereço (mudança de estado), condições climáticas inadequadas e não compareceram na data marcada para o segundo teste de exercício.

O tamanho da amostra foi calculado por proporção binomial, considerando-se a positividade de 80% para o teste positivo de metacolina^{10,11} e 60% para o teste de BIE¹² em pacientes com asma intermitente, sendo $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,20$ ¹³.

O diagnóstico de asma foi estabelecido pelos critérios clínicos de história de pelo menos dois episódios de dispnéia e/ou sibilância aliviados com o uso de broncodilatador (afastados outros diagnósticos). A classificação da gravidade da asma em intermitente foi realizada de acordo com a *Global Initiative for Asthma (National Institutes of Health)*¹⁴ durante o seguimento de, no mínimo, 3 meses no ambulatório de pneumologia pediátrica. Nenhum paciente fazia uso de corticóide oral ou inalado, cromoglicato dissódico, nedocromil, teofilina, antileucotrienos e beta-2 de longa duração. Nenhuma criança havia apresentado infecção de vias aéreas superiores clinicamente aparente ou exacerbação de asma nas 6 últimas semanas antes do estudo.

Os pacientes foram orientados a não ingerir café, chá ou refrigerante com cafeína nas 2 horas anteriores aos testes, a suspender os broncodilatadores de ação curta 12 horas antes e os anti-histamínicos de ação curta e longa 48 horas e 5 dias antes dos testes, respectivamente.

O estudo foi feito no Laboratório de Prova de Função Pulmonar do Hospital do Servidor Público Estadual. Os testes foram sempre feitos pela manhã (8 a 10 horas), em temperatura média de 21 a 22 °C e umidade relativa do ar ao redor de 50%, a fim de padronizar os fatores que influenciam o BIE.

Todos os pacientes apresentavam, na espirometria basal, capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) maior ou igual a 80% e VEF₁/CVF maior que 75% do previsto e, então, eram submetidos ao teste de broncoprovocação com metacolina. A ordem de realização do teste de exercício na bicicleta e corrida livre foi feita através de randomização por computador. Entre cada um dos três testes, havia um intervalo mínimo de 24 horas e máximo de 10 dias.

Todos os pais ou responsáveis pelos pacientes deram consentimento por escrito para participar do estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital.

Espirometria

A espirometria foi realizada com o espirômetro Ana-

med modelo AM4000 (Brasil), seguindo-se as normas da Associação Torácica Americana (ATS, 1995)¹⁵, por técnico do laboratório certificado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Os valores previstos do VEF₁ foram baseados nos dados de Polgar & Promadhat¹⁶. Foram utilizados cliques nasais.

Broncoprovocação com metacolina

A responsividade brônquica com cloridrato de metacolina foi medida por um dosímetro (Multispiro, Incorporated Multichallenge Nebulizer System, USA), conectado a um compressor Pulmo-Aid, DeVilbiss Co. (Somerset, PA, USA). Dois mililitros da solução (concentrações de 0,25, 1,25, 2,5, 5, 10 e 25 mg/ml) foram colocados no nebulizador, e o aerossol foi gerado pelo compressor num fluxo e pressão de 20 psi, adequado para um débito de 0,045 ml/disparo (total de 0,225 ml ao se utilizar cinco disparos). O débito era regulado por uma válvula solenóide que era ativada na inspiração e mantinha-se aberta por 0,6 segundos. Os pacientes usavam cliques nasais e foram orientados a realizar cinco inspirações profundas da capacidade residual funcional (CRF) até a capacidade pulmonar total (CPT) sustentando a respiração por 2 a 5 segundos na CPT para maximizar a deposição pulmonar. Isso foi realizado por cinco vezes consecutivas em cada concentração de metacolina. As doses foram dadas a intervalos de 5 minutos, e o VEF₁ foi medido 1 minuto após o término da última inalação.

O resultado do teste foi expresso pela dose cumulativa, que desencadeou queda de 20% do FEV₁ (DP₂₀ VEF₁%), obtida pela interpolação linear em torno do ponto de queda desejado. A dose de corte foi de 6,6 µmol¹⁷, considerando-se:

- responsividade acentuada: menor ou igual a 0,125 µmol;
- responsividade moderada: entre 0,125 e 1,99 µmol;
- responsividade leve: entre 2,00 e 6,6 µmol.

Corrida livre

Após a medida da função pulmonar basal, as crianças corriam em corredor de 50 metros, respirando ar ambiente. Elas eram estimuladas a correr durante 1 a 2 minutos, até que a frequência cardíaca (FC) submáxima alvo, ao redor de 80 a 90% da FC máxima (220- idade), fosse atingida. A partir daí, essa FC era mantida por 6 minutos. A FC foi controlada pelo oxímetro de pulso Dixtal, sendo anotada a cada minuto. Os critérios de aceitação da onda pletismográfica foram preenchidos em todos os testes. Para assegurar a respiração bucal, foram usados cliques nasais durante o teste.

Teste de exercício na bicicleta

As crianças exercitaram-se em bicicleta ergométrica (Godart, Holanda). A carga era ajustada a fim de alcançar FC entre 80 a 90% da FC máxima após 1 a 2 minutos de aquecimento, através da seguinte equação: carga de trabalho = (53,76 x VEF₁ medido) – 11,07.

A carga de trabalho foi fixada em 60% no primeiro minuto, 75% no segundo e 90 a 100% no restante do exercício (6 minutos). A FC foi monitorada a cada minuto para determinar se a FC submáxima estava sendo atingida. Durante esse teste, as crianças inalaram ar seco através de um dispositivo bucal acoplado a uma válvula unidirecional (Hans Rudolph). O ar seco foi gerado por um cilindro de ar comprimido e armazenado numa bolsa-reservatório (saco de Douglas). A FC também foi aferida durante todo o exercício, usando-se o oxímetro de pulso Dixtal. A temperatura do ar seco que deixava o saco de Douglas foi medida durante todo o teste. Também foram usados cliques nasais durante o teste.

Após cada teste de exercício, a espirometria foi medida novamente aos 3, 6, 10, 15, 20 e 30 minutos pós-exercício, por técnico do laboratório certificado pela SBPT. O valor mais alto de três medidas do VEF₁ foi selecionado como representativo de cada intervalo. A intensidade da resposta máxima foi avaliada pela maior queda de VEF₁ pós-exercício, expressa como uma porcentagem do VEF₁ basal. A resposta positiva foi considerada como uma queda no VEF₁ pós-exercício de pelo menos 10% (queda do VEF₁/VEF₁ basal x 100), pois este valor representa duas vezes o coeficiente de variação da medida do VEF₁. Foi utilizado o VEF₁ para avaliar a resposta ao exercício, uma vez que ele tem menor variabilidade do que o pico expiratório de fluxo (PEF).

Após o término dos testes, foi administrado broncodilatador (salbutamol, 200 mcg em *spray*) nos pacientes que tiveram VEF₁ inferior a 90% do basal. Os pacientes só foram liberados ao apresentar VEF₁ superior a 90% do basal, após uma ou mais administrações do salbutamol.

Análise estatística

Todos os testes estatísticos foram realizados através do pacote estatístico SPSS versão 11 (www.spss.com). Os dados gerais foram expressos por média ± desvio padrão. A comparação dos dados contínuos entre os três grupos foi feita pela análise de variância com medidas repetidas e para dados emparelhados. A análise das diferenças específicas entre os vários tempos foi feita através do teste de Tukey. A correlação entre as variáveis para dados de distribuição contínua foi feita através do teste de Pearson, e para dados de distribuição não-contínua, através do teste de Spearman. A concordância entre os resultados qualitativos dos diferentes testes foi feita pelo teste de McNemar, e a associação entre variáveis, pelo teste de χ^2 .

Para a rejeição da hipótese de nulidade, estabeleceu-se valor de alfa de 0,05.

Resultados

Os três testes de broncoprovocação (metacolina, bicicleta e corrida livre) foram bem aceitos e realizados com facilidade pelas crianças. Todas as crianças alcançaram a frequência cardíaca exigida nos testes de exercício.

Três (10%) crianças estavam assintomáticas no último ano e tinham teste de broncoprovocação com metacolina

negativo por ocasião do estudo ("asma em remissão"). Entretanto, apresentaram crise leve de sibilância após 45 dias, 3 e 4 meses do término do estudo, sendo, portanto, incluídas na análise.

As características gerais dos pacientes, assim como os valores basais médios do VEF₁ (absoluto e % do previsto), CVF (absoluto e % do previsto) e VEF₁/CVF, podem ser vistos na Tabela 1. A distribuição entre os sexos foi semelhante, e os valores espirométricos situaram-se dentro do previsto.

Tabela 1 - Características gerais da amostra

Variáveis	Média±desvio padrão
Idade (anos)	11±3
Sexo (M/F)	14/16
VEF ₁ (l)	2,39±0,70
VEF ₁ (% do previsto)	98±12
CVF (l)	2,76±0,80
CVF (% do previsto)	102±11
VEF ₁ /CVF (%)	86±5

M = masculino; F = feminino; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF = capacidade vital forçada.

Os valores funcionais basais antes dos três testes de broncoprovocação foram similares em todos os dias (VEF₁, % do previsto, metacolina = 101±12, corrida = 102±12 e bicicleta = 102±12; CVF % do previsto, metacolina = 102±11, corrida = 101±12 e bicicleta = 102±10; VEF₁/CVF metacolina = 86±5, corrida = 88±5 e bicicleta = 87±4; análise de variância - ANOVA, VEF₁ F = 0,173, p = 0,841 e CVF F = 0,008 e p = 0,99). Os valores de temperatura e frequência cardíaca foram semelhantes nos 2 dias dos testes de exercício (bicicleta = 21±1 °C e corrida = 22±2 °C; frequência cardíaca inicial, bicicleta = 87±10 bpm e corrida = 86±11 bpm; frequência cardíaca alvo, bicicleta = 178±7 bpm e corrida = 181±6 bpm; teste de t pareado = NS).

A frequência de exames positivos em cada teste distribuiu-se da seguinte maneira: metacolina ≤ 6,6 µmol em 23 (77%, IC 95% 62-92), queda do VEF₁ ≥ 10% na corrida e na bicicleta em 19 (63%, IC 95% 45-81) e 14 crianças (47%, IC 95% 29-58), respectivamente.

A Figura 1 mostra as alterações nos valores de VEF₁ (% do basal) após os testes de bicicleta e corrida livre respectivamente, de acordo com o tempo. Maiores quedas ocorreram no teste da corrida livre (p = 0,003, $\chi^2 = 8,948$, teste de Friedman). Para a maioria das crianças, a maior queda média do VEF₁ (% do basal) após o teste de broncoprovocação pela bicicleta foi aos 6 minutos (estatisticamente significativo em relação ao basal, p = 0,007, análise de variância seguida do teste de Tukey), e após a corrida livre, aos 3 minutos (estatisticamente significativo em relação ao basal, p < 0,001, análise de variância seguida do teste de Tukey).

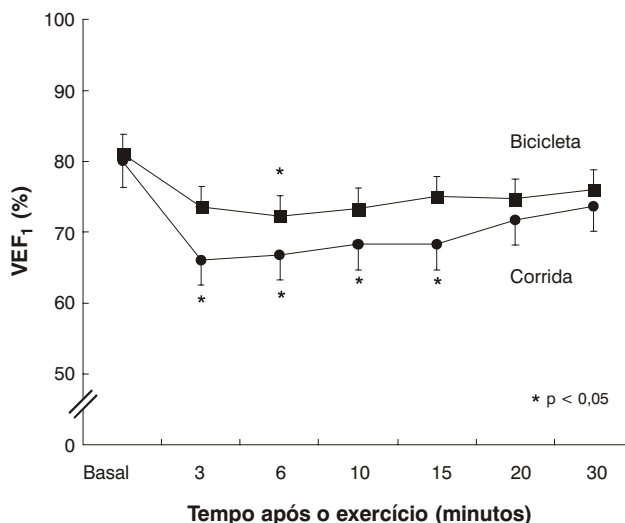


Figura 1 - Perfil do VEF₁ (% do previsto) no repouso e após o exercício (bicicleta ergométrica e corrida livre) nas crianças com broncoespasmo induzido pelo exercício. Valores são as médias±erro padrão

Em relação à DP₂₀ da metacolina, os pacientes responderam da seguinte forma: dois (7%) com hiper-responsividade acentuada, 16 (53%) com hiper-responsividade moderada, cinco (17%) com hiper-responsividade leve e sete (23%) sem resposta. A mediana da DP₂₀ da metacolina foi de 1,28 µmol. O maior valor de queda de VEF₁ na bicicleta e corrida foi de 52 e 53%, respectivamente. A média da queda máxima do VEF₁ (em porcentagem do basal) na bicicleta foi de 13,6, e na corrida, de 18,5% (p = 0,01).

Na Figura 2, observa-se que houve correlação significativa, porém fraca, entre as porcentagens de queda máxima de VEF₁ na bicicleta e na corrida (r = 0,46, p < 0,01, IC 95% 0,11-0,66). Nota-se que houve concordância em apenas 13 casos, com os dois testes sendo positivos em seis e negativos em sete indivíduos.

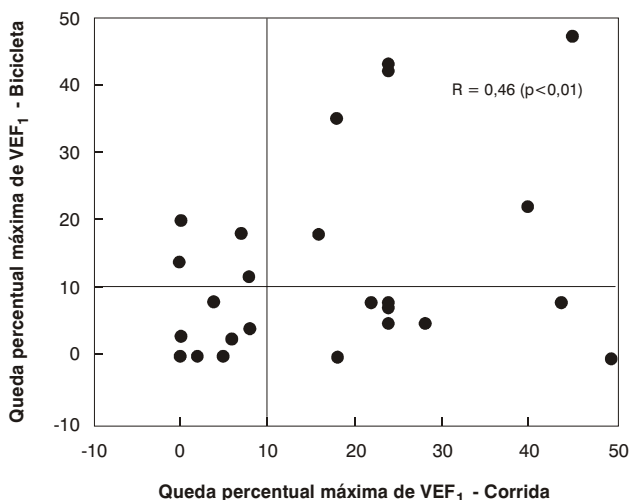


Figura 2 - Correlação entre a queda percentual máxima de VEF₁ na bicicleta e corrida livre

Quando se avaliou a concordância entre a queda no VEF_1 maior ou igual a 10% no teste da bicicleta e a positividade ou não do teste com a metacolina, observou-se que 18 testes foram concordantes e 12 testes discordantes, sendo que, desses 12 discordantes, 11 foram positivos somente para a metacolina ($p = 0,006$, teste de McNemar). Ao se fazer a mesma análise para a corrida livre, observou-se que 24 testes foram concordantes com a metacolina e seis testes foram discordantes. Nesses seis testes discordantes, todos foram positivos somente para a metacolina ($p = 0,002$, teste de McNemar).

Não se observou correlação significativa entre porcentagem de queda máxima de VEF_1 na bicicleta e o DP_{20} da metacolina ($\rho = 0,311$, $p = 0,094$), nem entre a queda máxima na corrida e o DP_{20} da metacolina ($\rho = 0,086$, $p = 0,652$).

Na Figura 3, podemos observar o perfil de resposta ao exercício em todas as crianças do estudo, segundo o tempo de queda do VEF_1 e a modalidade de exercício. Nota-se que a corrida livre apresentou maior número de pacientes com resposta positiva ao teste de exercício (queda de $VEF_1 > 10\%$) e também com queda de VEF_1 maior que 40%.

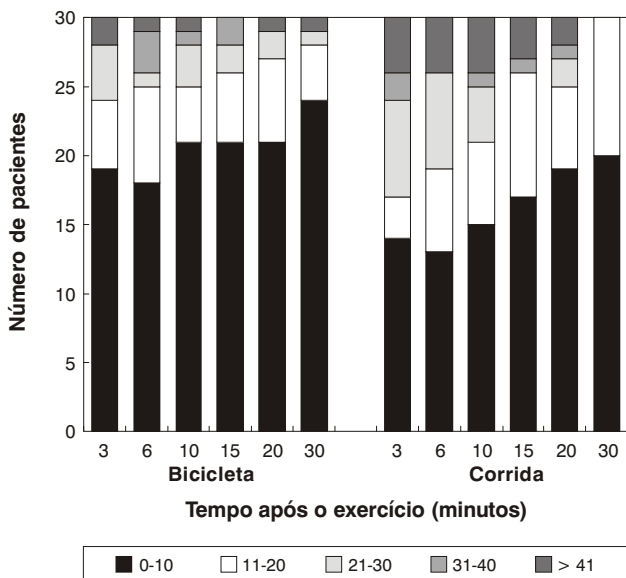


Figura 3 - Número de pacientes com queda de VEF_1 até 10%, de 11 a 20%, de 21 a 30%, de 31 a 40% e maior que 40% de acordo com o tempo pós-exercício e a modalidade de exercício

Discussão

Neste estudo, foram comparados dois testes de exercício (através da bicicleta ergométrica e corrida livre) com a broncoprovocação com metacolina, utilizando-se o exercício como alternativa ao teste farmacológico no diagnóstico

de asma. A positividade foi de 77% para a metacolina, 63% para a corrida livre e 47% para a bicicleta ergométrica.

No exercício realizado na bicicleta, foi utilizada uma fonte de ar seco para maximizar a resposta broncoconstritora, enquanto que, na corrida livre, utilizou-se apenas cliques nasais para assegurar a respiração oral; mesmo assim, foi obtida positividade maior no teste de corrida livre. Não se utilizou um laboratório climatizado para o controle rígido de temperatura e umidade relativa do ar; entretanto, os dois testes foram realizados dentro de, no máximo, 10 dias, para evitar grandes mudanças climáticas, e, quando isso ocorreu, os testes foram remarcados (obedecendo-se ao limite máximo de 10 dias entre os testes). Devido a esses critérios, três pacientes deixaram de participar do estudo. A umidade relativa do ar apresenta maior influência que a temperatura na gênese do BIE¹⁸, e, por esse motivo, evitou-se realizar os testes nos meses de verão. Uma umidade do ar acima de 50% poderia ser insuficiente para gerar broncoespasmo em indivíduos susceptíveis.

Para a mensuração da intensidade do exercício, foi utilizado apenas o controle da frequência cardíaca. Durante o exercício, o débito cardíaco aumenta em proporção ao consumo de oxigênio. O débito cardíaco a um dado consumo de oxigênio submáximo (80 a 90% da frequência cardíaca máxima) é similar na corrida e na bicicleta ergométrica¹⁹. Entretanto, o uso da frequência cardíaca para avaliar a intensidade de esforço é, de alguma maneira, mais variável do que a medida direta do consumo de oxigênio¹⁹. Assim, se a medida direta do consumo de O_2 e da ventilação fosse realizada, a diferença encontrada entre os testes talvez pudesse ser melhor compreendida.

Hiper-responsividade brônquica (HRB)

A HRB é habitualmente medida pelo teste de broncoprovocação com histamina ou metacolina; entretanto, a resposta brônquica ao exercício também pode ser utilizada. O uso do exercício como medida objetiva de HRB na asma é bastante atrativo, uma vez que constitui um estímulo fisiológico, é simples de ser realizado e, em geral, bem aceito pelas crianças, como pudemos comprovar neste estudo.

Os estudos epidemiológicos mostram HRB em apenas 40 a 60% dos asmáticos. Isso se deve, em parte, à ausência de sintomas recentes quando o teste foi realizado, mas também a outros fatores, tais como: a responsividade brônquica tem distribuição unimodal na população (há sobreposição entre normais e asmáticos), sendo arbitrária a distinção entre asmáticos e normais; variabilidade individual da responsividade brônquica ao longo do tempo; mudança da responsividade das vias aéreas com a idade, sendo maior nas crianças, principalmente nas atópicas^{1,2,4}. A HRB também é encontrada em fumantes, antigos asmáticos, pacientes não-asmáticos com rinite alérgica e até mesmo em indivíduos atópicos sem manifestações clínicas associadas¹⁰. Portanto, dependendo das circunstâncias clínicas e epidemiológicas, a presença de HRB não é sinônimo de asma, nem sua ausência exclui o diagnóstico.

Os estudos clínicos mostram que os pacientes com asma intermitente apresentam HRB ao redor de 80%^{10,11}. Na situação epidemiológica, se a probabilidade pré-teste é baixa (prevalência de asma de 5%), a probabilidade pós-teste também é baixa. Já no laboratório de função pulmonar, onde a probabilidade de pré-teste é de 40% ou mais, o valor preditivo pós-teste excede 80%. Ao se analisar um teste diagnóstico, não se deve valorizar apenas a sensibilidade e a especificidade. A prevalência da doença também é fundamental para a avaliação do resultado¹⁰.

No presente estudo, encontrou-se que 77% das crianças com asma intermitente responderam ao teste de broncoprovocação com a metacolina. Apesar desse valor situar-se discretamente abaixo daqueles observados em estudos anteriores sobre asma intermitente, deve ser lembrado que, neste estudo, três pacientes estavam assintomáticos nos últimos 12 meses, o que pode ter contribuído para uma porcentagem um pouco menor de testes positivos. Além disso, pacientes com asma intermitente podem apresentar broncodilatação quando submetidos aos testes de broncoprovocação, isso porque a inspiração profunda pode abolir o broncoespasmo, resultando em testes falso-negativos²⁰. A inclusão de tais casos foi aceita para melhor se comparar a sensibilidade relativa dos diversos testes em um grupo de crianças com asma intermitente e até com remissão recente.

Exercício

O teste de broncoprovocação por exercício é indicado para indivíduos com história de limitação aos esforços físicos por broncoespasmo, para avaliação da resposta de medicações específicas para BIE, e também para o diagnóstico de asma⁵. De acordo com diversos trabalhos, 40 a 90% dos pacientes asmáticos respondem com broncoespasmo significativo após o exercício^{1,2,9,21,22}, e, assim como no caso da broncoprovocação por metacolina ou histamina, a sensibilidade do teste é maior nos estudos não-epidemiológicos.

Todavia, a especificidade (indivíduos normais com teste negativo/total de indivíduos normais) dos testes de exercício é alta: ao redor de 90%^{17,22}. Em estudos epidemiológicos, entretanto, o valor preditivo do teste de exercício (a probabilidade de um indivíduo com teste positivo ter asma) é baixo², uma vez que alguns não-asmáticos respondem ao exercício e que, na população geral, há muito mais não-asmáticos do que asmáticos. Essa grande variabilidade entre os estudos clínicos e populacionais se deve também à seleção dos pacientes, a protocolos variados de testes de exercício, do que é definido como normal e dos diferentes critérios de resposta^{9,17}.

Vários pontos de corte em relação à porcentagem de queda do VEF₁ no teste de exercício têm sido propostos^{17,22} para caracterizar um teste como positivo; entretanto, a escolha é arbitrária, pois a distribuição da queda é unimodal. No presente estudo, utilizou-se valores de 10% ou mais de queda no VEF₁ como significativos, pois foram incluídos pacientes com diagnóstico prévio já estabelecido. Critérios brandos de positividade devem ser escolhidos quando a

probabilidade pré-teste de doença é elevada; por outro lado, quando essa probabilidade é baixa, deve-se optar por critérios mais rígidos, minimizando-se a proporção de resultados falso-positivos¹⁷. O quociente benefício/risco do tratamento também deve ser considerado: critérios relativamente brandos são usados quando os benefícios esperados do tratamento são elevados; critérios rígidos devem ser aplicados quando esse quociente é baixo¹⁰.

Portanto, enquanto o teste de exercício tem valor relativamente baixo em estudos populacionais para avaliar a incidência de asma, ele é bastante útil em estudos clínicos e também para distinguir a asma de outras doenças pulmonares crônicas, incluindo aquelas com presença de hiperreatividade brônquica à metacolina^{6,7}.

No presente estudo, a positividade do teste de exercício realizado na bicicleta ergométrica ficou um pouco abaixo do relatado em pacientes com asma intermitente, que se situa em torno de 60%¹². Entretanto, deve-se ressaltar que nem todos os pacientes foram responsivos à broncoconstrição com metacolina, o que diminui a resposta ao teste.

Exercício versus metacolina

Não há concordância entre os estudos publicados a respeito da correlação entre o grau de broncoespasmo observado após teste de broncoprovocação com fármacos e exercício^{12,22,23}. Observou-se aqui que o grau de broncoconstrição induzido pelos testes de exercício em bicicleta e corrida não se correlacionaram de maneira significativa com a broncoprovocação após a inalação de metacolina (bicicleta: rho = 0,311, p = 0,094; corrida: rho = 0,086, p = 0,652).

Foi encontrada também discordância, em alguns pacientes, entre os testes de metacolina e corrida e entre metacolina e bicicleta, o que confirma estudos clínicos em que se demonstrou que os testes de broncoprovocação com histamina ou metacolina e exercício provavelmente medem diferentes aspectos da HRB^{1,22}. Comparando-se os testes de broncoprovocação, a metacolina foi estatisticamente superior aos dois testes de exercício, ao identificar maior número de pacientes com asma (metacolina *versus* bicicleta: p = 0,006; metacolina *versus* corrida: p = 0,002). Observamos também que, em crianças com DP₂₀ superior a 3,74 µmol, não houve queda no VEF₁ pós-exercício superior a 20%. A superioridade dos testes de broncoprovocação com metacolina ou histamina em comparação aos testes de exercício para diagnóstico de asma também foi observada por outros².

Corrida livre versus bicicleta ergométrica

Sob condições cuidadosamente controladas e padronizadas, a corrida livre provocou mais BIE em relação à bicicleta ergométrica (63% na corrida livre e 47% na bicicleta); além disso, foram encontradas também quedas de FEV₁ significativamente maiores na corrida livre em relação à bicicleta, mesmo com a adição de ar frio no teste da bicicleta, entre 3 e 15 minutos de exercício. Observou-se, ainda, que, em todos os tempos, a corrida livre apresen-

tou maior número de indivíduos com queda maior ou igual a 10% do VEF₁, e BIE grave (> 40%) também foi encontrado mais frequentemente na corrida.

Vários fatores influenciam o aparecimento e a intensidade do BIE, como: tipo de atividade física, condições ambientais, intensidade e duração do exercício (consumo de O₂ e ventilação)^{5,9,18}. De acordo com Otani et al., a intensidade da resposta ao exercício está diretamente relacionada a hiperpermeabilidade das vias aéreas, inflamação eosinofílica e HRB²⁴.

Em revisão de literatura⁵ antiga, porém clássica, sobre asma induzida por exercício, os autores demonstraram ser a corrida livre mais asmogênica, independentemente de fatores ambientais, tais como umidade relativa do ar e temperatura. Outros estudos com cargas similares de trabalho (medida direta do consumo de O₂) foram contraditórios a esse respeito^{25,26}.

Há, entretanto, a possibilidade de que a natureza do exercício, por si própria, tenha um efeito independente na resposta broncoconstritora ao exercício. Bar-Yishay et al.²⁷ ao comparar crianças que realizaram corrida e natação com inalação de ar seco em iguais condições de ventilação e consumo de O₂, observaram que a corrida foi superior em produzir BIE.

Outros fatores ambientais, como exposição a poluentes, também devem ser considerados. A prática de exercício em ambientes com altas concentrações de ozônio, associada ao uso de cliques nasais (respiração oral), diminui a remoção desse gás do ar inspirado, levando a uma deposição intratorácica substancialmente maior e, portanto, podendo produzir broncoespasmo significativo no exercício realizado ao ar livre (corrida)²⁸.

Quanto à ventilação, os estudos apresentam aspectos discordantes. Alguns autores encontraram ventilação maior no teste com bicicleta²⁹⁻³¹, enquanto que outros³² observaram resultados variáveis dependendo dos indivíduos estudados (controles ou atletas). Entretanto, nesses dois grupos, durante exercício máximo, a ventilação foi significativamente mais alta na esteira. Gavin & Stager³³ demonstraram que talvez a ventilação possa ser dependente do tipo de exercício, porém diferenças na saturação de oxigênio entre a corrida e a bicicleta ergométrica não podem ser explicadas por alterações na ventilação.

West et al.²¹, em estudo epidemiológico, concluíram que o uso da bicicleta ergométrica com inalação de ar seco é um método sofisticado que oferece pouca vantagem em relação à corrida livre. Esses autores sugerem a padronização da ventilação-minuto em trabalhos futuros.

Os mecanismos fisiopatológicos para explicar as discrepâncias entre os dois testes de exercício ainda não estão totalmente esclarecidos. Novos estudos devem ser realizados para comparar as diversas modalidades de exercício, com medidas ventilatórias em um grande número de casos.

Concluimos que o teste de broncoprovocação com metacolina identifica um maior número de indivíduos asmáticos que os dois testes de exercício, sendo, portanto, o método de escolha para o diagnóstico de asma. Na ausência

de teste com metacolina ou similar, um teste de exercício padronizado pode servir de alternativa, como instrumento de investigação do diagnóstico de asma, uma vez que 82% dos pacientes com testes de metacolina positivo exibiram queda significativa no teste de corrida livre. Para o estudo da asma de exercício, o teste da corrida livre, um método simples e prático, é superior ao da bicicleta ergométrica, pois identifica um maior número de indivíduos asmáticos e induz quedas de VEF₁ significativamente maiores.

Referências

1. Siersted HC, Mostgaard G, Hyldebrandt N, Hansen HS, Boldsen J, Oxhøj H. Interrelationships between diagnosed asthma, asthma-like symptoms, and abnormal airway behaviour in adolescence: the Odense Schoolchild Study. *Thorax*. 1996;51:503-9.
2. Backer V, Ulrik CS. Bronchial responsiveness to exercise in a random sample of 494 children and adolescents from Copenhagen. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:741-7.
3. Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:549-54.
4. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy*. 1987;17:271-81.
5. Anderson SD, Silverman M, König P, Godfrey S. Exercise-induced asthma. *Br J Dis Chest*. 1975;69:1-39.
6. Carlsen K-H, Engh G, Mork M, Schroder E. Cold air inhalation and exercise-induced bronchoconstriction in relationship to methacholine bronchial responsiveness: different patterns in asthmatic children and children with other chronic lung diseases. *Respir Med*. 1998;92:308-15.
7. Godfrey S, Springer C, Noviski N, Maayan C, Avital A. Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax*. 1991;46:488-92.
8. Clough JB, Hutchinson SA, Williams JD, Holgate ST. Airway responses to exercise and methacholine in children with respiratory symptoms. *Arch Dis Child*. 1991;66:579-83.
9. McFadden ER Jr, Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med*. 1994;330:1362-7.
10. Ribeiro M, Silva RC, Pereira CA. Diagnóstico de asma: comparação entre o teste de broncoprovocação e variabilidade do pico de fluxo expiratório. *J Pneumol*. 1995;21:217-24.
11. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:9-16.
12. Foresi A, Mattoli S, Corbo GM, Polidori G, Ciappi G. Comparison of bronchial responses to ultrasonically nebulized distilled water, exercise, and methacholine in asthma. *Chest*. 1986;90:822-6.
13. Dawson B, Trapp RG. Research questions about two separate or independent groups. In: Dawson B, editor. *Basic and Clinical Biostatistics*. New York: Lange Medical Books; 2001. p. 132-60.
14. National Institutes of Health (NIH). Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD, USA, 1997. Publication nº 97-4051-A, 50p.
15. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry – 1994. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1107-36.
16. Polgar C, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1991.
17. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. 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.
18. Koh YI, Choi IS. Seasonal difference in the occurrence of exercise-induced bronchospasm in asthmatics: dependence on humidity. *Respiration*. 2002;69:38-45.
19. Astrand PO, Rodahl K. Circulação. In: Astrand PO, Rodahl K. *Tratado de Fisiologia do Exercício*. Trad. de Edmundo Vieites Novaes. 2ª ed. Rio de Janeiro: Interamericana; 1980. p. 127-87.

20. King GG, Moore BJ, Seow CY, Pare PD. Airway narrowing associated with inhibition of deep inspiration during methacholine inhalation in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:216-8.
21. West JV, Robertson CF, Roberts R, Olinsky A. Evaluation of bronchial responsiveness to exercise in children as an objective measure of asthma in epidemiological surveys. *Thorax*. 1996;51:590-5.
22. 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 Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. 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.
23. Henriksen AH, Tveit KH, Holmen TL, Sue-Chu M, Bjermer L. A study of the association between exercise-induced wheeze and exercise versus methacholine-induced bronchoconstriction in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:203-8.
24. Otani K, Kanazawa H, Fujiwara H, Hirata K, Fujimoto S, Yoshikawa J. Determinants of the severity of exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *J Asthma* 2004; 41:271-8.
25. Bundgaard A, Ingemann-Hansen T, Schmidt A, Halkjaer-Kristensen J. Exercise-induced asthma after walking, running and cycling. *Scand J Clin Lab Invest*. 1982;42:15-8.
26. Kallings LV, Emtner M, Backlund L. Exercise-induced bronchoconstriction in adults with asthma – comparison between running and cycling and between cycling at different air conditions. *Ups J Med Sci*. 1999;104:191-8.
27. Bar-Yishay E, Gur I, Inbar O, Neuman I, Dlin RA, Godfrey S. Differences between swimming and running as stimuli for exercise-induced asthma. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1982;48:387-97.
28. McConnell R, Berhane K, Gilliland F, London SJ, Islam T, Gauderman WJ, et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet*. 2002;359:386-91.
29. Miller GJ, Davies BH, Cole TJ, Seaton A. Comparison of the bronchial response to running and cycling in asthma using an improved definition of the response to work. *Thorax*. 1975;30:306-11.
30. Koyal SN, Whipp BJ, Huntsman D, Bray GA, Wasserman K. Ventilatory responses to the metabolic acidosis of treadmill and cycle ergometry. *J Appl Physiol*. 1976;40:864-7.
31. Hermansen L, Ekblom B, Saltin B. Cardiac output during submaximal and maximal treadmill and bicycle exercise. *J Appl Physiol*. 1970;29:82-6.
32. Pannier JL, Vrijens J, VanCauter C. Cardiorespiratory responses to treadmill running and bicycle exercise in runners. *Eur J Appl Physiol*. 1980;43:243-51.
33. Gavin TP, Stager JM. The effect of exercise modality on exercise-induced hypoxemia. *Respir Physiol*. 1999;115:317-23.

Correspondência:

Ana Clara Toschi Gianotti de Souza
Rua Ibaragui Nissui, 138
CEP 04116-200 – São Paulo, SP
Fone: (11) 5571.5278 – Fax: (11) 287.0860
E-mail: anaclara@ajato.com.br