

## Broncoprovocação com salina hipertônica no diagnóstico de hiper-reatividade brônquica

*Bronchoprovocation with hypertonic saline solution in the diagnosis of bronchial hyperresponsiveness*

Cíntia M. Xavier Costa<sup>1</sup>, Fernanda Cordoba Lanza<sup>2</sup>, Dirceu Solé<sup>3</sup>

### Resumo

Os testes de broncoprovocação são arma importante na identificação de hiper-reatividade brônquica, muito associada à asma. Segundo o agente desencadeante eles podem ser classificados de diferentes modos. Entre os não específicos ou indiretos, a inalação de solução salina hipertônica a 4,5% tem sido muito utilizada ainda mais considerando as dificuldades na obtenção de outros agentes como a metacolina, ou na possibilidade de reações indesejáveis como ocorre com a histamina.

Neste artigo são enfocadas as principais características e o método empregado na realização do teste de broncoprovocação com solução salina hipertônica a 4,5%, destacando-se o seu valor na identificação de pacientes com asma.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2010; 33(6):220-223: Asma, broncoprovocação, crianças, adolescentes, solução salina hipertônica, testes de função respiratória.

### Abstract

Bronchoprovocation tests are an important tool in identifying bronchial hyperresponsiveness associated with asthma. According to the triggering agent they can be classified in different ways. Among the non-specific or indirect bronchoprovocation tests, the inhalation of hypertonic saline solution at 4.5% has been largely used, especially when considering the difficulties in obtaining other agents such as methacholine, or the possibility of undesirable reactions such as with histamine.

In this article we focus on the main characteristics and the method used in the completion of bronchoprovocation tests with hypertonic saline solution at 4.5%, highlighting its value in identifying patients with asthma.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2010; 33(6):220-223: Asthma, bronchoprovocation, children, adolescents, hypertonic saline, pulmonary function test.

### Introdução

Os testes de broncoprovocação (TBP) são arma muito utilizada no diagnóstico da hiper-reatividade brônquica (HB), presente na maioria dos pacientes com asma. Todavia, o diagnóstico de asma deve ser baseado na anamnese, exame clínico e quando possível nas provas de função pulmonar e avaliação da alergia. A espirometria é o método de escolha na determinação da limitação ao fluxo de ar e estabelecimento do diagnóstico de asma<sup>1</sup>.

### Espirometria

A espirometria surgiu na metade do século XIX, quando Hutchinson (1846) inventor do espirômetro, definiu e mediu a capacidade vital de 1.775 homens considerados saudáveis

e procurou estabelecer, dentro das limitadas condições da época, relações clínicas e valores de referência de normalidade para seus pacientes. Esse autor descreveu sua relação com o peso corporal, estatura e idade<sup>2</sup>.

A espirometria (do latim *spirare* = respirar + *metrum* = medida) é um teste que auxilia na detecção precoce e permite o diagnóstico e a quantificação dos distúrbios ventilatórios. Pode ser realizada durante respiração lenta ou durante manobras expiratórias forçadas. É um exame esforço-dependente que necessita da colaboração e compreensão do paciente<sup>3,4</sup>.

As técnicas recomendadas para obtenção dos vários parâmetros espirométricos em crianças foram padronizadas pela *American Thoracic Society* (ATS)<sup>3</sup> e pelo *Guidance, action, progress* (GAP) *Conference Committee*. Todos os espirôme-

1. Fisioterapeuta e Mestre em Ciências pelo Curso de Pós-graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).
2. Fisioterapeuta e Doutora em Ciências pelo Curso de Pós-graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria, Departamento de Pediatria; Pesquisadora associada à Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia – UNIFESP-EPM.
3. Professor Titular e Livre Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria – UNIFESP-EPM.

Artigo submetido em 07.01.2011, aceito em 07.02.2011.

tros devem seguir os padrões de qualidade aprovados pela ATS ou pela *British Thoracic Society* (BTS)<sup>5</sup>, o que garante a comparabilidade dos parâmetros avaliados por diferentes instrumentos.

Com a espirometria é possível determinar a capacidade vital forçada (CVF) e os volumes e fluxos delas originados. As manobras de CVF podem avaliar as propriedades elásticas e fluxo-resistivas do sistema respiratório. O VEF<sub>1</sub>, que é a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da expiração forçada, é a medida de função pulmonar mais útil clinicamente. Outra forma de análise utiliza o nível médio de fluxo de ar na metade da CVF, denominado de fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF<sub>25-75</sub>) determinando o ritmo médio do fluxo de ar neste intervalo<sup>6</sup>.

Os equipamentos devem mostrar dois tipos de gráficos: o fluxo-tempo e o volume-tempo. O primeiro avalia o esforço no início da manobra e o segundo analisa a duração da manobra, o platô e o término<sup>2</sup>.

Para ser considerada uma manobra aceitável o início do teste deve ser abrupto e sem hesitação. Qualquer manobra deve ter o volume retroextrapolado calculado. O VEF<sub>1</sub> e todos os outros fluxos devem ser medidos após a extrapolação retrógrada. Volumes de retroextrapolação maiores do que 5% da CVF, ou 100 ml, tornam a manobra inaceitável<sup>2</sup>.

O pico de fluxo expiratório (PFE) é o melhor índice do esforço expiratório. Manobras aceitáveis devem ter PFE dentro de 0,5 L/s do maior PFE obtido em manobras prévias<sup>2</sup>.

A duração da expiração forçada, durante a espirometria, deve ser de no mínimo seis segundos, a menos que um platô evidente seja observado na curva volume-tempo. Em crianças e adultos jovens e em doentes com fibrose pulmonar, o esvaziamento completo pode ser rápido e tempos menores que seis segundos são aceitáveis. O número de tentativas deve levar em conta que são necessárias três curvas aceitáveis e duas reprodutíveis<sup>2,7</sup>.

Para aceitação final do exame, os seguintes critérios de reprodutibilidade devem ser preenchidos: os dois maiores valores de VEF<sub>1</sub> e CVF devem diferir menos de 0,2 L. Os critérios de reprodutibilidade devem ser aplicados apenas após a obtenção de manobras aceitáveis<sup>6</sup>.

As medidas espirométricas só podem ser interpretadas por comparação com valores de referências para população semelhante e sem evidência de doença pré-existente<sup>2</sup>.

## Broncoprovocação e asma

Em meados do século XX, Tiffenau pela primeira vez relacionou HB com asma e discutiu sua importância no contexto da prática clínica. Desde então, vários estudos já demonstraram a relação da HB com asma<sup>8-10</sup>.

Alguns testes são utilizados para facilitar o diagnóstico de HB presente na asma, em caso de indivíduos sintomáticos, porém com espirometria normal e ausência de reversibilidade demonstrável ao uso de broncodilatador, o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração com broncoprovocação<sup>1</sup>.

Os TBP devem ter definidos: o agente indutor do broncoespasmo, o modo de sua administração, o método de avaliação do broncoespasmo resultante, a reprodutibilidade do método, entre outros<sup>11</sup>. Este método permite identificar relações dose-resposta entre os agentes inalados e os parâmetros de função pulmonar avaliados. De acordo com o agente empregado, os TBP podem ser classificados em: específicos, não específicos e por exercício<sup>12</sup>.

Os TBP específicos empregam como agente desencadeante alérgenos inalados, que produzem reação apenas em indivíduos com sensibilidade específica aos mesmos. Já os não específicos usam agentes que causam obstrução brônquica em um grande número de indivíduos asmáticos. Podem ser por ação direta como a metacolina e a histamina, que agem diretamente nos receptores localizados no músculo liso brônquico e provocam obstrução ao fluxo aéreo quando administrados em doses relativamente baixas. Também pode ser por ação indireta como a da solução salina hipertônica, do exercício e da inalação de ar frio e seco, onde ocorre mudança na osmolaridade do muco da via aérea com consequente liberação de mediadores químicos ocasionando broncoespasmo<sup>12-14</sup>.

Os métodos considerados "padrão ouro" são os que utilizam agentes farmacológicos como a metacolina e a histamina<sup>5,15,16</sup>. Entretanto, pela dificuldade de acesso à metacolina, medicação importada e de alto custo, iniciou-se a busca por agentes provocadores alternativos. Em 1981, houve o primeiro relato da utilização de solução salina hipertônica e aumentou-se o interesse no emprego de substâncias que modificassem a osmolaridade do trato respiratório para indução do broncoespasmo<sup>16-18</sup>.

Outra maneira de classificar os TBP é em: diretos e indiretos. Os métodos indiretos só começaram a ser mais bem estudados no final dos anos 80<sup>10</sup>. Na atualidade os métodos diretos com histamina e metacolina e o por exercício têm sido os mais empregados e, portanto têm padronização melhor estabelecida<sup>1</sup>.

Os TBP de ação direta empregam metacolina, histamina, carbacol, leucotrienos ou prostraglandinas. Agem diretamente sobre os receptores localizados na musculatura lisa das vias aéreas e tendem a provocar a obstrução do fluxo aéreo, quando administrados em quantidades relativamente pequenas<sup>14</sup>.

Embora a intensidade da provocação seja relacionada ao número de células inflamatórias presentes na via aérea, a provocação com metacolina é de especificidade baixa para o diagnóstico de asma, porque também causa broncoespasmo em outras doenças<sup>13</sup>. A resposta é frequentemente expressa como concentração (CP20) ou dose (DP20) provocativa de metacolina que induza queda de 20% do VEF<sub>1</sub> de referência<sup>9</sup>.

Em pacientes com asma, a HB em resposta à instituição de estímulos indiretos está mais associada à inflamação da via aérea do que a desencadeada por métodos diretos. Esses métodos provocam a alteração da osmolaridade do muco de revestimento das vias aéreas e a consequente desgranulação e liberação de mediadores endógenos por células inflamatórias, epiteliais e nervos<sup>9,18</sup>.

Entre os aeroalérgenos que causam grande parte das alergias respiratórias em asmáticos, destacam-se os ácaros da poeira domiciliar, epitélios de animais, os antígenos de barata e os fungos<sup>19,20</sup>. Os ácaros mais frequentes na fauna domiciliar brasileira são: *Dermatophagoides pteronyssinus*, seguido pelos *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*<sup>21,22</sup>.

### Broncoprovocação com salina hipertônica

A inalação com solução salina hipertônica (SSH) provoca o aumento da perda de água pelas vias aéreas para o meio exterior. Segue-se esse estímulo osmolar a liberação de mediadores das células presentes na mucosa brônquica que direta ou indiretamente causam a contração do músculo liso que clinicamente se revela como broncoespasmo<sup>17</sup>.

A ação da solução salina hipertônica (SSH) mimetiza a do broncoespasmo induzido por exercício (BIE). Neste, durante o exercício há perda de água das vias aéreas pela hiperpneia fisiológica, que também leva a hiperosmolaridade do muco da via aérea<sup>5,13</sup>. A desidratação provoca degranulação dos mastócitos (que liberam histamina, prostaglandinas e leucotrienos) e células epiteliais (prostaglandinas e IL-8), assim como estimulam nervos sensoriais das vias aéreas (ocasionando tosse)<sup>10,19</sup>.

A vantagem do método com SSH sobre o do broncoespasmo induzido por exercício (BIE) é de ser realizado em volume corrente e não necessitar de colaboração do paciente para atingir a carga máxima de esforço<sup>5</sup>.

Em revisão realizada por Smith & Anderson<sup>17</sup>, quando se iniciavam os estudos com métodos osmóticos, foram propostas recomendações sobre a técnica de provocação com aerossóis não isotônicos, que foram:

- Equipamento: nebulizador ultrassônico, porque eles produzem aerossóis densos, com tamanhos de gotículas dentro da faixa respirável;
- Técnica: foram lançadas duas formas que seriam por incremento da duração dos intervalos de cada desencadeamento ou por aumento da saída do fluxo do nebulizador. Porém, os autores referiram a preferência pela técnica em que há aumento do tempo de inalação: 0,5; 1; 2; 4 e 8 minutos. O teste é interrompido quando a queda do VEF<sub>1</sub> for igual ou superior a 20%, ou quando um total de 15,5 minutos de nebulização.
- Escolha da concentração do aerossol: para inalações com SSH foram recomendados 2,7% para indivíduos mais sensíveis podendo se elevar a concentração até 4,5%.

Vários estudos têm demonstrado que esses estímulos indiretos são mais específicos, porém menos sensíveis, para o diagnóstico de asma. Choi et al.<sup>13</sup> avaliaram 64 indivíduos, sendo 45 asmáticos, e documentaram ter a broncoprovocação com SSH 4,5% sensibilidade 48,9% e especificidade 100%. Em outro estudo, os mesmos autores compararam os TBP com SSH e os com metacolina em 36 pacientes com asma e verificaram especificidade de 71,4% para SSH, contra 42,9% da metacolina, porém sensibilidade 58,6% contra 89,7%, respectivamente<sup>13</sup>.

No Brasil, Kussek et al.<sup>5</sup> submeteram 45 pacientes com asma a TBP com SSH a 4,5% e observaram sensibilidade de 80% e especificidade de 92% para diagnóstico de HB.

A divergência nos valores de sensibilidade e especificidade observados entre os vários estudos que realizaram TBP com SSH 4,5% deve-se ao critério empregado para diagnosticar a presença de HB: 15% (5,23) ou 20% (13) de queda nos valores de VEF<sub>1</sub>.

Há tendência mundial na utilização de testes inespecíficos, posto que há certa dificuldade de acesso à metacolina. Além de que, os TBP específicos têm menor especificidade e nos específicos, a resposta imediata à exposição ao alérgeno pode seguir-se por resposta tardia, em prazo variável de 3 a 24 horas, mesmo na não exposição a novo estímulo alérgico<sup>5,12</sup>.

Em estudo recente, Xavier et al.<sup>24</sup> submeteram crianças e adolescentes (6 a 18 anos) com asma à broncoprovocação com SSH (4,5%) com o intuito de identificarem a presença de gradiente segundo a intensidade da doença. Os autores verificaram maior frequência de queda e com maior rapidez do VEF1 inicial entre os com formas de asma moderada/grave quando comparados aos com asma leve.

Em conclusão, o TBP com SSH-4,5% tem boas sensibilidade e especificidade na avaliação da HB em crianças e adolescentes, exige poucos equipamentos, tem baixo custo e necessita de pouca cooperação do paciente e, portanto, deveria ser empregado com maior frequência na avaliação de pacientes com suspeita de asma.

### Referências

1. Stirbulov R, Bernd LA, Solé D. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. Rev Bras Alerg Imunopatol 2006; 29(5):222-45.
2. Pereira CA, Lemle A, Algranti E, Jansen JM, Valença LM, Nery LE, et al. I Consenso brasileiro sobre espirometria. J Pneumol 1996; 22(3):105-64.
3. American Thoracic Society – ATS. Standardization of spirometry, 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152(3):1107-36.
4. Harber P. Interpretation of lung function tests. In: Simmons DH (ed). Current Pulmonology. St Louis. Mosby; 1991. p. 261-96.
5. Kussek P, Rosario F, Nelson A, Cat M. Avaliação da hiper-responsividade brônquica à solução salina hipertônica em crianças e adolescentes. J Pneumol 2006;32(3):195-201.
6. Cherniack R. Avaliação da função ventilatória. In: Cherniack R (Ed). Testes de função pulmonar. Rio de Janeiro, Revinter 1995: p. 133-74.
7. Enright PL, Johnson LR, Connett JE, Voelker H, Buist AS. Spirometry in the lung health study – I. Methods and quality control. Am Rev Respir Dis 1991;143:1215-23.
8. Riedler J, Reade T, Robertson CF. Repeatability of Response to Hypertonic Saline Aerosol in Children With Mild to Severe Asthma. Pediatr Pulmonol 1994;18:330-6.
9. Koskela HO, Kontra KM, Purokivi MK, Randell JT. Hypertonicity of the challenge solution may increase the diagnostic accuracy of histamine challenge. Respir Med 2005; 99:726-34.
10. Silva ER. Relação entre hiper-reatividade brônquica e sibilância em escolares de Uruguaiana, Rio Grande do Sul. [tese]. Porto Alegre (RS): PUC RS; 2006.

11. Solé D, Gomes ICD, Vanna AT, Guelpa A, Mallozi MC, Naspitz CK. Oximetria de pulso na avaliação da broncoprovocação com metalina e por exercício em crianças com asma. *Rev Bras Alergia Imunopatol* 1998;21(2):46-51.
12. Fernandes AL. Avaliação da reatividade brônquica através de testes provocativos inespecíficos com drogas. *J Bras Pneumol* 1988;14(4):192-4.
13. Choi IS, Chung SE-W, Koh YI, Sim M-K, Hong S-N, Moon J-S. Airway Hiperresponsiveness to Hypertonic Saline as a Predictive Index of Exercise- Induced Bronchoconstriction. *Kor J Int Med* 2005;20(4):284-9.
14. Cockcroft DW, Davis BE. Diagnostic and Therapeutic Value of Airway Challenges in Asthma. *Cur Allergy Asthma Rep* 2009;9(3):247-53.
15. American Thoracic Society- ATS. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing - 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):309-29.
16. Matos FL, Filho JT, Martinez JAB, Sala TF, Vianna EO. Avaliação da inflamação de vias aéreas em asmáticos após o teste de broncoprovocação com metacolina. *J Pneumol* 2001;27(4):171-6.
17. Smith CM, Anderson SD. Hyperosmolarity as the stimulus to asthma induced by hyperventilation? *J Allergy Clin Immunol* 1986;77(5):729-36.
18. Riedler J, Reade T, Dalton M, Holst D, Robertson C. Hypertonic saline challenge in an epidemiologic survey of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1632-9.
19. Melo RM de, Lima LS de, Sarinho ES. Associação entre controle ambiental domiciliar e exacerbação da asma em crianças e adolescentes do município de Camaragibe-PE. *J Pneumol* 2005;31(1):5-12.
20. Osório AC, Lyra NR, Sarinho ES. Hipersensibilidade a fungos em crianças asmáticas de uma comunidade do Recife, Pernambuco. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2006;6(2):245-51.
21. Rizzo MC, Solé D, Rizzo A, Holanda MA, Rios JBM, Wandalsen NF, et al. Etiologia da doença atópica em crianças brasileiras, estudo multicêntrico. *J Pediatr (Rio J)* 1995;71:31-5.
22. Naspitz CK, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJ, Dantas V, Grupo PROAL. Sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares em crianças brasileiras atópicas, pela determinação in vitro de IgE total e específica - Projeto Alergia (PROAL). *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(3):203-10.
23. Choi IS, Hong S-N, Lee Y-K, Koh YI, Jang A-S, Lee H-C. Asthmatic Airway Inflammation is More Closely Related to Airway Hiperresponsiveness to Hypertonic Saline than to Methacoline. *Kor J Int Med* 2003;18:83-8.
24. Costa CM. Broncoprovocação com solução salina hipertônica em crianças asmáticas, 2010 – [tese]. São Paulo (SP): UNIFESP-EPM; 2010.

Correspondência:  
Cíntia M. Xavier Costa  
Rua dos Otonis 725, Vila Mariana  
CEP 04025-002 – São Paulo, SP  
E-mail: [alergia.reumato@terra.com.br](mailto:alergia.reumato@terra.com.br)