

*Asthma and Bronchial Hyperresponsiveness*Inês Cristina Camelo-Nunes¹, Dirceu Solé²

1 - Pesquisadora Associada, Doutora; 2 - Professor Titular, Livre Docente. Disciplina de Alergia Imunologia Clínica e Reumatologia Departamento de Pediatria - UNIFESP-EPM

Resumo**Objetivo:** Analisar, de forma crítica, as associações existentes entre asma e hiperreatividade brônquica (HRB).**Método:** Levantamento bibliográfico, no banco de dados Medline, das pesquisas em língua inglesa, espanhola e portuguesa, publicadas no período de 1960 a 2000, usando os seguintes termos de busca: asma e hiperreatividade brônquica.**Resultados:** Os testes de broncoprovocação realizados inicialmente em adultos, pareciam possibilitar a discriminação entre indivíduos com asma e indivíduos claramente não asmáticos. Nos estudos iniciais sobre a resposta brônquica esses grupos eram separados, com base no fato de que os asmáticos manifestavam, mediante inalação de doses ou concentrações desses agentes tidas como "toleráveis", queda de 20% ou mais da função pulmonar enquanto entre os não asmáticos tal queda, quando ocorria era inferior a 20%. Contudo, diferentes "doses (ou concentrações) de corte" vêm sendo utilizadas. Além disso, a reatividade brônquica apresenta, na população geral, uma distribuição unimodal, logarítmica-normal, contínua estando os asmáticos no lado "mais reativo" dessa distribuição. Portanto, quanto maior reatividade brônquica presente o indivíduo, mais chances existem de que manifeste sintomas respiratórios. Entretanto, mesmo entre aqueles com valores bastante baixos de CP₂₀, alguns poderão ser assintomáticos. Do outro lado da distribuição, por sua vez, existem indivíduos que apesar de apresentarem valores elevados de CP₂₀, terão sintomas respiratórios**Conclusões:** A HRB pode: a) não estar presente em alguns indivíduos no momento em que manifestam indiscutivelmente sintomas inconfundíveis de asma; b) estar presente, mesmo na ausência de sintomas e, c) alterar-se, no decorrer do tempo. A sobreposição na reatividade brônquica ocasionada pelo seu padrão de distribuição na população geral, torna impossível uma distinção clara entre indivíduos sintomáticos e assintomáticos, independentemente do "limite de corte" utilizado para definir HRB.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(2):42-50 Asma, hiperreatividade brônquica, criança, teste de broncoprovocação.

Abstract**Objective:** To analyze in a critical way the associations between asthma and bronchial hyperresponsiveness (BHR)**Method:** Bibliographic search, at Medline database, for English, Spanish and Portuguese language researches, published from 1960 to 2000, using the following search terms: asthma, bronchial hyperresponsiveness.**Results:** Bronchial challenge tests, first developed and tested in adults, appeared to make possible the discrimination between subjects with asthma and subjects clearly non asthmatic. In early studies of bronchial response to non-specific stimuli, such as histamine and methacholine, these groups were separated, based on the fact that asthmatic subjects exhibited, by inhalation of tolerable doses or concentrations of these agents, a fall in airway function of 20% or more while, between non asthmatic no fall or a fall less than 20% occurred. However different cut-off doses (or concentrations) have been used. Furthermore bronchial responsiveness has a continuous unimodal, log -normal distribution in the general population with asthmatic subjects at the more responsive end of the distribution. Thus, the more responsive a subject is, the more likely it is that he or she experiences respiratory symptoms. However, even among subjects with a very low value of PC some could be

asymptomatic. In the other side of the distribution there are subjects that, although exhibits high values of PC₂₀ will demonstrate respiratory symptoms.

Conclusions: *BHR may: a) not be present in some subjects at a time when they have unmistakable asthma symptoms; b) be present even in the absence of symptoms c) to change over time. The overlap in bronchial responsiveness, due to it's distribution pattern in the general population, makes it impossible to make a clear distinction between symptomatic and asymptomatic subjects, regardless of the "cut-off value" used to define BHR.*

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(2):42-50 Asthma, bronchial hyperresponsiveness, children.

Introdução

A asma é uma doença complexa, com características peculiares a cada faixa etária e variados padrões de expressão clínica¹⁻³.

Estudos epidemiológicos em crianças^{4,5} e adultos⁶ têm demonstrado que a hiperreatividade brônquica (HRB) encontra-se associada, de forma relevante, a sintomas respiratórios tais como: sibilos, falta de ar durante o dia ou à noite, aperto no peito, tosse crônica (produtiva) e tosse noturna. Contudo, as correlações existentes entre os diferentes padrões de expressão clínica da asma e a HRB, não estão totalmente esclarecidas e ainda suscitam polêmica.

Neste estudo nos propusemos a analisar de forma crítica algumas das evidências disponíveis sobre associação entre asma e HRB.

Método

Para atingir nosso objetivo procedemos levantamento, no banco de dados Medline, de estudos em língua inglesa, espanhola e portuguesa que: a) abordassem conceitos e métodos de avaliação da reatividade brônquica e b) investigassem as associações entre asma e HRB. Os termos de busca empregados foram: asma e hiperreatividade brônquica. O levantamento compreendeu estudos publicados no período de 1960 a 2000.

Resultados

Reatividade Brônquica

As avaliações "in vivo" da reatividade brônquica são feitas, geralmente, por testes de broncoprovocação (TBP). A broncoprovocação pode ser definida como a administração de estímulos a indivíduos susceptíveis, seguida por medidas do broncoespasmo resultante⁷. Assim, nas últimas décadas, tais avaliações têm sido cada vez mais utilizadas em estudos epidemiológicos de doenças respiratórias obstrutivas, estando os procedimentos padrão já bem estabelecidos⁸.

Por definição, a expressão "hiperreatividade brônquica" indica a existência de resposta broncoconstritora exagerada frente a determinados estímulos que têm pouco, ou nenhum efeito, sobre indivíduos normais⁹.

De acordo com o estímulo desencadeante, pode ser classificada em específica ou inespecífica. HRB específica é a resposta das vias aéreas, frente a substâncias específicas (alérgenos ou sensibilizantes ocupacionais), enquanto a HRB inespecífica diz respeito à tendência dessas vias em reagir, com redução de seu calibre, frente a estímulos físicos, químicos e farmacológicos¹⁰. Assim, vários agentes broncoconstritores podem ser utilizados na indução de broncoconstrição inespecífica, incluindo: exercício, hiperventilação, inalação de ar frio e seco, aerossóis hipo e hipertônicos e agentes desencadeantes experimentais^{10,11}.

Em estudos epidemiológicos, os mais empregados têm sido a histamina e a metacolina¹². Na verdade tais agentes são considerados permutáveis já que mantêm boa correlação quanto aos resultados, quando utilizados na avaliação da reatividade brônquica em grupos de indivíduos¹³ embora, não necessariamente, entre indivíduos^{1,14}.

Testes de Broncoprovocação

Métodos

Os TBPs com histamina (H) e metacolina (M) foram inicialmente padronizados pela Academia Americana de Alergia que recomendava nos mesmos o nebulizador De Vilbiss 646 acoplado a dosímetro de 0,6 segundos. As drogas eram diluídas em solução tamponada, obtendo-se concentrações dobradas e avaliava-se a função pulmonar com base na medida do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁). O paciente inalava, inicialmente, o diluente e, em seguida, as concentrações crescentes da droga, inspirando cinco vezes cada uma delas. Procediam-se, então, medidas do VEF₁, um minuto e meio e três minutos após cada inalação. Encerrava-se o teste quando havia queda de 20% ou mais nos valores basais de VEF₁ (valor obtido pós inalação do diluente). Os dados eram expressos em termos da dose provocativa que ocasionava queda do VEF₁ basal em 20%, em X' minutos ($DP_{20} - VEF_1 = X \text{ "unidades de respiração" } / X' \text{ minutos}$). Uma "unidade de respiração", por definição, era a que proporcionava a inalação de uma concentração contendo 1 mg/ml da droga¹⁵.

Em 1977, Cockcroft *et al*¹⁶ modificaram essa técnica, utilizando nebulizador Wright, em fluxo de O₂ de 7 l/min. O paciente, usando um obturador nasal, inalava as concentrações crescentes de histamina em respiração a volume corrente, por dois minutos. Os resultados eram expressos em termos da concentração provocativa de histamina que ocasionava queda de 20% no valor do VEF₁ basal (CP₂₀ - VEF₁ em mg/ml).

Finalmente, em 1983 Yan *et al*¹⁷ desenvolveram método que utilizava, acoplado a um pequeno copo de vidro ou plástico, um nebulizador De Vilbiss 4.0, capaz de liberar pequenas doses de metacolina ou histamina. Desenvolvido para ser utilizado em trabalhos de campo¹⁸, era portátil e não necessitava de eletricidade para funcionar¹⁹.

Atualmente, esses são os três métodos mais empregados na avaliação da reatividade brônquica. Em adultos, os métodos de Chay *et al* e de Cockcroft *et al* têm fornecido resultados similares embora este último, por utilizar a respiração a volume corrente, proporcione maior deposição periférica do agente provocador²⁰. Já em crianças, o método de Cockcroft *et al* demonstrou ser de mais fácil realização, mais reprodutível e mais sensível quando comparado a método semelhante ao de Chay *et al*²¹.

Expressão e Interpretação dos Resultados

Os resultados dos TBPs com histamina ou metacolina são, geralmente, expressos como a concentração (CP₂₀) ou a dose provocativa (DP₂₀) que induz queda de 20% no valor do VEF₁ basal (após salina ou após diluente)⁷.

Tomando-se cada uma das concentrações do agente desencadeante e sua respectiva resposta (queda do VEF₁), é construída a curva dose-resposta. Os dois últimos pontos dessa curva são utilizados no cálculo da CP₂₀ (ou da DP₂₀), que é determinada pela interpolação linear ou logarítmica desses dois pontos⁷. A interpolação pode ser feita por uma fórmula algébrica ou manualmente, por meio de um gráfico dose *versus* resposta ou, logaritmo da dose *versus* resposta²².

Os TBPs estão sujeitos à influência de uma série de fatores que incluem, por exemplo: a seleção dos pacientes; os métodos de execução; o agente desencadeante; os parâmetros de função pulmonar avaliados e a análise dos dados²³.

Algumas situações podem, ainda, alterar a resposta desses testes devendo, portanto, ser criteriosamente avaliadas e afastadas. Dentre elas citamos: infecções respiratórias recentes; vacinação com vírus vivos atenuados; uso de algumas drogas; exposição a alérgenos específicos, a sensibilizantes ocupacionais, à fumaça de tabaco e a poluentes atmosféricos⁷.

No caso específico das drogas sabe-se, por exemplo, que os beta agonistas inalatórios e de uso oral, os anticolinérgicos inalatórios, a teofilina, o cromoglicato dissódico e os anti-histamínicos diminuem a resposta brônquica inespecífica. Assim, recomenda-se que sejam cumpridos os devidos prazos de suspensão dessas drogas, previamente à realização dos TBPs²⁴.

Asma e hiperreatividade brônquica

No passado, os TBPs realizados inicialmente em adultos, pareciam possibilitar uma discriminação adequada entre indivíduos com asma definida (diagnosticada) e indivíduos claramente não asmáticos e sem história familiar de atopia^{16,25}.

Em verdade, em estudos iniciais sobre a resposta brônquica a estímulos inespecíficos (p. ex. histamina e metacolina) esses grupos eram separados, com base no fato de que os asmáticos manifestavam, mediante inalação de doses ou concentrações desses agentes tidas como "toleráveis", queda de 20% ou mais da função pulmonar enquanto entre os não asmáticos tal queda, quando ocorria era inferior a 20%^{26,27}.

Com isso, tem havido uma tendência em se dicotomizar os indivíduos como tendo ou não HRB, na medida em que apresentem ou não, essa queda de 20% nos valores do VEF₁ basal, após inalação de determinada dose ou concentração de agente desencadeante. Contudo, diferentes “doses (ou concentrações) de corte” vêm sendo utilizadas pelos diferentes pesquisadores²⁸.

Cockcroft *et al*¹⁶, por exemplo, constataram que 3% dos indivíduos normais e 100% dos pacientes com “asma atual sintomática” por eles avaliados, apresentavam CP₂₀ de histamina \leq 8 mg/ml, definindo esse valor como “ponto de corte” discriminatório, entretanto, por esse critério, 22% a 40% dos pacientes com rinite alérgica e 47% daqueles com tosse inespecífica tinham também, HRB.

Estudos posteriores sugeriram que, alguns indivíduos com CP₂₀ > 20 mg/ml de histamina, poderiam, também, manifestar sintomas, caso o estímulo desencadeante fosse suficientemente potente²⁹ e que existiria uma “zona de pouca definição” entre 4 mg/ml e 16 mg/ml^{30,31}.

Em 1983, Malo *et al*³² confirmaram parte das observações de Cockcroft *et al* ao verificarem que, em 3% dos indivíduos normais por eles avaliados, as CP₂₀ de metacolina eram, também, inferiores ou iguais a 8 mg/ml.

Em verdade, a reatividade brônquica apresenta, na população geral, uma distribuição unimodal, logarítmica-normal contínua, estando os asmáticos no lado “mais reativo” (ou esquerdo) dessa distribuição. Isso indica que, quanto maior reatividade brônquica apresente o indivíduo, mais chances existem de que manifeste sintomas respiratórios, entretanto, mesmo entre aqueles com valores bastante baixos de CP₂₀, alguns poderão ser assintomáticos. Do outro lado da distribuição, por sua vez, existem indivíduos que, apesar de apresentarem valores elevados de CP₂₀, terão sintomas respiratórios^{5,11,33,34}.

Estudos conduzidos em crianças selecionadas de modo aleatório, vêm constatando que a sobreposição da reatividade brônquica observada entre “asmáticas” e “não asmáticas”, pode ser maior do que se imaginava inicialmente. Os dados obtidos revelam semelhanças marcantes, a despeito das diferenças nas técnicas e agentes utilizados nos TBPs e, nos critérios utilizados para definir asma e HRB^{4,5,35-40}.

Assim, na maioria deles, a sensibilidade (S) dos TBP, ou seja, a proporção de indivíduos “tidos como asmáticos” que manifestaram HRB foi pequena, variando entre 25% e 54%^{4,5,35,39}. Contudo, em três deles essas taxas estiveram entre 77% e 100%³⁶⁻³⁸.

À exceção do observado no estudo de Zhong *et al*³⁶, em todos os demais, o valor preditivo positivo (VPP) da presença de HRB em identificar corretamente “asmáticos” foi baixo (25% a 64%). Finalmente, tanto a proporção de indivíduos sem diagnóstico de asma que apresentaram resultado negativo nos TBPs (Especificidade, E), quanto os valores preditivos negativos (VPNs) mostraram-se, invariavelmente altos, com taxas oscilando entre 86% e 99% e, 85% e 100%, respectivamente.

Alguns autores, ainda, avaliando o comportamento da HRB no reconhecimento de crianças com “sintomas de asma” (história de “sibilos no último ano”), constataram taxas de S, E, VPP e VPN dos TBP oscilando, respectivamente, entre 50% e 70%; 67% e 90%; 46% e 76%; 60% e 91%^{5,41,42}. As maiores taxas de S foram detectadas nos estudos que utilizaram parâmetro menos rígido para caracterizar a presença de HRB^{41,42}.

De maneira geral, existem evidências indicando que a HRB pode: a) não estar presente em alguns indivíduos, no momento em que indiscutivelmente encontram-se sintomáticos; b) estar presente, mesmo na ausência de sintomas e, c) sofrer mudanças, no decorrer do tempo tanto em indivíduos asmáticos, quanto em não asmáticos^{4,5,14, 40,43-45}.

Salome *et al*⁴, avaliando a reatividade brônquica à histamina em 2363 escolares, verificaram que 17,9% deles tinham HRB. Além disso, constataram que, 37% das crianças com HRB não manifestavam sintomas de asma. Por outro lado, 22,2% das crianças que haviam recebido diagnóstico de asma ou, que tinham história de sibilância ou tosse noturna, não manifestavam HRB.

Josephs *et al*¹⁴ realizaram o mais extenso estudo sobre a reatividade brônquica acompanhando, longitudinalmente, 20 indivíduos com idades entre 8 e 66 anos. No período de seguimento (12 a 18 meses), esses pacientes preencheram um diário de sintomas, mediram o Pico de Fluxo Expiratório (PFE), duas vezes por dia e foram submetidos a TBP com metacolina, duas a três vezes por semana. Os autores observaram que a correlação temporal de sintomas e de mudanças no

PFE, com a resposta à metacolina foi muito variável. Alguns indivíduos não manifestaram HRB num momento em que estavam, sem dúvida alguma, em exacerbação de seus quadros de asma enquanto outros, mesmo sem alterações nos sintomas ou nas medidas do PFE, demonstraram aumentos na reatividade brônquica.

Pattemore *et al*⁵ avaliaram as relações entre HRB, “sintomas atuais” e “asma diagnosticada” em 2053 crianças, com idades entre sete e dez anos, mediante aplicação de questionário sobre sintomas e realização de TBP com histamina. “Sintomas atuais” foram definidos pelo relato da ocorrência, nos últimos doze meses, de pelo menos uma das seguintes queixas: sibilos; sibilos aos exercícios, crises de falta de ar e tosse noturna. “Asma diagnosticada”, por sua vez, foi definida pelo relato de diagnóstico de asma tendo sido fornecido por médico, em qualquer fase da vida. Finalmente, a DP₂₀ de histamina menor ou igual a 7,8 µmol indicou a presença de HRB. Os resultados demonstraram que: 14,3% das crianças tinham “asma diagnosticada”; 29,6% haviam manifestado, nos últimos doze meses, pelo menos um dos quatro sintomas avaliados e 15,9% tinham HRB. As porcentagens de alterações nos valores de VEF₁ alcançados (em relação ao VEF₁ basal, após salina), nas crianças com “asma diagnosticada”, ocuparam principalmente, o lado esquerdo da curva de distribuição. Entretanto, 53% das crianças que manifestaram HRB não tinham diagnóstico prévio de asma e 41% não relatavam qualquer “sintoma atual”. Além disso, 48% das crianças com diagnóstico prévio de asma e 42% daquelas que além de terem recebido tal diagnóstico, também relatavam sintomas atuais, não manifestaram HRB. Finalmente, verificou-se que o relato de “asma diagnosticada”, quando comparado à presença de HRB, foi capaz de identificar com maior precisão as crianças sintomáticas. Os autores concluíram que a HRB está relacionada à asma, mas não é sinônimo da doença. Para eles, embora os TPBs constituam instrumentos válidos para serem utilizados em pesquisas sobre doenças respiratórias, em estudos populacionais, não são capazes de separar, de forma clara e precisa, asmáticos de não asmáticos.

Peat *et al*⁴⁴, em estudo longitudinal, avaliaram a natureza preditiva da presença de HRB e de sibilos para a manifestação de doença respiratória, acompanhando 236 crianças, com idades entre oito e onze anos, por um ano. Os resultados revelaram que as crianças que, no início da avaliação, demonstravam HRB mas não tinham sibilos, manifestaram, após um ano de seguimento: a) sintomas respiratórios mais frequentes e HRB mais acentuada, quando comparadas àquelas que não manifestavam nem HRB nem sibilos, no início do estudo e, b) menores frequências de sintomas e de HRB comparadas às que já no início manifestavam tanto HRB, quanto sibilos.

Burrows *et al*⁴⁵ mediram a reatividade brônquica à metacolina, numa coorte de crianças avaliadas ao nascimento e posteriormente aos 9, 11, 13 e 15 anos de idade. A análise dos resultados revelou que a HRB em geral, diminuiu com a idade. Além disso, a resposta à metacolina aos nove anos, relacionou-se de forma significativa à reatividade brônquica, à gravidade dos sintomas e à função pulmonar alterada, manifestadas aos 15 anos. De maneira semelhante, no grupo sem HRB aos 15 anos, as crianças que, nas avaliações anteriores, haviam manifestado HRB, quando comparadas àquelas cujos testes haviam sido negativos, apresentaram sibilos e função pulmonar alterada, numa frequência significativamente maior. Por outro lado, as tendências tanto de manifestação, quanto de manutenção de HRB relacionaram-se de forma marcante aos altos níveis de IgE sérica (determinados aos onze anos) e à presença de positividade no Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata (TCHI) (realizado aos 13 anos). Para os autores, essas evidências de associação da atopia com a gravidade e o curso da resposta à metacolina foram determinantes importantes da frequência dos sibilos e do grau de prejuízo da função pulmonar, ao final do seguimento.

Riedler *et al*⁴⁰, em Salzburgo, Áustria, estudaram a prevalência de HRB à salina hipertônica e sua relação com sintomas de asma e de outras doenças atópicas, em 507 crianças (12 a 15 anos de idade). Essas crianças, foram selecionadas entre 3371 escolares que responderam o QE do ISAAC e um questionário complementar, sobre exposição ambiental. A análise dos resultados revelou que a prevalência de HRB à salina foi 14%, a maioria das crianças (70%) manifestando hiperreatividade leve. Já, as prevalências de “sibilos nos últimos doze meses” e de “asma alguma vez” foram 12% e 6% respectivamente. Além disso, enquanto entre as crianças com relato concomitante de “sintomas nos últimos doze meses” e de “diagnóstico de asma” 53% manifestaram HRB, entre as que relataram “sintomas no último ano” independente do “diagnóstico de asma” 33% foram consideradas como tendo HRB à salina. Para os autores esses dados sugerem que: a) nessa população, a asma deva ser subdiagnosticada já que as prevalências de “sintomas nos últimos doze meses” e de HRB à salina hipertônica foram duas vezes maiores do que a de “diagnóstico de asma” e, b) a resposta à salina está mais fortemente associada à asma ativa (sintomas no último ano). Assim, concluem que, em estudos epidemiológicos, a combinação de “diagnóstico de asma” e “sintomas nos últimos doze meses” indique, de forma mais adequada, a presença de “asma ativa”.

Não existem dúvidas de que a HRB associa-se de forma importante com a asma clinicamente definida, notadamente, naqueles pacientes com sintomas mais graves e que necessitam tratamento mais intenso^{13,46,47}.

Existe, ainda, uma clara correlação entre atopia e HRB. Sabe-se por exemplo, que HRB pode estar presente: a) em indivíduos com rinite alérgica^{16,33,48,49} e, b) em atópicos (independentemente da presença ou não de sintomas

alérgicos) . Além disso, estudos realizados entre indivíduos asmáticos (ou com sintomas de asma) demonstraram importante associação entre a presença de atopia e a manifestação de HRB^{16,43,45,49,50-52,54-56}.

A questão é que, talvez, a HRB represente o potencial para responder a determinados estímulos, mais do que a resposta a esses estímulos, por si só. Assim, é possível que indivíduos com HRB inespecífica tenham uma maior tendência em manifestar sintomas de asma, se forem expostos a estímulos mais relevantes, estando essa manifestação, na dependência não apenas da exposição, como, também, da intensidade com que ocorre^{1,57}.

Além disso, a HRB é apenas um dos mecanismos que contribuem para a expressão clínica da obstrução ao fluxo aéreo e, tal contribuição pode ocorrer de forma, mais ou menos intensa, em diferentes indivíduos e, no mesmo indivíduo, em épocas diferentes¹. Com isso, embora a HRB esteja claramente relacionada à asma e possa estar envolvida em várias das vias pelas quais a obstrução variável ao fluxo aéreo ocorre, tal obstrução pode ocorrer independente da HRB e vice-versa⁴².

Conclusões

As evidências indicam que na interpretação das correlações entre “asma (e/ou sintomas de asma) e alterações da reatividade brônquica” avaliadas mediante TBP inespecífica devem ser levados em consideração os seguintes fatores:

Em primeiro lugar, a medida da reatividade brônquica em uma única ocasião é, na verdade, a “avaliação unidimensional” da presença, ou não, de um “fenômeno multidimensional” - qual seja a tendência dos brônquios de asmáticos em reagir excessivamente a múltiplos agentes endógenos e exógenos (HRB). Essa tendência, por sua vez, pode sofrer variações no decorrer do tempo, “num mesmo indivíduo” e “entre indivíduos”

Além disso, como vimos, existe uma propensão em se dicotomizar os indivíduos como tendo, ou não, HRB na medida em que apresentem, ou não, queda de 20% nos valores do VEF₁ basal, após inalação de determinada concentração de agente broncoconstritor. Contudo, uma vez que diferentes “concentrações de corte” podem ser escolhidas é importante lembrar que tal diferenciação (com HRB *versus* sem HRB) se acompanhada do risco de erro inerente à arbitrariedade dessa escolha.

Finalmente, embora se saiba que os TBPs forneçam medidas objetivas que, além de serem facilmente reproduzíveis, podem ser utilizadas em diferentes populações, nenhum deles, até o momento, mostrou ser sensível e específico o suficiente para ser utilizado, de forma isolada, no fornecimento do diagnóstico da asma, em estudos populacionais.

Assim, tendo em vista que o termo “hiperreatividade brônquica” é, freqüentemente, empregado tanto para caracterizar “a tendência asmática”, quanto para expressar “o resultado de um único desencadeamento brônquico” e que, diferentes “valores de corte” são utilizados para defini-la, acreditamos na necessidade urgente do estabelecimento de terminologia capaz de distinguir essas duas situações.

Referências Bibliográficas

1. Josephs LK, Gregg I, Holgate ST. Does non-specific bronchial responsiveness indicate the severity of asthma? *Eur Respir J*. 1990;3:220-7.
2. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*. 1998;24:173-276.
3. Strachan DP. The epidemiology of childhood asthma. *Allergy*. 1999;54:7-11.
4. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian school children. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy*. 1987;17:271-81.
5. Pattermore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnoses of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:549-54.
6. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, Van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:62-8.
7. Mallozi MC. Broncoprovocação com histamina e metacolina em crianças com e sem asma brônquica. São Paulo (Tese – Mestrado). São Paulo (São Paulo): Escola Paulista de Medicina; 1989.
8. Rijcken B, Schouten JP. Measuring bronchial responsiveness in epidemiology. *Eur Respir J*. 1993;6:617-8. [Editorial].
9. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:1013-26.
10. Martorell A, Sanz J, Alvarez V. Hiperreactividad bronquial en la infancia. *An Esp Pediatr*. 1993; 39:116-24.

11. Myers JD, Ind PW. Bronchial hyperresponsiveness and bronchial provocation tests. *Br J Hosp Med.* 1996;55:107-10.
12. Taylor DR. Making the diagnoses of asthma. Common tests measure different aspects of the diseases. *Br Med J.* 1997;315:4-5.
13. Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE. Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax.* 1981;36:575-9.
14. Josephs LK, Gregg I, Mulee MA, Holgate ST. Non-specific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma: a longitudinal study. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:350-7.
15. Chay H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, Maclean JA, Rosenthal RR, *et al.* Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;56:323-7.
16. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and a clinical survey. *Clin Allergy.* 1977; 7:235-43.
17. Yan K, Salome C, Woolcock AJ. Rapid method for measurement of bronchial responsiveness. *Thorax.* 1983;38:760-5.
18. Woolcock AJ, Yan K, Salome C. Methods for assessing bronchial reactivity. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1983;128:181-95.
19. Britton J, Mortagy A, Tattersfield A. Histamine challenge test: comparison of three methods. *Thorax.* 1986;41:128-32.
20. Ryan G, Dolovich MB, Roberts RS, Frith PA, Juniper EF, Hargreave FE, *et al.* Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am Rev Respir Dis.* 1981;123:195-9.
21. Asher MI, Bertrand JM, Beaudry PH, Coates AL. Histamine inhalation challenge in children: a comparison of two methods. *Ann Allergy.* 1983;50: 389-92.
22. Cockcroft DW, Murdock KY, Mink JT. Determination of histamine PC₂₀: comparison of linear and logarithmic interpolation. *Chest.* 1983;84:505-6.
23. Weeke B, Madsen F, Frolund L. Reproducibility of challenge tests at different times. *Chest.* 1987; 91:83-9.
24. Pearce N, Beasley R, Burges C, Crane J. Measuring asthma prevalence. In *Asthma Epidemiology* ed, New York: Oxford. 1998; p.75-114.
25. Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, Townley RG. Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;74:154-8.
26. Parker CD, Bilbo RE, Reed CE. Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch Intern Med.* 1965;115:452-8.
27. Cade JF, Pain MCF. Bronchial reactivity: its measurement and clinical significance. *Aust NZJ Med.* 1971;1:22-5.
28. Godfrey S, Springer C, Bar-Yishay E, Avital A. Cut-off points in defining normal and asthmatic bronchial reactivity to exercise and inhalation challenges in children and young adolescents. *Eur Respir J.* 1999;14:659-68.
29. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, *et al.* Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68:347-55.
30. Cockcroft DW. Bronchial inhalation tests I: Measurement of nonallergic bronchial responsiveness. *Ann Allergy.* 1985;55:527-34.
31. Hargreave FE, Ramsdale EH, Sterk PJ, Juniper EF. Advances in the use of inhalation provocation tests in clinical evaluation. *Chest.* 1985;87:32-5.
32. Malo JL, Pineau L, Cartier A, Martin RR. 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.
33. Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY. Uni-modal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. *Chest.* 1983;83:751-4.
34. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Meinesz AF, De Vries K, van der Lende R. The distribution of bronchial responsiveness to histamine in symptomatic and asymptomatic subjects a population basis analysis of various indices of responsiveness. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:615-23.
35. Mark JD, McBride JT, Brooks JG, McConnochie KM, Hall WJ. Airway hyperreactivity and a history of clinical manifestations of asthma in childhood. *Pediatr Pulmonol.* 1986;2:170-4.
36. Zhong NS, Chen RC, Yang MO, Wu JY, Fu WX, Shi LJ. Bronchial hyperresponsiveness in young students of southern China: relation to respiratory symptoms, diagnosed asthma, and risk factors. *Thorax.* 1990;45:860-5.
37. Backer V, Groth S, Dirksen A, Bach-Mortensen N, Hansen KK, Laursen EM, *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.
38. 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.
39. Jenkins MA, Clark JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF, *et al.* Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnoses of asthma. *Int J Epidemiol.* 1996;25: 609-16.
40. Riedler J, Gamper A, Eder W, Oberfeld G. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness to 4.5% saline and its relation to asthma and allergy symptoms in

Austrian children. Eur Respir J. 1998;11: 355-60.

41. Lee DA, Winslow NR, Speight AN, Hey EN. Pre-valence and spectrum of asthma in childhood. Br Med J. 1983;286:1256-8.

42. Sears MR, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Prevalence of bron-chial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. Thorax. 1986;41:283-9.

43. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. J Allergy Clin Immunol. 1990; 85:65-74.

44. Peat JK, Toelle BG, Salome CM, Woolcock AJ. Predictive nature of bronchial responsiveness and respiratory symptoms in a one year cohort study of Sydney schoolchildren. Eur Respir J. 1993; 6:662-9.

45. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD, Silva PA Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1302-8.

46. Avital A, Noviski N, Bar-Yishay E, Springer C, Levy M, Godfrey S. Nonspecific bronchial reac-tivity in asthmatic children depends on severity but not on age. Am Rev Respir Dis. 1991;144:36-8.

47. Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, metha-choline and adenosine 5'- monophosphate challen-ges in children with asthma: relation to severity of the disease. Pediatr. Pulmonol. 2000;30:207-14.

48. Oliveira CAA. Sinusite e hiperreatividade brôn-quica. São Paulo (Tese de mestrado). São Paulo (São Paulo): Escola Paulista de Medicina; 1994.

49. Wandalsen NF. Hiperreatividade brônquica em crianças atópicas com asma e/ou rinite e em seus familiares. São Paulo (Tese de doutorado). São Paulo (São Paulo): Escola Paulista de Medicina; 1994.

50. Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST. Prevalence of atopy and range of bronchial res-ponse to methacholine in 7 and 11 years old chil-dren. Arch Dis Child. 1989;64:1126-32.

51. Sears MR, Burrows B, Herbison GP, Flannery EM, Holdaway MD Atopy in childhood. III. Rela-tionship with pulmonary function and airway res-ponsiveness. Clin Exp Allergy. 1993;23:957-63.

52. Sears MR, Burrows B, Herbison GP, Holdaway MD, Flannery EM. Atopy in childhood. II. Rela-tionship to airway responsiveness, hay fever and asthma. Clin Exp Allergy. 1993;23:949-56.

53. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Relations of bronchial res-ponsiveness to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in thirteen-year-old New Zealand children, J Allergy Clin Immunol. 1995;95:548-56.

54. Peat JK, Toelle BG, Dermand J, Van Der Berg R, Britton WJ, *et al.* Serum IgE levels, atopy, and as-thma in young adults: results from a longitudinal cohort study. Allergy. 1996;51:804-10.

55. Clifford RD, Howell JB, Radford M, Holgate ST. Associations between respiratory symptoms, bron-chial response to methacholine, and atopy in two age groups of schoolchildren. Arch Dis Child. 1989;64:1133-9.

56. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness in children from three different climatic areas of Australia. Clin Exp Allergy. 1991;21:573-81.

57. Cockcroft DW Ruffin RE, Frith PA, Cartier A, Ju-niper EF, Dolovich J, *et al.* Determinants of aller-gen-induced asthma: dose of allergen, circulating IgE, antibody concentration, and bronchial respon-siveness to inhaled histamine. Am Rev Respir Dis. 1979;120:1053-8.

Endereço para correspondência

Dra. Inês Cristina Camelo-Nunes
Rua dos Otonis, 725 – Vila Clementino
04025-002 – São Paulo – SP
Tel: 0XX-11-5576.4426

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000