REV PORT I'NI:lUMOL Ill (1): 95-101

CURSO POS-GRADUADO*

Fisiopatologia Respiratoria

- da biopatologia a funcional

ill. Importancia Clinica da da Reactividade Bronquica

JOAO ALMEIDA

Pneumologia - HS Joao Porto.

Reactividade das vias aereas c defmida como o
grau ate ao qual as vias aereas se contraem em respos-
ta a um estimulo fisico ou quimico nao sensibilizante.
A Reactividade normal das vias aereas realiza prova-velmente um papel fisiol6gico uti I na ajuda da manu-de uma boa e na

do pan!nquima pulmonar dos efeitos delete-
rios dos inalantes t6xicos.
A Hipersuscepribilidade (Hypercsponsivencss) das vias aereas e uma resposta superior a normal reactivi-dade das vias aereas a esses estimulos. Quando medi-da com Histamina ou Metacolina ha uma maior facilidade da das vias aereas (desvio para a esquerda da curva dose-resposta), e da amplitude da das vias aereas (elevacao c eventual perda
da horizontal da gratica de resposta maxima).

• lntegrado no Xl Coogresso de Pncumologia. Coimbra,
5 de Novembro de 1995.
Coordenadores do Curso: Prof. A .. Bensabat Rcndas
e Prof. Luis Cardoso de OUvcira

Rccebido para 97.1.3

Janciro/Fevereiro 1997

A variabilidade no grau de das vias aereas e mimetizada no laborat6rio com os testes de provocacao com estimulos broncoconstritores, penni-tindo medir o grau da reactividadc das vias aereas de urn individuo a determinado agcnte. A resposta broncoconstritora varia de urn estimulo para outro, scndo necessario referenciar o agcntc de provocacao c abandonar o tcnno "reactividade noo-especifica". Como referido acima a Hipersusceptibilidade refere-se a geral do fen6meno, enquanto a Hi perseus i bil ida de se ref ere espcci fi camente ao desv io da curva dose-resposta durante a para a csquerda c a Hiperreactividade a urn aumento na inclinacao ("slope") da curva.
Varios trabalhos (Cocroft, Douglas, Snapper, Woolcock), mostraram a continua da reactividade das vias aereas a histamina na definindo-a assim como distribuicao unimodal.

INOICACOES E CONTRA-INDJCACOES

Os testes de inalat6ria estao a ser

Vol. Ill WI 95

REVISTA PORTUGUESA DEPNEUMOLOGIA

usados quer na investigac;ao quer na pratica clinica. A para os fazer na depende da hip6tese e objectivo do estudo.
No que diz respeito ao diagn6stico de asma, a utilidade da fannacol6gica na
cliruca, difere da pesquisa epidemiol6gica. Os testes farmaco16gicos sao muito uteis para a exclusao de asma na clinica, devido a sua alta sensibilidade e um alto valor prediCiivo negativo. Contudo os testes sao menos uteis para confirmar o diagn6stico, particular-mente em estudos epidemiol6gicos, devido a sua moderada especificidade e um relativamente baixo valor predicrivo posirivo. Assim a indica9ao dos testes de provoca9ao em diagn6stico de asma parece estar limitada aos casos com siotomas tipicos de asma sem documenta9ao de variavel das vias aereas. Nao pode iguaJmente servir ao diagnostico diferencial com DPOC, uma vez que esta esta associada igual-mente a hipersusccptibilidade, e nao existe nenhum agcntc de que distinga entre Asma e DPOC.

Determina9oes seriadas da reactividade bronquica parece ser u61 na observa9ao longitudinal, de forma a monitorizar qualquer agravamento da reactividade ap6s a cxposi9ao a agenres sensibilizantes. e para documentar a melhoria apos a terapeutica. Mesmo que as varia9oes intra-individuajs da reactivi-dade nao retlictam consistentemente a cxpressao clinica da asma, podem iodirectamente dar informa-r;oes suplememares alem do VEMS, de no estado inflamat6rio das vias aereas, da probabilidade de obstru9ao se urn estimulo apropriado e encontrado. Por outro lado o grau de hipersusceptibilidade bronquica retlectc as necessidades de medicar;oo. tendo no entanto em atenr;ao que o consenso intemacional sobre o tratamento da asma nao recomenda a hipersus-ceptibilidade como guia para o nivel de tratamento. 0 nivel de hipersusceptibilidade bronquica parece
ter valor prognostico na asma, embora exista contro-versia nos estudos epidemiol6gicos reaJizados quer em crianr;as quer em adultos. Se estes dados se confirma-rem em outros estudos, o valor prognostico pode vir a ser uma das indicavoes major da provocar;Cio na

96 Vol.lll N° I

clinica e na investigaviio.
Os testes de provoca9ao devem ser realizados com a presen9a de medico. Nao ha suporte para qualquer contra-indicayao, no entanto sao recomendadas as seguintes absolutas: obstru9ao bronquica severa (VEMS < 1,2 I em aduJtos), enfarte do rniocardio recente (<3 meses), AVC recente (<3 meses), aneurisma arteriaJ conhecido c incapacidade de compreendcr os procedimentos e as implicayoes de um teste de provocayao. Sao relati-vas: obstru9ao induzida pela espirometria, moderada ou severa obstrur;ao das vias aereas (VEMS < valor previsivel menos 3 SD do valor previsivel), infec9ao recente das vias aereas superiores (< 2 semanas), exacerbar;oes de asma, hlpertensao arterial, gravidcz, epilepsia req-uerendo tratamento fannacol6gico.

Sao varios OS tipos de

Agentes farmacol.6gicos, fisicos, inaJa9ao de aJergeneos, sensibilizantes ocupacionais e provas de provocar;ao experimentais.
Nos agentcs fannacol6gicos encontramos na literatura a utilizar;ao da acetilcolina (1956), o carba-col, a histamina e a metacollna.
Correntcmente a provocayaO farmacologica e a primeira escolha no estudo da hlpersusceptibilidade bronquica, na pnltica clinica e na investiga9a0.
A histamina e o mediador major da na asma, !evando a broncoconstrivao por do muscuJo liso, por aumento da permeabilidade microvas-cular e/ou cstimula9ao da actividade (nao) colinergica. Carbacol e a metacolina sao agonistas muscarini-cos sinte6cos que sao mais estaveis que a acetilcolina e nao degradaveis pelas colinesterases. Ainda que o carbacol tenba sido usado na asma, existe rnuito mais experiencia com a metacolina. A solubilidade da metacolina permite usar doses muito mais elevadas do que a histamina sem efeitos laterais.
A histamina e a metacolina tern resultados concor-

dantes (PC e PO com valores comparaveis) embora nao sejam completamente intermutaveis.

Janeiro/Fevereiro 1997

FISIOPATOLOGlA RESPlRATORJA- DA BIOPATOLOGIA A EXPLORACAO FUNCIONAL

METOD OS

Volume corrente

0 aerossol e inalado em volume corrente, com uma frequencia espontanea atraves de uma mascara facial ou aparato bucal, ligado ou nao a uma valvula unidi-reccional. 0 nariz encontra-se ocluido e a inalavao tern a durayao de 2 minutos.
A primeira processa-se com o diluente que e seguida de em duplas em intervalos de 5 minutos, iniciando com a dose de 0,03 mglml ate 32 mglml (ou mais se necessario), registando o VEMS cerca de 30 e 90 segundos ap6s a

0 valor de VEMS registado eo valor mais baixo lecnicamente satisfatorio, e o teste para quando o VEMS cai para valores inferiores 20% do valor do VEMS basaL 0 PCw e a de metacolina ou histamina que provoca uma queda de 20% do VEMS. A inicial e de·finida pelo VEMS basal, resposta ao diluente e corrente em uso. Assim de acordo com OS varios parametros e defin.ida a concentra9ao de inicio de provocayao.
I -Em todos os aqueles que apresentam VEMS/CV
> 80% : VEMS > 70% e sintomas bern controlados o inicio de concentrar;:ao de sera de 0, 125 a 2,0 mglml de acordo com a terapeutica em uso. Assim

Medicacao Concentracao inicial Corticosteroides inalados 0,125 mg/ml Broncodilatadores dianos 0,25
Broncodilatadores
ocasionais (< lvezldia)
Sem medicar;:ao

l,Omg/ml
2,0mg/ml

2 - VEMS/CV < 80%, VEMS< 70% e queda. do VEMS ap6s o diluente < 10% e sintomas bern contro-Lados

Corticosteroides orais
ou inalados
Outra ou sem medica9ao

Janeiro/Fevereiro 1997

0,03 mg/ml
0,125 mg/ml

3 - Se o VEMS cair > l 0% com o diluente, ou os sintomas nao estao bern controlados.
Fazer todas as concentravoes e come9ar em todos os doentes com 0,03 mg/rnl
Se apos a prime ira concentra9ao e as concentra9oes subsequentes de histamina ou metacolina a queda do VEMS < 5% do valor de base sem evidencia clinica de (aperto toracico, pieira ou tosse), pode omitir-se a proxima dose e assim sucessivamen-te. Em qualquer fase em que o YEMS cai mais de 5 % nao omitir a proxima
0 teste pode igualmente ser reduzido pela redu9ao do tempo de nebulizayao de 2 min para 0,5 minutos. No entanto, isto dirninui a reprodutibilidade do teste mesmo quando urn estudo recente afirma reprodutibi-lidade identica para o PC20 obtido com 2 ou 0,5 minutos. Apesar de tudo o tempo recomendado ate agora para volume corrente e 2 minutos por

Dosimetro

0 aerossol e gerado num ncbulizador de jacto, atraves de urn sistema valvular elcctrico que possibili-ta a de aerossol unicamente durante a

Urn sensor de fluxo na porta expiratoria dispara urn solenoide que expoe o nebulizador a forc;:a de ar comprimido durante cerca de 0,6 segundos, com urn debito de 9 f .. d. Este bolus e inalado durante cerca de 5 segundos, mantendo-se em foryada em volume pulmonar total. Esta manobra e realizada 5 vezes por concentrar;:ao, usando-se as
de 0,03 a 32 mg/ml (ou mais se necessaria), com urn intervalo de 5 minutos entre o inicio de cada grupo de inala9oes de cada concentrayao. E recornendado exprimir os resultados em dose molar comulativa de histamina/metacolina que cause uma queda 20% no VEMS = PD20
A reprodutibilidade e dependente da norrnalizar;:ao do protocolo, da experj encia do tecnico, da experien-cia e colabora9ao do doente e da estabilidade clinica do doente.

Vol. JIJ N° I 97

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGlA

Metodo de Yan

E urn metodo dosimetrico manual, libertando o aerossol durante a.inspira9ao. Aerossol gerado em 5 nebulizadores de vidro calibrados, manipulados manual mente por uma pera de borracha. 0 debito e de cerca de 2,2 a 3,8 J..Ll por compressao. A provoca9ao inicia-se com soluc;ao salina, seguida de provocayao com metacolina ou histamina nas de

3, I 0- 6,2S - 2S - SO mg/ml.
lnicia-se a manobra de Capacidade Pulmonar Total lnspirat6ria (1-2 seg), o tecnico comprime a pera com urn fmne aperto. 0 individuo mantem inspirayao for9ada em TLC durante 3 scgundos. 0 nUrnero de inala9oes por dose dcpende a concentrayao pretend ida. Habitual mente com a histamina utilizam-se concentra-c;oes de 0,03 a 7,8 J..lmol; com a Metacolina de O,OS a 12J J..lmOI. 0 VEMS c mcdido ap6s 60 seg de cada dose. Para-sc a prova quando a queda do VEMS atinge 20% ap6s basal. Os resultados sao expressos em PD20•
Nos agentes fisicos utilizam-sc os aerossois hipo ou hipert6nicos. a inala<;iio de ar frio e seco, e o exercicio.

AEROSSOIS HIJ'O OU RfPERTONICOS

Dvrie (1968), Allegra e Bianco (1960) vcrificaram que a inalac;ao de agua destilada provoca urn aumcnto sRaw em doentes com asma. Shaffel (1981) com soro salino hipo ou hipert6nico vcrilica a do VEMS nos doentcs com asma.
A obstruc;ao das vias aereas c desencadeada indi-rectamente pela libertayao de mcdiadores end6genos, que originam a contracyao do musculo liso eo edema das vias aereas, e ainda pela libertac;ao dos mediadores causada por alterayoes da osmolaridade (histamina, leucotrienos, prostaglandinas, neuropeptideos e reflexos parassimpaticos). ..
As soluc;oes usadas sao agua destilada e soro salino
a 4,S% (3,6%; 2,7%), em nebulizador ultrass6nico com capacidade de I 00-200 ml de liquido e com

98 Vol. 111 N" I

debito de l ,2 ml /min, gerando particulas < S J..l.. VEMS e sRaw sao medidos antes e ap6s 30 e 90 segundos depois de cada de aerossol com tempo de exposicao 30s, I min, 2, 4 e 8 min. A provo-cac;ao cessa quando se atinge 1.5 ml de soluc;ao ou 20% de reduc;ao do VEMS ou duplicayao de sRaw. 80% de as maticos tern qucda de 20% do YEMS com 1 S ml ou
me nos.

F:XERCIC IO

A broncoconstric;ao induzida pelo exercicio e usualmente referida como AIE (asma induzida pelo exercicio). Na decada de 70 Godfrey identificou muitos dos factores que determinam a severidade da resposta das vias aereas: o tipo de exercicio, a intensi-dade e dura9ao, o intervalo desde a ultima vez que o cxercicio provocou uma crise de asma. No fim dos anos 70 foi reconhecido que o rna is determinante para a AlE era o nivel de ventila9ao que era atingida c sustentada durante o exercicio. A AfE pode ser inibida com a provocac;ao com o exercicio, quando o doente inaJa ar a temperatura corporal e vapor de agua quando realiza o exercicio. lsto levou a conclusao·que que o estimulo da asma de csforc;o era a perda de agua elou calor a partir das vias aereas, durante exercicio. Assim a biperosmolaridade transit6ria como ambiente favora-vcl a libertac;ao dos meruadores dos mast6citos c referida por Eggleston em 1987. Estes mediadores teriam o potencial de causar contraccao das vias aereas por eontracc;ao do musculo liso bronquico. Recente-mente McFadden sugeriu que o engorgitamento vascular e o edema da circutacao bronquica e mais importante que a contracyao do musculo liso na broncoconstri9ao. Nao ha no entanto evideneia ate agora que suportc estas hip6teses.
Exercicio provoca asma em 70.a 80% da populacao com asma reconhecida, e no entanto urn metodo pouco sensivel mas muito especifico. SO% dos doentes com ATE tern urn periodo refractario de cerca de I hora. No laborat6rio o exercicio pode ser levado a cabo com urn cicloerg6metro ou com tapete roJante. Duran-

Janeiro/Fevereiro 1997

. FISlOPATOLOGlA RESPlRATORlA - DA BIOPATOLOGlA A EXPLORA\=AO FUNCIONAL

teo exerdcio oar inspirado deve ter humidade relativa <50% e a temperarura entre os 20 e 25° C. A ventila-c;ao deve ser medida nos ultimos 4 minutos, o tempo de exercicio deve ser de 6 a 8 minutos. A frequcncia carcliaca e o ECG devem ser registados ate 5 minutos ap6s o fim do exercicio. 0 YEMS ap6s a chegada ao laborat6rio, deve ter um valor dentro dos 80% do scu valor usual e mais de 75% do prcvisivel. 0 protocolo utilizado no exercfcio dcvc garantir a carga calculada para que o individuo atinga 40 a 60% da sua VMV previsivel (VEMS X 35) durante OS ultimos 4 minutos do exercicio, mantenha o nariz ocluido para garantir respirar pela boca, co VEMS ser medido I, 3, 5, 7,10 c 15 minutos ap6s o exercicio.
A expressao da resposta e dada por uma queda do VEMS superior a l 0% que e considerada anormal. quando realizado no laborar6rio, e I 5% quando c realizado no campo.
As provas de experimeotais sao rcalizadas como AMP, L,eucotrienos, PAF, Bradici-nina, S02 e Metabissulfiito de S6dio, Taquicininas e Propanolol.

DOCUMENT ACAO DA REACTIVIDADE BRONQUlCA

Dois tipos fundamentais de detenninac;oes podem ser realizadas:
- aqueles que requerem uma inspirac;ao profunqa are capacidade pulmonar tota! (CVF, YEMS, PEF, curvas expirat6rias maximas debito-volume)
- aqueles sem inspiracyao profunda (resistencia ou conductancia das vias aereas, curvas debito-volume expirat6rias parciais);
Uma vez que a inspirayao total pode causar bron-codilatac;ao ou broncoconstric;ao parcial, esta distinc;ao e altamente relevante durante a provocayao particular-mente na investigacyao.
Nos primeiros o VEMS e a primeira escolha, nao parecendo obter beneficia de outras determinavoes retiradas da curva debito-volume expirat6ria maxima. Apesar da implicac;ao da iospirac;ao profunda na

Janeiro/Fevereiro 1997

obstruyao a seriada do VEMS na hiper-susceptibilidade br6nquica, leva aos resultados mais reproduti veis.
Os testes de func;.ao respirat6ria sem inspirac;ao profunda sao mais sensiveis a pequenas alterac;oes na broncoconstric;ao do que o VEMS. o que os toma rna is uteis para estudos de investigay.ao em individuos normais, nos quais a resposta a broncoconstritores e limitada. Contudo a reprodutibilidade da detenninac;ao da rcactividade com estes mctodos e substancialmente menor do que como VEMS, dai que este ultimo recomendado na pratica clinica c em cstudos epidcmio-16gicos.

TNTERPRET ACAO OA RES POST A

Os resultados sao melhor ana lisados em curvas de dose-resposra. lsto permite nao s6 calcular a scnsibi li-dadc ao estimulo (posiy.ao da curva) como medir a alterac;ao em gravidade de resposta com doses aumen-tadas ("slope" inclinay.ao; resposta maxima "plateau"). Nos estimulos em que nao se pode obter uma curva dose-resposta (como p.e. o exercfcio) devera estar limitada a tempo-resposta. A curva dose-resposta e calculada atraves curva log-linear dose-resposta. Podem usar-se indiferentemente concentrac;oes ou doses, e no entanto recomendavel o uso de unidades molar. A resposta pode ser calculada em percentagem de queda a partir do valor de base ou do valor previsi-vel. A dose (PO) ou concentravao (PC) provocativa a detenninada alterac;ao na funy.ao pulmonar e recomen-dada para indice de sensibilidade. A dimi.nuiy.ao do valor de PD ou PC indka hipersensibilidade ao estimulo.

A gravidade da resposta e reflectida pela fonna da curva dose-resposta. lsto pode ser expresso em incli-nac;ao ("slope") da parte media linear da curva ou da "curva sigmoide ajustada". Uma inclinactio excessiva deve ser referenciada como hiperreactividade.
Sea curva sigmoide dose-resposta pode ser regista-da (nao excedendo os SO% de queda do VEMS no caso de valores basais nonnais), a presenc;a eo njvel

Vol.WWI 99

REVISTA PORTUGUESA DE PNEUMOLOGIA

da resposta maxima em registo gnHico horizontalizado da-nos importantes infonnacoes sobre a potencial gravidade da das vias acrcas. A horizontali-deve ser calculada pela fixac;:ao de uma rcsposta estavel a altas doses dentro de uma variayao de respos-ta pre-definida, ou por por procedimentos de ajusta-mento de curva. Devido a irregularidadc da forma da curva dose-respostn estes criterios para resposta maxima nem sempre sao apiicaveis. Uma ausentc ou elevada horizontaliza9ao de resposta maxima c uma de excessiva obstruyao das vias aereas, que
esta associ ado a sintomas de asma. A resposta maxima nao dcve ser determinada para uso clinico, mas sim para cstudos de investigac;:ao.
Rccentemente. (1987), um indicc globaJ da
e forma da curva dosc-resposta foi introduzido para propostas epidemiol6gicas por O'Connor. 0 indice c refcrido como scndo dose-resposta" ou em dois pontos" e e obtido pelo calculo da inclinar;ao em linha recta entre a origem(% de decli-nio do VEMS p6s-salino) c a resposta a dose final (dose mais elevada ou dose dando mais de 20% de queda no VEMS a inclinayao c obtida dividindo a diferenr;a entre o VEMS p6s-saJina c final, pela dose mais elevada dada, e c expressa em % de queda do VEMS por mol metaeolina ou histamina. Este proce-dimento pennite medir a bronquica quantitativamentc na global, o que podc ser particulannente atrativo em estudos epiderniol6gicos. A utilidade dcste indice ·necessita no entanto de posterior investigac;:ao.

RELEV AN C IA CLINICA
OAS V ARIAS PROVOCACOES

A escoiha do broncoconstritor depende de aspectos patofisiol6gicos metodol6gicos e clinicos. A ·detenni-de hipersusceptibilidade bronquica da infonna-
c;:oes para o diagn6stico particularmente naqueles doentes em que nao e possivel documentar a obstruc;:ao variavel das vias aereas de outra forma. Nao e urn diagn6stico em si, no entanto em termos epidemiol6-

100 Vol. Ill N° I

gicos a combinac;ao de hiperSusceptibilidade bronqui" ca e reccotes sintomas de pieira (no ano anterior) eo "gold-standard" de detiniyao de asma. A hipersusccp-tibilidade bronquica pode ser usada para monitorizar efeiros de tratan1cntos. Assim os broncodilatadores dao protecr;ao aguda aos estimuJos broncoconstritores. Na investigar;ao isto tern sido feito usando metacolina ou histamina, mas na prcitica clinica parece mais relevantc cstudar a sua protecyao a eslimuios ftsicos. Quando se compara os efeitos a Iongo tenno de terapeutica anti-inflamat6ria em varios tipos de parece que alterayees induzidas na posiyao
da curva dose-resposta (diminuic;:lio da sensibilidadc) difcrc entre os estimulos farmacol6gicos e os fisicos. lsto pcnnitc concluir que a eficacia nao pode scr dcterminada porum simples procedimcnto. Por outro lado ainda que scja claro que se podc mooHorizar a terapcutica por da reactividade bron-quica, e pouco clara a superioridade de urn metodo relativamcntc a outro. Pode ser postulado assim que a reactividade podc scr urn guia da terapeutica da asma. Contudo e nccessario examioar ainda se o ajustar a terapeutica da asma com o grau de hiperreactividade traz melhor progn6stico da doenc;:a que as actuais recomcndar;oes do consenso intcmacional que se baseia unicamcmc em sintomas c func,;ao pulmonar. lsto leva as scguintes rccomendac;:oes na pratica clinica:
Histamina e mctacolina sao, na
farmacol6gica os agentes de primeira escolha no diagn6stico e follow-up de doentes com asma. A principal e cxcluir asma quando a espirome-
tria e nom1al. Os testes fisicos dao dos mecanismos indirectos de obstruc;:ao e os resultados obtidos com estes podem estar mais rclacionados com indices de doens;a clinica que os obtidos com os testes fannacol6gicos. Relativamcnte ao diagn6stico diferen-cial entre Asma e DPOC, os aerossois nao isot6nicos, nao levam a uma distin9li0 clara entre estas duas entidades. No entanto uma resposta positiva a hiper-ventilas:ao isocapnica ou exercicio parece ser mais consistcnte como diagn6stico de asma.
com alergeneos e sensibilizantes

Janctro/Fevereiro 1997

FlSlOPATOLOGlA RESPlRAT6RJA- DA BlOPATOLOGlA A EXPLORACAO FUNCIONAL

ocupacionais devem ser considerados unicamente na perspectiva investigaci.onaJ. Alergeneos podem ter indicas:ao unicamente nos casos em que a imunotera-pia esta seriamente indicada. Embora a ocupacional seja o gold standard do diagn6stico de asma ocupacionaJ s6 esta indicada nos casos em que o diagn6stico e inconclusivo baseado na hist6ria. DEMJ e da reactividade fannaco16gica.

BffiLIOGRAFIA

I. BATES. DAVID B. Respiratory Function in Disease, cd 3. Saunders.l989.

2. ALBERT Ml LLER. Pulmonary Function Tests. G & Stratton. 1987.
3. NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD lNSTITUTE. Global Strategy For Asthma Management And Prevention. NHLBJIWHO Workshop Report. January 1995.
4. PJ STERK. Airway Responsiveness. Oficial Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J,l993, 6, Suppl.l6, 53-83.
5. OW COCKCROF-T, PAU L O'BYRNE. Mechanisms of Airway Hypcrresponsiveness. Weiss Stein. Uronchial Asthma. 3. Ed. Little Brown. 32-42.
6. SL SPECTOR. Bronchial Provoc. Tests - Weiss Stein. Bronchial Asthma, 3. Ed. Little Brown. 501-5 16.
7. OW COCK CROFT, ecol. Unimodal Distribution of Bronchi-al Responsiveness to Inhaled Histamine in a Random Human population, Chest: 1983: 83-5, 741 -754.
8. PJ STERK, EH BELL. Bronchial Hyperresponsiveness: the need for a diistinction berween hypersensitivity and excessive airway narrowing. Eur Resp J. l 2: 267-274.

Janeiro/Fevereiro 1997

A na e importante e variada

ja que a HB e urn meio nao invasivo indicativo de varios mecanismos patol6gicos na parede das vias aereas. A contribuir;ao desses mecanismos pode ser investigada usando varios estimulos broncoconstrito-res associ ados ou nao com antagonistas especi fi cos ou inibidores das vias aercas que lcvam a bronquica.

9. PJ STERK, EH BELL. The shape of the dose-response curve to inhaled bronchoconstrictor agents in asthma and COPD. Am. Rev Rcspir Dis.J99 1;143: 1433-1437.
I 0. EH BELL. c col. The protccti v effect of a beta2 agonist against excessive narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and obstrutive lung disease. Thorax 1991: 46: 9-14.
II. A JAMES. e col. Maximal Airway Narrowing in a General Population. Am Rev Rcspir Dis 1992; 146: 895-899.
12. JK PEAT, e col. Relation of dose-response slope to rcspira-wry symptoms in a population of Australian schoolchildren. Am Rev Rcspir Dis 1991;144: 663-667.
13. G O'CONNOR, e col. Analysis of dose-response curves to methacholine. Am Rev Respir Dis 1987: 136:1 41 2-1417.
14. MJ ABRAMSON, e col. Analysis of bronchial reactivity in epidemiological studies. Thorax 1990: 45: 924-929.
15. LK JOSEPHS e col. Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. A longitudi-nal study. Am Rev Respir Dis 1989;140: 350-357.

Vol. Ill N° I 101