

**CURSO INTERACTIVO**

# Asma brônquica

**COORDENADOR**

J. Agostinho Marques

**EDITOR**

Renato Sotto-Mayor

**PROGRAMA DO CURSO (1997)**

- I. INTRODUÇÃO (Janeiro/Fevereiro)  
J. Agostinho Marques
- II. EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA (Janeiro/Fevereiro)  
José Alves
- III. CLÍNICA (Março/Abril)  
Fernando Barata
- IV. DIAGNÓSTICO (Maio/Junho)  
Alice Pego
- V. TERAPÊUTICA NO AMBULATÓRIO (Julho/Agosto)  
Maria João Valente
- VI. TERAPÊUTICA NA URGÊNCIA (Setembro/Outubro)  
João Valença
- VII. EDUCAÇÃO DO DOENTE ASMÁTICO (Novembro/Dezembro)  
Alda Manique

**NOTA:** A acompanhar cada capítulo publicar-se-á um teste de auto-avaliação dirigido a médicos da Carreira de Clínica Geral. Cada questão admite 5 hipóteses, devendo indicar-se as verdadeiras (v) ou falsas (f) no local próprio. O Colega poderá enviar uma cópia do teste, com as respectivas respostas e o seu nome, morada, local de trabalho e telefone para a Sede da Sociedade Portuguesa de Pneumologia (Apartado 1147 - 1053 Lisboa Codex), ao cuidado do Editor do Curso.

No final do Curso, que incluirá no total 6 testes, serão sorteadas, dentro dos Colegas mais bem classificados, 2 inscrições, respectivo transporte e alojamento para o Congresso Anual da *American Thoracic Society* (1998) e da *European Respiratory Society* (1998), e ainda um espirómetro portátil, por oferta da GlaxoWellcome.

## IV. DIAGNÓSTICO DA ASMA BRÔNQUICA

ALICE PEGO\*

### INTRODUÇÃO

A asma brônquica é caracterizada por episódios de

\* Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.  
Serviço de Pneumologia dos H.U.C. (Dir: Prof. Dr. Luis Oliveira)

Recebido para publicação: 97.04.30

dispneia sibilante dependente de broncoconstrição reversível das vias aéreas. Fisiopatologicamente, existe uma hiperreactividade brônquica e histologicamente, uma inflamação da mucosa das vias aéreas, lesão epitelial, infiltração de células inflamatórias e ainda

hipertrofia do músculo liso brônquico. Apesar dos esforços nunca foi possível estabelecer uma definição precisa nem critérios de diagnóstico bem definidos. Este facto resulta, principalmente, da grande variedade de agentes etiológicos, da diversidade de manifestações clínicas e dos diferentes graus de gravidade de que esta síndrome se reveste. Assim recorde-se diferentes definições e recentes propostas por grupos de trabalho internacionalmente reconhecidos: definição proposta pelo *Comprehensive Research Group A*: "Asma é uma doença caracterizada por um aumento da reactividade brônquica e manifesta-se por dispneia recorrente devido a uma obstrução generalizada das vias aéreas. A severidade da obstrução das vias aéreas reverte espontaneamente ou com tratamento. Aqueles que apresentarem sintomas semelhantes, mas devidos a uma doença pulmonar ou cardiovascular são excluídos".

Definição proposta no *International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma*: "Asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas em que muitas células desempenham um importante papel, como os mastócitos e os eosinófilos. Em indivíduos susceptíveis essa inflamação provoca sintomas que estão geralmente associados a uma obstrução generalizada, mas variável, das vias aéreas que é em geral reversível quer espontaneamente quer sob a acção da terapêutica. A inflamação das vias aéreas causa um aumento da reactividade brônquica a uma variedade de estímulos".

Definição proposta pelo *Guideline Committee*: "Asma brônquica é uma doença das vias aéreas, caracterizada por uma obstrução variável ou generalizada e por uma inflamação crónica. A obstrução das vias aéreas, varia desde moderada a um grau severo e fatal e, é reversível quer espontaneamente quer com tratamento. A inflamação das vias aéreas é associada com a infiltração de muitas células incluindo mastócitos, eosinófilos e linfócitos T, lesivos para o epitélio brônquico e com um aumento da reactividade brônquica a uma variedade de estímulos".

A asma é facilmente diagnosticada em doentes que manifestam exacerbações típicas. De qualquer modo, pode ser extremamente difícil diferenciar casos em

completa remissão e os acompanhados de outras doenças obstrutivas crónicas.

## CLÍNICA

O diagnóstico clínico da asma brônquica pode ser sugerido por sibilância, dispneia, aperto torácico e tosse marcada sobretudo de noite e nas primeiras horas da manhã. A história de acessos recorrentes desencadeados por exposição a alérgenos, cheiros intensos, exercício, ar frio ou por infecções virais é muito sugestiva. Outro aspecto importante é a reversibilidade completa das manifestações de forma espontânea ou em resposta à terapêutica broncodilatadora. Igualmente relevante para o diagnóstico são as variações sazonais e ainda a história familiar de asma ou de doenças alérgicas.

Na anamnese interessa pesquisar a existência simultânea de sintomas associados como rinosinuíte, conjuntivites, alergias cutâneas e digestivas, que sugerem fortemente uma situação de atopia.

O exame objectivo pode ser completamente normal se o doente se encontra em intercrise. Nas crises a obstrução brônquica revela-se por dificuldade de expulsão de ar no tempo expiratório, surgindo à auscultação a típica sibilância e prolongamento do tempo expiratório, associado ou não a outros ruídos adventícios, como os roncos, que se relacionam com obstrução dos brônquios de maior calibre.

A combinação de retenção de ar e obstrução ao fluxo aéreo aumenta o trabalho respiratório, de que resultam os sinais clínicos de dispneia, sibilância e hiperinsuflação.

Os ruídos brônquicos podem desaparecer no decurso das crises severas e muito severas, mas nestes casos surgem habitualmente outros sinais de gravidade tais como, tiragem, distensão torácica, dificuldade em falar, taquicardia, sonolência e mesmo cianose.

Nem sempre os asmáticos, particularmente com doença arrastada, têm a percepção clara da gravidade da sua situação e este facto pode escapar também ao médico ao efectuar uma abordagem clínica menos cuidada.

## FUNÇÃO RESPIRATÓRIA

A exploração da função respiratória fornece uma informação directa sobre a medida do fluxo aéreo e a sua variabilidade, e uma avaliação indirecta da hiperreactividade brônquica. Em situações basais pode proceder-se à medida do volume expiratório máximo por segundo (VEMS), e conjugar essa informação com os valores da capacidade pulmonar total (CPT) e com a medida do débito expiratório máximo instantâneo (DEMI).

Estas determinações relacionam-se directamente com as dimensões do calibre das vias respiratórias e com as propriedades elásticas do tecido pulmonar envolvente (alvéolos). A medida do VEMS e da CPT são obtidos com uma manobra de inspiração seguida de expiração forçada e com a ajuda de um espirómetro. Este método é reprodutível, mas depende do esforço e exige a colaboração do doente. Valores de VEMS abaixo de 1000 ml tornam-se menos fiáveis. A relação entre VEMS e a capacidade vital (CV) constitui uma relação importante para avaliar a limitação ao fluxo aéreo. Valores inferiores a 75%-80% revelam a existência de patologia obstrutiva brônquica.

A espirometria ao contrário da medição do DEMI é sobretudo útil para avaliar pacientes cuja função respiratória é muito comprometida, uma vez que os valores do DEMI podem estar relativamente bem em indivíduos com valores de VEMS muito baixos.

Uma inovação importante na Asma é a determinação do DEMI com debitómetros portáteis. A medida do débito expiratório máximo instantâneo efectuada com recurso a aparelhos simples e portáteis (*Peak Flow Meter*) é facilmente executada pelo doente asmático no seu domicílio e/ou no local de trabalho. Com todas as limitações que lhe são imputadas, particularmente porque constituem medidas grosseiras e totalmente dependentes da agilidade do doente para as determinar, constitui um meio prático de monitorização do doente no seu ambiente doméstico e profissional para além do momento em que é observado pelo médico. A análise do registo de DEMI quando bem efectuada e com regularidade permite avaliar a variabilidade da obstru-

ção brônquica espontânea e a resposta ao broncodilatador. Este dado, pode fornecer informações extremamente valiosas relativamente a posteriores opções terapêuticas.

O DEMI pode baixar antes de ocorrer sibilância, embora estejam descritas situações em que as manifestações clínicas podem antecipar o declínio da função respiratória. Consideram-se situações mais graves, aquelas em que existam variações diurnas superiores a 20% e determinações sempre abaixo do máximo previsto para o doente. Quando a adesão é grande constitui um precioso auxiliar para auto-regulação do esquema terapêutico recomendado pelo médico, não se constituindo de forma alguma, como uma alternativa aos outros métodos de estudo da Função Respiratória essenciais para o diagnóstico de asma.

Outra alteração possível é o aumento do volume de ar mobilizável no espaço alveolar (volume residual) que contribui para uma menor concentração de oxigénio a transferir para a rede vascular peri-alveolar.

A gasometria arterial constitui um auxiliar precioso em situações de asma grave até pelo seu valor no diagnóstico diferencial com outras situações de insuficiência respiratória por broncopatia obstrutiva. Muito sucintamente pode afirmar-se que o doente asmático em intercrise apresenta valores de  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$  e  $\text{Sat O}_2$  normais, descendo os valores de  $\text{PaO}_2$  em crises ligeiras a moderadas. A retenção de  $\text{CO}_2$  está sempre associada a crises de asma brônquica de grande gravidade.

Os estudos de broncomotricidade (broncodilatação e/ou broncoconstrição induzida) constituem excelentes indicadores de hiperreactividade brônquica e o diagnóstico de asma brônquica constitui talvez a sua principal indicação clínica. Os estudos farmacodinâmicos broncodilatadores recorrem a substâncias simpaticomiméticas ou anticolinérgicas.

Na prova de broncoconstrição, quase sempre por via inalatória, são utilizadas substâncias farmacológicas ou alergénios. Nas provas de provocação inespecíficas recorre-se a agentes farmacológicos como a metacolina, acetilcolina e histamina ou, mais raramente, a prostaglandinas. Estas têm particular indicação em doentes em intercrise e que apresentam episódios

recorrentes de tosse espasmódica de origem não orgânica.

Os agentes físicos como a hiperventilação, a inalação de água destilada, o exercício, ou a inalação de ar frio, são outros métodos de avaliação da hiperreatividade brônquica, os últimos dos quais particularmente importantes quando existe a suspeita de que agentes deste tipo possam estar na origem de exacerbações mais significativas.

Nas provas específicas de broncoconstrição são, habitualmente, utilizados produtos químicos relacionados com o ambiente profissional do doente e, em algumas situações mais raras, também, aeroalergénios comuns como ácaros do pó doméstico ou pólenes de gramineas. Têm indicação formal em situações onde existe discrepância entre a história clínica e a determinação de IgE específica.

Apesar de todas as críticas, que possam ser feitas por não ser possível recriar com fidelidade as condições existentes no local de trabalho, os testes de provocação com alergénios ocupacionais continuam a ser alvo de um aperfeiçoamento metodológico continuado, tendo em vista a obtenção de um diagnóstico preciso da asma ocupacional.

#### METODOLOGIA DIAGNÓSTICA

Face ao conhecimento existente nesta área, o Quadro anexo sugerido pelo comité para a definição, tratamento e controlo da Sociedade Japonesa de Alergologia, tem o mérito de fornecer regras gerais para um diagnóstico muitas vezes sujeito a controvérsia.

Com base neste Quadro se os critérios 1,2 e 5 estão presentes o diagnóstico de asma é fortemente provável. Se, em remissão, os valores de VEMS e DEMI são >80% e a reversibilidade espontânea ou após medicação não é significativa, então para o diagnóstico são importantes os critérios 1 e 5 e, ainda, o critério 3. Na ausência do critério 1 o diagnóstico não pode ser feito. O critério 6 é indicativo de cronicidade na asma. O critério 4 refere-se à asma atópica, por isso mesmo, por mecanismo mediado por IgE.

#### QUADRO I

Critérios diagnósticos para asma

1. Dispneia espasmódica, pieira e tosse (especialmente de noite e de manhã cedo), início com períodos intercríticos assintomáticos
2. Obstrução reversível das vias aéreas evidenciada por mudança no VEMS e DEMI, reversível espontaneamente e após tratamento
3. Hipersensibilidade das vias aéreas (evidenciada por aumento na resposta das vias aéreas à acetilcolina, metacolina e histamina)
4. Predisposição atópica (diagnóstico da asma atópica) evidenciada pela presença de anticorpos IgE para os alergénios ambientais
5. Os sintomas acima mencionados não serem devidos a doença pulmonar orgânica ou cardiovascular
6. Presença de inflamação nas vias aéreas evidenciada por aumento dos eosinófilos e corpos de Creola na expectoração

#### ATOPIA

No diagnóstico do doente asmático é imperativo avaliar a existência de sensibilização alérgica, particularmente, pelo impacto que confere a orientação terapêutica desse doente. É fundamental demonstrar a produção de anticorpos IgE para alergénios do meio e definir a sua relação com o desencadear dos sintomas. A determinação da IgE sérica total pode apoiar o diagnóstico de asma alérgica, particularmente, quando os valores desta imunoglobulina estão significativamente elevados. Interessa contudo referir outras situações que determinam aumentos de IgE e que devem estar presentes aquando do diagnóstico. As parasitoses, particularmente as que apresentam um ciclo extra-intestinal, aspergilose broncopulmonar alérgica, infecções fúngicas em geral, neoplasias, doenças autoimunes e ingestão crónica de fármacos são situações que causam elevação crónica de IgE.

A determinação de IgE específica é mais útil no diagnóstico etiológico e pode efectuar-se utilizando provas *in vivo* e *in vitro*.

Os testes cutâneos de alergia para o diagnóstico de hipersensibilidade imediata constituem um método sensível, rápido e económico de comprovada sensibilização alérgica. Exigem sempre a realização em pele sã

e o recurso a extratos bem estandarizados e a uma cuidadosa interpretação face às reacções observadas para os controlos positivo e negativo. Em casos raros, podem desencadear reacções sistémicas adversas.

A pesquisa de IgE específica no soro por RAST não apresenta os riscos referidos para os testes *in vivo* nem as contra-indicações referidas para estes testes. Os resultados são, habitualmente, expressos em classes que indicam a ausência (classe 0) ou presença significativa e crescente de IgE específica para o alérgeno em causa.

É considerado um método com boa especificidade mas, menos sensível e mais dispendioso, particularmente, quando se suspeita de sensibilizações múltiplas. Com um princípio semelhante ao do RAST, mas utilizando em simultâneo múltiplos alérgenos em fase sólida existem métodos como por exemplo o Phadiatop® que permitem afirmar se o doente apresenta ou não IgE específica no soro para esse grupo de alérgenos testados. Neste método a resposta é apenas qualitativa, isto é positiva ou negativa e os dados até agora disponíveis atribuem-lhe uma especificidade e sensibilidade suficiente para se constituir como um método inicial de diagnóstico face à suspeita de sensibilização para aeroalérgenos comuns. São habitualmente excluídos por este método alérgenos menos comuns com que o doente pode contactar no seu habitat.

#### OUTROS EXAMES COMPLEMENTARES

Outros exames não indispensáveis ao diagnóstico de asma brônquica, são contudo preciosos auxiliares. Com maior ou menor importância, na sua caracterização e diagnóstico diferencial.

A telerradiografia torácica pode ser completamente normal em intercrise ou em situação de crise apresentar sinais de hiperinsuflação com rectificação das hemicúpulas diafragmáticas, rarefacção da vascularização periférica e alargamento dos espaços intercostais. Podem ainda apresentar em situações de asma crónica de longa evolução, reforço da trama broncovascular, particularmente, por espessamento das paredes brôn-

quicas. Estas alterações podem ser naturalmente observadas com melhor definição em tomografia axial computadorizada torácica de alta resolução quando a imagiologia convencional o justificar.

O hemograma pode apresentar um valor elevado de hemoglobina, sempre que ocorre evolução para insuficiência respiratória crónica. No leucograma, a neutrofilia (decorrente de infecções bacterianas) ou a eosinofilia (importante em patologia alérgica, vasculites e reacções de hipersensibilidade fúngica) são acontecimentos relativamente frequentes.

Uma avaliação do estado geral do doente com exames auxiliares de diagnóstico dirigidos para o estudo da função hepática, renal e cardíaca com um electrocardiograma e, se necessário, um ecocardiograma permitem enquadrar o quadro clínico brônquico numa situação mais ampla caso esta esteja presente.

O exame bacteriológico de expectoração também deve fazer parte da avaliação destes doentes.

Em algumas situações pode estar indicado o doseamento de IgA cuja deficiência se associada à atopia determina situações de maior gravidade. Também uma deficiência de  $\alpha_1$  antitripsina pode determinar doença obstrutiva das vias aéreas com início precoce e, por isso, deve-se proceder à sua determinação particularmente em situações de asma grave. O doseamento da ECP (proteína eosinofílica cationica) constitui um dado que, complementando o diagnóstico de asma, fornece, fundamentalmente, informações sobre a sua gravidade e a intensidade do processo inflamatório subjacente no momento da determinação.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Relativamente ao diagnóstico diferencial da asma brônquica, os problemas colocam-se sobretudo nas idades extremas da vida. No que se refere às crianças sibilantes surgem como situações mais importantes: aspiração de corpo estranho, anomalias congénitas da árvore traqueobrônquica, adenomegalias, bronquiólites víricas, fibrose quística, displasia broncopulmonar, imunodeficiências e doenças cardíacas.

No adulto, colocam-se como principais diagnósticos diferenciais, particularmente em idades mais avançadas a bronquite crónica e/ou enfisema, onde a fronteira com a asma de longa evolução e com incompleta reversibilidade aos broncodilatadores inalados se torna por vezes quase imperceptível.

A existência de bronquiectasias, a tromboembolia pulmonar, a pneumonia eosinofílica, a disfunção da laringe com obstrução mecânica e, finalmente a insuficiência cardíaca esquerda, constituem situações clínicas que devem ser obrigatoriamente equacionadas no diagnóstico diferencial de asma brônquica.

## BIBLIOGRAFIA

1. AJA ROBALO CORDEIRO. Síndrome Asmática. *Pneumologia Fundamental*. pp283-315.
2. ABRAMSON MJ, et al. Evaluation of a new asthma questionnaire. *J Asthma* 1991; 28: 129-139.
3. ADACHI M, MITA T. Exercise-induced asthma. In: Kano S, et al. eds. *Saishin Internal Medicine*. Vol. 23, Tokyo. Nakagawa Shoten. 1992. 268-91.
4. AGO S. Allergy and psychosomatic medicine. In: Miyamoto S, ed. *Clinical allergy*. 1992. 146-53.
5. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Committee on Diagnostic Standards for Non-Tuberculous Respiratory Diseases. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762-8.
6. ARAUJO, A. TELES. Asma Ocupacional. In *Pneumologia na Prática Clínica*. M. Freitas e Costa (edit) Vol 2, pp 233-66.
7. BERNSTEIN DI, COHN JR. Guidelines for the diagnosis and evaluation of occupational immunologic lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 791-793.
8. BOUSQUET J, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-1039.
9. BRANCO M. Epitélio Brônquico e Broncomotricidade. Monografia do Curso teórico-prático "Imuno-Alergologia em Pneumologia". Clínica de Doenças Pulmonares, FML, Lisboa, 1991, pp3 8-46.
10. BUGALHO DE ALMEIDA A. Alergia, Imunologia Celular e Inflamação. In Bugalho de Almeida A, Freitas e Costa M. (edit). *Imunopatologia da Obstrução das Vias Aéreas*, Lisboa, 1992, pp29-3 8.
11. BUGALHO DE ALMEIDA A. Mediadores da Inflamação e Obstrução das Vias Aéreas. In Bugalho de Almeida A, Freitas e Costa M (edit). *Imunopatologia da Broncoconstrição*, Lisboa, 1990, pp41-56.
12. BURNEY PGJ, et al. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the bronchial symptoms questionnaire (1984) of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 165-173.
13. BURROWS B, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-277.
14. COCKCROFT DW, et al. Determinants of allergen-induced asthma: dose of allergen, circulating IgE antibody concentration, and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1053-1058.
15. COCKCROFT DW. Nonallergic airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 111.
16. CROMPTON GK, GRANT IW, BLOOMFIELD P. Edinburgh emergency asthma admission service: report on 10 years' experience. *BMJ* 1979; 2: 1199-201.
17. DARIOLIE, PERRET C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 385-7.
18. DOW L, COGGON D, HOLGATE ST. Respiratory symptoms as predictors of airways lability in an elderly population. *Respir Med* 1992; 86: 27-32.
19. DOW L, et al. The interaction between immunoglobulin E and smoking in airflow obstruction in the elderly. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 402-407.
20. FREITAS E COSTA, M. Conceito de Asma Ocupacional. *Pathos*, Novembro 1991, 84: pp11-14.
21. GONÇALVES, J. ROSAL. Clínica e Metodologia Diagnóstica das Asmas Brônquicas, in *Pathos*, nº 78, 1991.
22. GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF BRONCHIAL ASTHMA. Committee on the Definition, Treatment, and Management of Bronchial Asthma. Japanese Society of Allergology. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Supplement nº 27, vol. 50: 1995.
23. HARDING SM, FREEDMAN S. A comparison of oral and inhaled steroids in patients with chronic airways obstruction: features determining response. *Thorax* 1978; 33: 214-218.
24. HARGREAVE FE, DOLOVICH J, NEWHOUSE MT. The assessment and treatment of asthma: a conference report. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 1098-111.

25. HENDELES L, WEINBERGER M. Theophylline a "state-of-art" review. *Pharmacotherapy* 1983; 3: 2-44.
26. INTERNATIONAL ASTHMA MANAGEMENT PROJECT (NHLBI, NIH): International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (Suppl.): 1-72.
27. INTERNATIONAL ASTHMA MANAGEMENT PROJECT. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, 1992 (Publication n.º 92-3091; NIH). *Eur Respir J* 1992; 5: 601-641.
28. KNAPP PH. Psychosomatic aspects of bronchial asthma: a review. *Psychosomatic Medicine*. Vol. 11. Cherm S, ed. Madison, WI: International University Press, 1988: 505-64.
29. LAITINEN LA, LAITINEN A, HAAHTELA T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a  $\beta_2$ -agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32-42.
30. LAMS, et al. Cellular and protein changes in patients with red cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 44-50.
31. LAMS. Relationship between types of asthmatic reaction, nonspecific bronchial reactivity, and IgE antibodies in patients with red cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 134-39.
32. McFADDEN ER Jr. Clinical physiologic correlates in asthma: postgraduate course. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 1-5.
33. MIYAMOTO T, et al. Report of Reassessment Committee for Guidelines for the assessment of severity of bronchial asthma. *Allergy* 1994; 43: 71-80.
34. MOTOJIMA S, AKUTSU I, FUKUDA T, et al. Clinical significance of measuring levels of sputum and serum ECP and serum IL-5 in bronchial asthma. *Allergy* 1993; 48: 98-106.
35. MURANAKA M, NAKAJIMA K, SUZUKI S. Bronchial responsiveness to acetylcholine in patients with bronchial asthma after long-term treatment with gold salt. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 350-6.
36. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. USA International Asthma Management Project. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (Suppl).
37. NOWAK RM, TOMLANOVICH MC, SARKAR DD, KVALE PA, ANDERSON JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma: predicting patient outcomes. *JAMA* 1983; 249: 2043-6.
38. O'DRISCOLL BR, TAYLOR RJ, HORSLEY MG, CHAMBERS DK, BERNSTEIN A. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; I: 1418-20.
39. QUACKENBOSS JJ, LEBOWITZ MD, KRZYŻANOWSKI M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 323-330.
40. REED S, DIGGLE S, CUSHLEY MJ, SLEET RA, TATTERSFIELD AE. Assessment and management of asthma in an accident and emergency department. *Thorax* 1985; 40: 897-902.
41. SCHEFFER AL (Chairman). International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 39-52.
42. SEARS MR, REA HH. Patients at risk for dying of asthma. New Zealand experience. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 477-81.
43. SEARS MR, TAYLOR DB, PRINT CG, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-96.
44. SHEFFER AL, et al. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 425-534.
45. SLAVIN RG, CANNON RE, et al. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 250-7.
46. SLAVIN RG. Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. *Ann Allergy* 1982; 49: 76-80.
47. SLY PD, et al. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *Br Med J* 1994; 308: 572-574.
48. STICK SM, et al. Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1012-1015.
49. TAKISHIMA T, et al. Direct writing recorder of the dose response curves of the airway to methacholine. *Chest* 1981; 61: 600-6.
50. TAYLOR DR, SEARS MR, HERBISON GP, et al. Regular inhaled  $\beta_2$ -agonist in asthma: effects on exacerbations and lung function. *Thorax* 1993; 48: 134-8.
51. TURNER-WARWICCK M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 73-86.