

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.

## V. TRATAMENTO AMBULATÓRIO DA ASMA CRÓNICA

MARIA JOÃO VALENTE

O conceito actual de Asma Brônquica assenta no processo inflamatório patológico subjacente e na forma como interfere na função das vias aéreas.

O reconhecimento que a Asma, qualquer que seja a sua gravidade é uma doença inflamatória, trouxe mudanças significativas, no diagnóstico, tratamento e prognóstico da doença.

Nos últimos anos e após reuniões, em que vários

Recebido para publicação: 97.07.04

especialistas mundiais discutiram o problema, têm vindo a surgir normas para o diagnóstico e tratamento da Asma. (1,2) Constataram-se algumas modificações ao longo dos anos, quer na definição de gravidade, quer nalguns aspectos terapêuticos, mas basicamente podem servir de forma global para o estabelecimento do tratamento.

Todas elas têm objectivos comuns e fundamentais:

Eliminar os sintomas, tornando a função pulmonar tão próxima do normal quanto possível, com um mínimo de efeitos acessórios, quaisquer que sejam os fármacos utilizados.

Sendo a Asma uma doença inflamatória, podemos aceitar como norma fundamental e obrigatória que o tratamento farmacológico se baseia em fármacos que contrariem este processo, mais do que naqueles que se limitam a aliviar a sintomatologia clínica.

O melhor tratamento de qualquer doença é a sua prevenção. No caso particular da Asma, muito há a fazer no que concerne quer à **Prevenção Primária** evitando o aparecimento da doença, quer principalmente à **Prevenção Secundária**, isto é, evitar as exacerbações quando a doença já está estabelecida.

Em relação à **PREVENÇÃO PRIMÁRIA**, infelizmente ainda não podemos ter uma acção muito eficaz, havendo no entanto determinadas medidas que são fundamentais nos indivíduos potencialmente em risco - História Familiar de Asma, Atopia ou Hiperractividade Brônquica, sexo, raça, baixo peso ao nascer (3,4,5,6).

A congregação destes factores com a exposição ambiental pode ser determinante no eclodir da doença e não tendo possibilidade de intervir na genética, podemos facilmente preconizar determinadas medidas que protejam os indivíduos predispostos:

1. A **Evicção Tabágica** do ambiente é obrigatória pois vários estudos demonstram que o risco de desenvolver asma é muito maior quando há exposição ao fumo do tabaco (7,8,9), não só em crianças, como também em adultos. Igualmente as mulheres que fumam durante a gravidez aumentam o risco de gerarem futuros asmáticos.
2. A **Evicção de Poluentes e Alergenos de Inter-**

**rior**, como os ácaros do pó de casa, os fungos, os animais domésticos, os fumos de aquecimentos e lareiras e os vapores de cozinha, são factores frequentemente incriminados (10,11,12). Assim todas as medidas capazes de diminuir a sua concentração, nomeadamente dos ácaros, como o arejamento da casa e a exposição ao sol, a limpeza frequente e a inexistência de materiais e objectos de decoração que acumulem pó, são obrigatórias nestes casos. Temos ainda ao dispor, uma enorme gama de desumidificadores, extractores de pó, capas de colchões e almofadas, bem como acaricidas de vários tipos, cuja utilização é benéfica se se tratarem de produtos testados e seguramente dignos de crédito.

3. Também os **Poluentes e Alergenos de Exterior** devem ser afastados do ambiente dos indivíduos em risco, que não devem frequentar locais onde existe poluição industrial (13) ou gases e fumos nomeadamente de escapes de automóveis. A sua inalação provoca lesões descamativas do epitélio brônquico (14), que assim fica desprotegido permitindo a entrada de alergenos de todo o tipo, por exemplo os pólenes. Durante a época polínica deve ser evitada a permanência em locais onde a polinização seja intensa.
4. **Múltiplos Agentes Ocupacionais** podem sensibilizar as vias aéreas e causar asma, quer alergenos (proteínas animais e vegetais), quer substâncias químicas orgânicas ou inorgânicas. Apesar da atopia e dos hábitos tabágicos favorecerem nestes casos o desenvolvimento da doença, o seu rastreio prévio tem valor limitado na maior parte das indústrias (15). Assim as medidas correctas passam pelo afastamento imediato e definitivo do indivíduo desse local logo aos primeiros sintomas.
5. Se bem que não exista evidência da relação directa entre as **Infecções Virais** e o aparecimento de Asma, a descamação do epitélio brônquico que provocam, pode ser um dos factores condicionantes do seu aparecimento. De facto,

as infecções virais nas crianças predis põem para Bronquites e Bronquiolites, sabendo-se que 50% delas desenvolvem Asma. Portanto todas as medidas que as possam evitar, como por exemplo o afastamento de infantários ou a vacinação contra o V.S.R. se possível, são de preconizar.

6. Algumas regras básicas devem ser seguidas no que diz respeito à **Nutrição e Dieta**:
  - É consensual que o aleitamento materno é recomendável até o mais tarde possível, estando esta prática relacionada com menor prevalência de atopia.
  - É aconselhada a não ingestão de leite de vaca (16), nem de ovos (17), bem como substâncias potencialmente alergisantes, por exemplo, corantes e conservantes, às crianças em risco.
7. O **Baixo peso ao nascer** (<2,5 Kg) que parece estar relacionado com crescimento fetal desproporcionado pode aumentar o risco de Asma na infância e adolescência (18). Evitar a prematuridade ou outras causas de baixo peso (novamente o tabaco), pelo tratamento correcto de problemas maternos, é uma medida a ter sempre em conta.

Relativamente à **PREVENÇÃO SECUNDÁRIA** nos asmáticos, isto é evitar as exacerbações, a deterioração da função pulmonar ou mesmo a morte, existem duas vertentes a abordar.

### 1 - PREVENÇÃO SECUNDÁRIA NÃO FARMACOLÓGICA

Em que se tenta identificar e evitar os factores de risco desencadeantes das crises (19). Esta identificação é feita basicamente através de uma história detalhada da doença e pelo estudo alergológico.

Em determinadas situações nomeadamente na Asma Ocupacional, há necessidade de efectuar estudos de função respiratória dentro e fora do local de trabalho, ou mesmo testes de provocação específica com alergen os ocupacionais.

Sabe-se que após o indivíduo estar sensibilizado a determinado alergen o, o nível do mesmo, necessário para provocar sintomas é muito baixo (20).

Globalmente esta prevenção secundária sobrepõe-se em vários aspectos à prevenção primária atrás referida, no que respeita, à evicção de alergen os de interior, como os **Ácaros** (21) e a de exterior, como **Pólen s** e **Fungos**.

Uma chamada de atenção para os **Animais Domésticos** - cães, gatos, hamsters, - cujo contacto com asmáticos deve ser desaconselhado, para as baratas que devem ser apropriadamente desinfestadas sem a presença do doente e para os fungos, a evitar com o uso de desumidificadores e ar condicionado, tendo sempre presente, que estes aparelhos podem eles próprios ser contaminadores.

Os cuidados a ter com os **Poluentes de Interior** passam em 1º lugar pela evicção tabágica, sendo também necessário evitar a exposição a óxido nítrico, nitrogénio, formaldeído e monóxido de carbono, pelo que a ventilação no domicílio deve ser adequada, sem lareiras, uso de sprays insecticidas ou outros.

Apesar das **Alterações Climáticas** serem frequentemente incriminadas nas exacerbações da Asma, o seu maior papel prende-se com a criação de condições em que a poluição atmosférica, particularmente o ozono, óxido nítrico e aerossóis se torna mais agressora, devendo os asmáticos ser alertados para evitar essas exposições.

Send o a **Alergia Alimentar** uma causa rara de Asma, mesmo nas crianças, é difícil estabelecer com precisão uma relação directa causa-efeito.

No entanto existindo um nível de suspeição importante deve proceder-se à evicção temporária do alimento em causa e à sua reintrodução progressiva na dieta, ou efectuar um teste de provocação duplamente cego (22).

Quanto aos conservantes, como os sulfitos e aditivos como as tartrazinas, o benzoato e o glutamato monossódico, devem ser evitados sempre que possível.

**Fármacos** como a Aspirina (23) e os AINES (24) entre tantos outros, são proibidos em doentes que referem episódios de asma, urticária ou angioedema após a sua ingestão.

Também os  $\beta$ -bloqueantes quer por via oral, quer sob a forma de colírio oftálmico, sendo broncoespásticos, não devem ser prescritos a asmáticos (25).

Outros desencadeantes de crises de Asma como o **Exercício Físico, Ar Frio e Emoções**, fazendo parte integrante de uma vida normal, não podem ser evitados, devendo o controle correcto e eficaz de Asma impedir o aparecimento dessas crises.

## 2 – TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

### a) – Asma Intermitente

**Ligeira** – Se a prevenção secundária não farmacológica for suficiente para o controle da situação clínica, isto é, se o doente apresentar sintomas intermitentes raros (menos que uma vez por semana) que cedem facilmente a um  $\beta_2$  agonista de acção curta, se estiver assintomático nas intercrises, sem asma nocturna e sem restrições na sua vida quotidiana (26), não será necessário recorrer a outro tipo de medicação.

Estes asmáticos apresentam valores funcionais de VEMS e DEMI normais, e a variabilidade circadiana do DEMI é inferior a 20% (27).

Se estes indivíduos apresentarem Asma de Exercício, deverão efectuar uma inalação de  $\beta_2$  agonista de curta duração ou duas inalações de CGDS antes do mesmo.

Similarmente, a exposição a um alérgeno não evitável deve ser antecedida pelas mesmas medidas.

**Grave** – Excepção a estas asma intermitentes, são as formas extremamente lábeis, em que os episódios de dispneia são infrequentes, mas de tal gravidade, traduzindo uma obstrução brônquica tão marcada, que não respondendo facilmente à terapêutica, põem em risco a vida (28).

A variabilidade do DEMI é muito marcada, podendo passar em minutos, do normal para

valores iguais ou inferiores a 100 l/m.

A gravidade de obstrução brônquica é tal, que 20% das mortes por Asma ocorre neste grupo (29,30).

Estes doentes, não sendo uma percentagem muito grande de todos os asmáticos, pela sua gravidade devem chamar a nossa atenção e estar alertados para controlar a asma no domicílio (31). Através de medições seriadas dos níveis de *Peak Flow*, podem prever o aparecimento de crises, evitando-as tanto quanto possível, através de instituição precoce de um curso de corticóides orais e da utilização atempada de  $\beta_2$  agonistas em câmara expansora, ou mesmo por via subcutânea consoante a gravidade da crise.

É fundamental a pesquisa sistemática de qualquer factor desencadeante, de forma a poder evitá-lo. Situações existem em que apesar das crises serem raras, a sua intensidade obriga à instituição de terapêutica permanente com anti-inflamatórios.

### b) – Asma Persistente

A Asma Crónica Persistente (2) para além de todas as formas de prevenção anteriormente enunciadas, exige tratamento farmacológico permanente, que varia consoante o seu grau de gravidade.

Estes doentes apresentam alterações inflamatórias das vias aéreas, que se traduzem clinicamente pela existência de sintomas de Asma, tosse, pieira e dispneia de intensidade e frequência variáveis que pode ir desde bi ou tri-semanal até diária ou contínua, acompanhadas ou não de Asma Nocturna e com maior ou menor grau de interferência na vida quotidiana.

Estes sintomas traduzem-se funcionalmente pela existência de um padrão que pode variar entre o normal nas intercrises, até um grau de obstrução permanente, com valores

de VEMS e DEMI inferiores a 60% do normal.

A variabilidade circadiana do DEMI pode variar entre 20% nas formas ligeiras e mais de 30% nas formas mais graves.

Consoante a sintomatologia e as alterações funcionais observadas, poderemos considerar três graus de gravidade de Asma Persistente, que condicionam variantes terapêuticas:

#### Ligeira - Moderada - Grave

Dado que a inflamação das vias aéreas é o fenómeno patológico determinante na Asma, é obrigatório tratamento permanente com anti-inflamatórios - CGDS, nedocronil sódico (se disponível) ou corticóides de acção tópica em baixas doses (200 a 500 µg/dia) nas formas **Ligeiras** da doença, até doses mais altas (800 a 2000 µg/dia) de corticóides inalados nas formas **Moderadas**.

Nesta situação o tratamento anti-inflamatório necessita frequentemente de ser acompanhado de forma regular por broncodilatadores de acção prolongada:

-  $\beta_2$  agonistas inalados de longa duração ou teofilinas de acção prolongada - principalmente nos casos de Asma Nocturna, ou nas situações em que só a terapêutica anti-inflamatória não controla a sintomatologia.

Por fim o tratamento de **Asma Crónica Grave** em que os doentes apresentam sintomatologia contínua, com asma nocturna frequente e exacerbações incapacitantes quer para o trabalho, quer para a escola e muitas vezes mesmo para o quotidiano.

Nestes casos, a par de corticosteróides inalados em altas doses, que podem ir até 2 000 µg/dia, é necessário utilizar broncodilatadores de acção prolongada, quer  $\beta_2$  agonistas inalados ou orais se o doente for incapaz de aderir à terapêutica, quer teofilinas de longa duração.

É quase sempre necessário o recurso à corticoterapia oral permanente, que se deseja na menor dose possível para controlar a sintomatologia.

Há que tentar excluir a existência de outra patologia como a Aspergilose Bronco-Pulmonar Alérgica, Vasculite de Churg-Strauss ou outra doença sistémica.

Igualmente em presença de uma Asma Grave que responde de forma insatisfatória ao tratamento, deveremos sempre pesquisar factores de agravamento, como a existência de patologia infecciosa concomitante, por exemplo bronquiectasias ou rinosinusites.

Também a presença de refluxo gastro-esofágico, que, se por um lado agrava a Asma, por outro é ele próprio agravado pela medicação anti-asmática nomeadamente as teofilinas, exige pesquisa sistemática.

O aparecimento de Asma na menarca, ou na menopausa bem como o seu agravamento nos períodos pré ou peri-menstrual ou na gravidez, são situações que requerem a nossa particular atenção.

A concomitância de alergia ao ácido-acetilsalicílico, asma e polipose nasal, constitui uma convergência sempre grave e de difícil tratamento na qual por vezes nem a corticoterapia inalada e oral resolve o problema.

Todas estas situações clínicas, necessitam elas próprias de medidas terapêuticas individualizadas e adequadas, no sentido de otimizar tanto quanto possível o tratamento da Asma.

Na Asma Crónica Grave, por vezes, vemo-nos confrontados com uma enorme dificuldade em controlar a doença, o que só é possível utilizando altas doses de corticóides orais. Nesta situação poderemos lançar mão de outro tipo de terapêutica, nomeadamente a imunossupressora, que permite diminuir a dose de corticóides orais.

Todos estes fármacos como o metotrexato (32), a ciclosporina e os sais de ouro (33) entre outros, só devem ser utilizados em situações muito específicas e em centros especializados pois podem ter efeitos secundários mais graves que os corticóides em altas doses.

Em todos os tipos de Asma, desde a Asma Intermitente Ligeira até à Asma Crónica Persistente, a par da medicação atrás referida, que é utilizada para controlar a doença, há sempre que aconselhar os asmáticos a utilizar um  $\beta_2$  agonista de acção curta, para alívio dos sintomas que pontualmente surjam.

Deve no entanto investigar-se sempre a frequência dessa utilização, pois se exagerada pode significar uma deficiente eficácia terapêutica, obrigando à sua intensificação.

### Outros Fármacos:

#### - Anticolinérgicos

- Os utilizados, são o Brometo de Ipratropium e o Brometo de Oxitropium (este não disponível entre nós) em aerossol.
- São broncodilatadores menos potentes que os  $\beta_2$  agonistas e com um início de acção mais tardio.
- Parecem ter uma acção sinérgica com os  $\beta_2$  agonistas de curta duração, potenciando a sua acção nas crises.
- No tratamento a longo prazo, podem ser uma alternativa para os doentes que referem taquicardia e tremor como efeito adverso dos  $\beta_2$  (34).

#### - Anti-Alérgicos

- Ketotifeno – Inibidor de desgranulação dos mastócitos e basófilos quando usado a longo prazo (pelo menos 2 meses) em crianças e adultos jovens parece (35) diminuir a sintomatologia de asma e reduzir a necessidade de outra medicação (36).
- Outros anti-alérgicos – Devem ser utilizados pontualmente, aquando de uma exposição alérgica (nomeadamente na época polínica) e no tratamento de rinite alérgica, que por vezes, precede a Asma, funcionando somente como profilático na Asma Alérgica. Não têm indicação por si mesmos para o tratamento de Asma Crónica.

#### - Antibióticos

- Não têm lugar no tratamento de Asma a não ser nas situações em que existe uma infecção do foro de O.R.L., nomeadamente Rinosinusite ou mesmo na Bronquite, que possa ser implicada na exacerbação dos sintomas.

#### - Antagonistas dos Receptores dos Leucotrienos

- O papel dos leucotrienos na patogénese da

asma é relativamente bem conhecido.

Os leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, e E<sub>4</sub> são mediadores da inflamação, sintetizados na via da 5 - Lipoxigenase a partir de um grande número de células, incluindo eosinófilos, basófilos, macrófagos, mastócitos e neutrófilos.

Tendo uma acção broncoconstritora marcada, 1000 vezes superior à da histamina, a investigação de fármacos que contrariassem esta acção despertou o maior interesse, e a sua síntese abre neste momento novas perspectivas ao tratamento de Asma.

Administrados por via oral, numa dose única ao deitar, têm um início de acção rápido e espera-se que tenham um papel importante no controle da Asma Crónica, quando disponíveis.

### IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

O seu papel no tratamento da asma tem sido matéria de muita controvérsia e mantém-se em permanente investigação (37,38).

Sendo o único tratamento verdadeiramente etiológico das doenças alérgicas, tem uma aplicabilidade reduzida, em virtude de comportar determinados riscos e ser só indicado em situações particulares.

Deve ser prescrito por médicos experientes e especializados, após estudo alergológico minucioso e fundamentalmente em situações nas quais a evicção alérgica não é possível e o controlo da asma não é conseguido com as medidas terapêuticas habituais.

Em virtude do risco que comporta, as injeções devem ser sempre efectuadas pelo médico ou enfermeiro treinado, em local onde existam possibilidades de tratamento imediato de qualquer reacção adversa, que pode ir desde uma simples reacção local até *shock* anafilático.

É fundamental não esquecer que o correcto tratamento de Asma, deverá basear-se no mínimo número e nas menores doses de fármacos necessários para obter um controle eficaz da doença.

Assim, no seguimento de um doente, após obtermos estabilidade clínica com medicação instituída, dever-se-a proceder à diminuição progressiva da carga terapêutica até atingir a dose mínima eficaz, que permita ausência de sintomas e estabilidade de função respiratória.

Na asma, mais do que em qualquer outra doença, a

obtenção de bons resultados terapêuticos, depende da relação médico-doente e da boa adesão deste aos planos terapêuticos.

A educação do asmático, pedra fundamental no atingimento dos nossos propósitos será tratada em próximo capítulo.

## BIBLIOGRAFIA

1. "INTERNATIONAL CONSENSUS REPORT ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA" Eur Respir J 1992; 5:601-641.
2. "Global Strategy for Asthma Management and Prevention - NHLBI/WHO Workshop Report" -1995 National Institutes of Health.
3. OWNBY DR. Environmental factors *versus* genetic determinants of childhood inhalant allergies. J Allergy Clin Immunol 1990; 86:279-87.
4. FRISCHER T, et al. Risk factors for childhood asthma and recurrent wheezy bronchitis. Eur J Pediatr 1993; 152: 771-5.
5. LOCKART A. Données actuelles sur l'hyperreativité bronchique non spécifique. Rev Mal Resp 1989; 6: 501-506.
6. ALVES, J. Epidemiologia e Etiologia de Asma. Revista Portuguesa de Pneumologia 1997, Vol. III, n°1; 107-116.
7. WEITZMAN M, et al. Maternal smoking and childhood asthma. Pediatrics 1990; 85:505-511.
8. WRIGHT AL, et al. Relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illness in infancy. J Pediatr 1991;118:207-214.
9. ARSHAD SH, HIDE DW. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. J Allergy Clin Immunol 1992; 90:235-241.
10. ARRUDA LK, et al. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil. Clin Exp Allergy 1991; 21:433-439.
11. WARNER JA, et al. Influence of exposure to dust mite, cat, pollen, and fungal allergens in the home on primary sensitization in asthma. Pediatr Allergy Immunol 1991; 79-86.
12. LAU S, et al. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. J Allergy Clin Immunol 1989; 84:718-725.
13. KEELEY DJ, NEILL P, GALLIVAN S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. Thorax 1991; 46:549-553.
14. MATSUMURA Y. The effects of ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide on the experimentally induced allergic respiratory disorder in guinea pigs. I. The effect on sensitization with albumin through the airway. Am Rev Respir Dis 1970;102:430-437.
15. BERNSTEIN IL, et al (eds). Asthma in the workplace. New York, Marcel Dekker, 1993.
16. HALKEN S, et al. Effect of an allergy prevention program on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 "high risk" infants. Allergy 1992;47:545-553.
17. ARSHAD SH, et al. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. Lancet 1992; 339:1493-1497.
18. SCHWARTZ J, et al. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. Am Rev Respir Dis 1990;142:555-562.
19. PLATTS-MILLS TA, et al. Reduction of Bronchial Hyperactivity during prolonged allergen avoidance. Lancet 1982; 2:675-678.
20. CHAN-YEUNG M, LAM S. Occupational asthma. Am Rev Respir Dis 1986; 133:686-703.
21. PLATTS-MILLS TAE, de WECK AL. Dust mite allergens and asthma - a worldwide problem. J Allergy Clin Immunol 1989; 83:416-427.
22. ONORATO J, et al. Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. J Allergy Clin Immunol 1986; 78:1139-1146.
23. STEVENSON DD, SIMON RA. Aspirin sensitivity, respiratory and cutaneous manifestations, in Middleton E Jr, et al (eds), Allergy: Principles and Practice. 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1988, ch 66.
24. SZCZEKLIK A, GRYGLEWSKI RJ, CZERNIAWSKA-MYSIK G. Clinical Patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. J Allergy Clin Immunol 1977; 60:276-284.
25. MEEKER DP, WIEDEMANN HP. Drug-induced bronchospasm. Clin Chest Med 1990;11:163-175.
26. ADELROTH E, HARGREAVE FE, and RAMSDALE EH.