



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da hiper-reatividade brônquica inespecífica em crianças com idade inferior a 24 meses

Non specific bronchial hyperreactivity in infants

Lúcia Maria Barbalho Guirau¹, Dirceu Solé², Charles K. Naspitz³

Resumo

Objetivos: Avaliar a presença de hiper-reatividade brônquica (HRB) em “Bebês chiadores” (BC) e Controles normais (C) utilizando o teste de broncoprovocação (TBP) com metacolina (M).

Métodos: Cinquenta e um BC e 20 C, todos menores de 2 anos de idade, acompanhados no Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM, foram submetidos a TBP com M, tendo a ausculta pulmonar como parâmetro de monitoragem para avaliação da CPS (concentração provocadora de sibilo). As concentrações de M inaladas foram: 0,025; 0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0 e 10,0 mg/ml, tendo como veículo O₂ (5 l/min) por máscara facial. A concentração em que houve aparecimento de sibilo à ausculta pulmonar foi denominada de CPS.

Resultados: Não foram observados efeitos colaterais durante os TBP em ambos os grupos, exceto por taquipnéia e taquicardia. A análise comparativa entre os valores da CPS dos BC (2,3 mg/ml) e dos C (9,2 mg/ml), e a frequência de teste positivo (100% X 55%, respectivamente) revelaram valores significativamente distintos entre ambos ($p < 0,05$). Os desencadeamentos entre os BC ocorreram de modo significante a partir da concentração de 2,5 mg/ml, diferente dos C ($p < 0,05$). Considerando a concentração de 5,0 mg/ml, verificamos que 96% dos BC tiveram CPS menor ou igual a esta contra apenas 25% dos C, sendo a mesma considerada como concentração de corte, capaz de separá-los ($p < 0,05$). Considerando a gravidade do quadro inicial, observamos relação significante entre valores mais elevados da CPS e formas mais leves ($p < 0,05$).

Conclusões: A determinação da CPS nos parece método adequado para demonstrar e avaliar o grau de HRB inespecífica em crianças de baixa idade, permitindo a distinção entre portadores de HRB e não portadores. É procedimento de fácil execução, seguro e bem tolerado pelas crianças. Estudos de seguimento são necessários para aclarar o real significado da CPS nesses pacientes.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(1):37-42: asma, hiper-reatividade brônquica, broncoprovocação.

Abstract

Objective: To evaluate the presence of bronchial hyperreactivity (BHR) in Wheezing Babies (WB) and Normal Control Infants (C) employing the methacholine (M) bronchoprovocation test (BPT).

Methods: Fifty-one WB and 20 C, all under two years old and assisted at the Department of Pediatrics of UNIFESP-EPM, were submitted to BPT with M, having pulmonary auscultation as monitoring parameter to evaluate PCW (provocative concentration of M causing wheezing). For all tests, M diluted in saline at increasing concentrations of: 0.025, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, and 10.0 mg/ml was delivered with O₂ (5 l/min) by a face mask. It was inhaled through the mouth and nose during 2 minutes of quiet tidal breathing via nebulizer with 2 ml of solution.

Results: None collateral effects were observed, except for tachypnea and tachycardia. There was statistically significant differences between WB (2.3 mg/ml) PCW value and C (9.2 mg/ml) ($p < 0.05$). At the PCW value of 2.5 mg/ml, 41% of the WB had statistically positive response ($p < 0.05$). This was not observed in the group C, when a positive response only occurred at the concentration of 5 mg/ml (25%). At this concentration we observed a clear cut difference between WB and C ($p < 0.05$). According to the severity, the highest M concentration was observed within the group displaying mild symptoms.

Conclusions: We conclude that BPT utilizing PCW may be a good option for detecting BHR in young children. It is well tolerated by children, easy and safe to perform. Follow-up studies may clarify the real mean of the PCW.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(1):37-42: asthma, bronchial hyperreactivity, bronchoprovocation.

1. Mestre em Pediatria

2. Prof. Adjunto, Doutor e Chefe

3. Prof. Titular Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Depto. de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

* Trabalho apresentado ao curso de Pós-graduação em Pediatria para obtenção do título de Mestre.

Introdução

Durante os dois primeiros anos de vida, várias doenças pulmonares ou não, podem exteriorizar-se clinicamente por quadro de sibilância. Crianças com até dois anos de vida, que apresentam quadro de sibilância contínua, há

pelo menos um mês, ou no mínimo 3 episódios recorrentes de chiado nos últimos meses são denominados de “Bebês Chiadores” (BC)¹⁻⁴. Várias podem ser as causas de sibilância nesta faixa etária, sendo a asma brônquica muito comum^{1,3,4}.

A asma é uma doença inflamatória das vias aéreas e a hiper-reatividade brônquica (HRB) é uma das suas principais características⁵. Sua gênese é complexa, tem origem possivelmente genética, sofre influências de diversos fatores inclusive infecciosos e ambientais entre outros⁶⁻⁸. Apesar de modo não unânime, alguns estudos têm correlacionado a HRB à gravidade da asma^{9,10}.

Em formas atípicas, os testes de broncoprovocação (TBP) têm permitido avaliar a HRB e diagnosticar asma em cerca de 70% dos casos. Por utilizar a medida do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) como parâmetro de avaliação, estes ficam limitados a crianças capazes de executar corretamente as avaliações espirométricas. Crianças pequenas, geralmente abaixo dos 6 anos de idade, não são capazes de realizar manobras de expiração forçada, necessárias para produzir resultados corretos e reprodutíveis à espirometria. Desse modo, os TBP, que necessitam de cooperação ativa para as manobras de expiração forçada, não podem ser utilizados em crianças pequenas e lactentes.

Até recentemente, nenhum teste para identificar a presença de HRB podia ser realizado nesta grande população de pacientes. O desenvolvimento de técnicas e equipamentos capazes de avaliar a função pulmonar em lactentes permitiu a aplicação dos TBP inespecíficos nestes e em crianças menores¹¹⁻¹⁴. Várias técnicas têm sido empregadas: a técnica da interrupção ou “*interrupter technique*”¹⁵, a de compressão ou “*squeeze technique*”^{16,17}, a medida da pressão transcutânea de oxigênio^{17,18}, ausculta traqueal ou pulmonar de sibilância, entre outras^{11,19-21}.

Um método simples foi descrito por Avital *et al.*¹¹ ao acompanharem o TBP com metacolina por ausculta traqueal. Soluções de metacolina eram inaladas de modo sucessivo, até o aparecimento de sibilos auscultados por estetoscópio colocado na traquéia. A concentração em que isto ocorreu foi denominada de concentração capaz de induzir o aparecimento de sibilância (CPS). Em crianças maiores, Noviski *et al.*¹³ observaram correlação positiva entre os valores da CPS e do PC₂₀ de metacolina assim como com a gravidade da asma. Esse método é fácil de ser realizado e não necessita de equipamentos sofisticados, o que o torna muito prático. Em nosso meio, Mallozi *et al.*¹⁹ adaptaram esse teste e utilizaram a ausculta pulmonar como parâmetro de monitoragem para avaliação da CPS e reduziram o número de concentrações a serem inaladas.

Com o intuito de avaliarmos a presença de HRB em BC e Controles normais (C), submetemo-los a TBP com metacolina para determinação da CPS e avaliamos a sua relação com a gravidade do quadro clínico dos BC ao momento da avaliação.

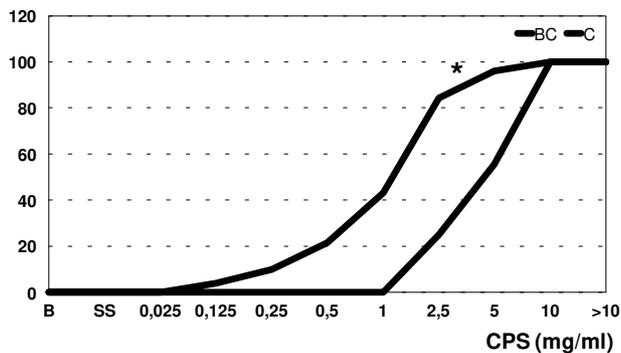
Casuística e Método

As crianças que participaram do estudo foram submetidas a protocolo extenso de investigação, com o intuito de obtermos o diagnóstico etiológico dos BC, além de selecionarmos as crianças C. Apenas os BC, com diagnóstico provável de asma, foram submetidos ao TBP. Participaram do estudo 51 BC (34 do sexo masculino), com idades variando entre 4 e 24 meses. Estes eram regularmente matriculados no Setor de Alergia da Disciplina de Alergia, Imunologia clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM por sibilância recorrente. Foram submetidos a anamnese extensa, sendo considerados três ou mais episódios de sibilância recorrente, resposta satisfatória à inalação com agentes beta-agonistas, história pessoal e/ou familiar de asma e/ou outra doença atópica, exame físico, testes cutâneos de hipersensibilidade imediata a painel de alérgenos inaláveis e alimentares positivos ou presença de IgE específica aos mesmos alérgenos, ausência de outras doenças, tais como fibrose cística, síndromes aspirativas, malformações cardíacas, além de imunodeficiências. Segundo a gravidade do seu quadro clínico, foram classificados em leve, moderado e grave (intensidade dos sintomas, frequência, duração das crises e necessidade de medicamentos para controlá-los), adaptando os critérios de Pearlman & Bierman²².

O grupo C foi formado por 20 crianças (11 do sexo masculino), com idades entre 4 e 24 meses, sem história pessoal ou familiar de doença atópica ou de doença crônica do trato respiratório, acompanhados no Ambulatório de Puericultura do mesmo departamento por consultas de rotina. Todos apresentavam-se com exame físico normal.

Todas as crianças admitidas no estudo foram submetidas ao TBP inespecífica com metacolina. Estes foram realizados sempre no período da manhã, com as crianças tranquilas e sentadas no colo materno, sem infecção respiratória viral nas últimas três semanas, sem receber os seguintes medicamentos: beta 2 agonista há 12 horas; anti-H₁ há 7 dias; cetotifeno, cromoglicato dissódico ou corticoesteróide há 1 mês, respectivamente antes do TBP.

Durante os TBP, foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), presença ou não de tiragem intercostal, diafragmática ou de fúrcula e ausculta pulmonar (sibilos). Todos foram avaliados antes do início da prova e dois minutos após cada concentração de metacolina inalada. O TBP foi interrompido com o aparecimento de sibilos. A concentração de metacolina inalada em que este fato ocorreu foi denominada de CPS. As várias soluções foram inaladas empregando-se inalador em circuito aberto, com máscara facial e fluxo de O₂ de 5 l/minuto. A prova iniciou com a inalação de 2ml de solução salina a 0,9% (SS). A seguir, a metacolina (Methacholine chloride - Chemical MFG Corporation) em concentrações crescentes (0,025; 0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 10,0 mg/ml) foi inalada de modo similar.

Figura 2 - Frequência cumulativa (%) de Bebês Chiadores (BC) e Controles (C) segundo a CPS de metacolina (mg/ml)

Teste de Kolmogorov - Smirnov

Diferença máxima significativa - 2,5 BC > C *p<0,05

Dentre as várias doenças capazes de se exteriorizar com sibilância, nesse período etário, provavelmente a asma brônquica seja a de maior prevalência. Todavia, esse diagnóstico só pode ser realizado após seguimento e quando afastadas outras causas. De maneira geral, o diagnóstico de asma é realizado pela combinação de dados da história clínica, exame físico, dados espirométricos, variação na intensidade de obstrução das vias aéreas e melhora com o uso de drogas broncodilatadoras⁵. Apesar de episódios recorrentes de tosse e sibilância serem quase sempre devidos à asma, tanto em crianças como em adultos, deve-se estar alerta para outras causas de obstrução das vias aéreas levando à sibilância⁵.

Em formas atípicas, os TBP têm permitido diagnosticar asma em cerca de 70% dos casos. Entretanto, por utilizar a medida do VEF1 como parâmetro de avaliação, estes testes têm sido limitados a crianças com idade superior a seis anos.

Tabela 2 - "Bebês Chiadores" e controles segundo a concentração de metacolina provocadora de sibilância (CPS) de corte

"Bebês"	CPS (mg/ml)		Total	%
	≤ 5	> 5		
"Chiadores"	49	2	51	96,1
Controles	5	15	20	25,0
Total	54	17	71	76,1

Teste Exato de Fisher $p = 0,00000^*$

"Bebês Chiadores" > Controles

Entre nós, Mallozi et al.²⁴ padronizaram os TBP com metacolina e histamina para crianças com idade superior a 6 anos e verificaram que a concentração de 4mg/ml de metacolina era capaz de separar, de modo adequado, crianças asmáticas de normais não asmáticas. Posteriormente, modificando o preconizado por Avital et al.¹¹, padronizaram o TBP com metacolina para crianças com até 4 anos de idade, tendo a ausculta pulmonar como parâmetro de monitoragem para a determinação da CPS¹⁹.

A sua utilização inicial em BC revelou ser método de fácil execução e bem tolerado pelas crianças. Restava saber qual seria o valor da CPS para as crianças normais. Permitiria de modo semelhante às crianças de maior idade, separar asmáticos e não asmáticos?

Tabela 3 - "Bebês Chiadores" segundo quadro clínico (leve, moderado, grave) e a concentração de metacolina provocadora de sibilância (CPS)

	Leve (N=14)	Moderado (N=25)	Grave (N=12)
CPS Média (mg/ml)	4,1	2,0	0,9

Análise de Variância por Postos de Kruskal-Wallis
(leve X moderado X grave) H calculado = 15,97*
Leve > Moderado e Grave
Moderado > Grave

Todas as crianças realizaram o TBP de modo apropriado e sem reações importantes. A análise dos valores médios das CPS obtidos para os BC e C não revelou diferenças quanto ao sexo, permitindo que os dados fossem agrupados para outras avaliações. O estudo comparativo entre os valores de CPS de metacolina dos BC e C (Figura 1) revelou serem os dos BC significativamente inferiores aos dos C, sugerindo HRB mais acentuada entre os BC, à semelhança do observado por outros^{11,21,25} e do documentado em crianças de maior idade. Este fato também pode ser corroborado pela maior frequência de positividade dos TBP observada entre os BC (100%).

Até a concentração de 2,5 mg/ml de metacolina inalada, observamos o desencadeamento de sibilos em 43/51 BC, acompanhado por aumento significativo da FR e da FC. Já para os C, o desencadeamento de sibilos só ocorreu a partir da concentração de 5,0 mg/ml assim como o aumento significativo das FR e FC. Esses dados nos permitem inferir que, em associação à CPS, ocorre taquicardia e taquipnéia significantes (Tabela 1). Ao analisarmos a frequência de crianças com TBP positivo para os diferentes CPS, verificamos similaridade das curvas, estando a dos C desviada para a direita (Figura 2) à semelhança do observado pela maioria dos autores que estudam HRB em asmáticos e normais^{10,24,26-28}.

O presente método de avaliação da HRB inespecífica não permite estabelecer o valor do $PC_{20}VEF_1$ de metacolina de forma precisa. Assim, as comparações sem concentrações de corte tornam-se difíceis. Baseados em dados de outros estudos em nosso meio^{24,29}, admitimos como 5,0 mg/ml a CPS de corte para o presente estudo. Assim, observamos frequência significativamente superior de BC (96,1%) com CPS menores ou iguais a 5,0 mg/ml, quando comparados aos C (25%) (Tabela 2). Como explicar a frequência de positividade entre os C? Seria decorrente de imaturidade pulmonar inerente ao próprio período etário?

Apesar dos TBP serem de grande valia e muito sensíveis para o diagnóstico de asma em pacientes adultos, tendo em vista que a grande maioria apresenta HRB, isto não é tão verdadeiro para crianças. Estudos realizados na Nova Zelândia³⁰ e Austrália²⁸ apontam que 6,7% das crianças que nunca tiveram sintomas respiratórios apresentavam HRB.

Em lactentes saudáveis, sem história de infecção respiratória, o aumento da HRB pode ser demonstrado a partir de 4,5 semanas de vida e de modo diretamente relacionado à presença de história familiar de asma, pais fumantes ou ambos³¹. Em um grupo de crianças assintomáticas com risco elevado para desenvolver doença atópica, a HRB se mostrou aumentada entre as que evoluíram com episódios de sibilância³². Em nosso meio, Wandalsen²⁹, avaliando a HRB de crianças atópicas e não-atópicas e de seus familiares, documentou a presença de HRB em 14% das crianças controle.

A avaliação da HRB inespecífica tem sido advogada como método capaz de avaliar a gravidade da asma³³. Segundo alguns, os sintomas asmáticos e a HRB à metacolina estão diretamente relacionados e as crianças que apresentam HRB de maior intensidade representam um grupo de maior morbidade^{9,34}. Teria o valor da CPS a mesma possível relação com a intensidade do quadro clínico? Avital *et al.*¹¹, em estudo semelhante e com crianças maiores, observaram valores de CPS diferentes conforme a gravidade do caso.

No presente estudo, por não dispormos de uma classificação específica para os BC, segundo a gravidade do seu quadro clínico, adaptamos os critérios de Pearlman & Bierman²². Observamos, de modo significativo, um gradiente inverso entre os valores de CPS e a intensidade do quadro clínico (Tabela 3), à semelhança de outros^{9,10,32-35}.

A combinação entre sensibilidade e especificidade elevadas tornam o método de investigação empregado ideal para diagnóstico. Com relação à medida da HRB pelos TBP com metacolina, estudos recentes têm sugerido que ambas podem ser melhoradas se forem realizadas medições de modo seriado ao longo do tempo^{10,28,30,36}. Em estudos evolutivos, têm-se observado graus mais acentuados de HRB entre crianças, muitas vezes prece-

dendo às vezes até em anos o aparecimento dos sintomas^{32,36-40}.

Assim, a determinação da CPS, como aqui realizado, parece-nos método adequado para demonstrar e avaliar o grau de HRB inespecífica em crianças com impedimentos técnicos para a realização de medidas espirométricas e permite distinguir portadores de HRB dos não portadores. Por ser procedimento de fácil execução, cremos nos possibilitará, após obtenção de parâmetro adequado, acompanhar e monitorar a evolução e a resposta a diferentes esquemas de tratamento a que esses pacientes venham a ser submetidos.

Agradecimentos

Agradecimento especial aos Profs. Neil Ferreira Novo e Yara Juliano, da Disciplina de Bioestatística do Depto. de Medicina Preventiva da Escola Paulista de Medicina, pelo assessoramento na análise estatística.

Referências bibliográficas

1. Mok J, Levinson H. The wheezing infant. In: Tinkelman DG, Falliers CJ, Naspitz CK. Childhood asthma - pathophysiology and treatment. New York, Marcel Dekker, INC., 1987:158 - 181.
2. Solé D, Naspitz CK. Tratamento da crise aguda de sibilância e dispnéia em crianças menores de 2 anos de idade: associação do fenotol e brometo de ipratrópio versus salbutamol. Rev Bras Alerg Imunol 1989; 12: 24-29.
3. Solé D. Abordagem terapêutica do "bebê-chiador". Ped Mod 1990; 25: 212-219.
4. Rozov T, Bresolin AMB. A síndrome do lactente chiador. In: Carneiro -Sampaio MMS, Grumach AS. Alergia e imunologia em pediatria. São Paulo: Sarvier, 1992:51-69.
5. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia; Sociedade Brasileira de Pediatria; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. BG Cultural, São Paulo, 1994, 42 p.
6. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. Eur Respir J 1992; 5: 921-929.
7. Taussig LM. The conundrum of wheezing and airway hyper-reactivity in infancy. Pediatr Pulmonol 1992; 13: 1-3.
8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ and the Group of Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995; 332:133-138.
9. Avital A, Noviski N, Bar -Yishay E *et al.* Nonspecific bronchial reactivity in asthmatic children depends on severity but not on age. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 36-8.
10. O'Byrne PM. Airway hiperresponsiveness. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF. Allergy Principles and Practice. 4ª ed. St. Louis, Missouri, Mosby -Yearbook, INC; 1993:2: 1203-1213.

11. Avital A, Bar -Yishay E, Springer C, Godfrey S. Bronchial provocation tests in young children using tracheal auscultation. *J Pediatr* 1988; 112:591-594.
12. England SJ. Current techniques for Assessing Pulmonary function in the Newborn and Infant: advantages and limitations. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4: 48-53.
13. Noviski N, Cohen L, Springer C, Bar -Yishay E, Avital A, Godfrey S. Bronchial provocation determined by breath sounds compared with lung function. *Arch Dis Child* 1991; 66: 952-955.
14. Kanengiser S, Dozor, AJ. Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 144 - 149.
15. Carter ER, Stecenko AA, Pollock BH, Jaeger MJ. Evaluation of the interrupter technique for the use of assessing airway obstruction in children. *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 211-217.
16. Silverman M, Prendiville A, Green S. Partial expiratory flow volume curves in infancy: Technical aspects. *Bull Eur Physiotherol Respir* 1986; 22: 257 -262.
17. Clarke JRC, Reese A, Silverman M. Comparison of the squeeze technique and transcutaneous oxygen tension for measuring the response to bronchial challenge in normal and wheezy infants. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 244-250.
18. Murakami G, Igarashi T, Adachi Y et al. Measurement of bronchial hyperreactivity in infants and preschool children using a new method. *Ann Allergy* 1990; 64: 383-387.
19. Mallozi MC, Solé D, Naspitz CK. Bronchial proocation with metacholine in young children: a simplified method. *Rev Paul Med* 1992; 110: 89-90.
20. Malmberg LP, Sorva R, Sovijarvi ARA. Frequency distribution of breath sounds as an indicator of bronchoconstriction during histamine challenge test in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 170 -177.
21. Aston H, Clarke J, Silverman M. Are tidal breathing indices useful in infant bronchial challenge tests? *Pediatr Pulmonol* 1994; 17: 225 -230.
22. Pearlman DS, Bierman CW. Allergic diseases from infancy to adulthood. 2ª ed. Philadelphia, Harcourt Brace jovanovich, INC. W.B. Saunders company, 1988: 824.
23. Naspitz CK, Solé D, Wandalsen NF. Treatment of acute attack of bronchial asthma: a comparative study of ephinephrine (subcutaneous) and fenoterol (inhalation). *J Allergy* 1987; 59:21 -24.
24. Mallozi MC, Solé D, Naspitz CK. Broncoprovacação com histamina e metacolina em crianças com asma brônquica e em controles normais. *J Pneumol* 1991; 17: 69-73.
25. Dantas VM. Hiper-reatividade brônquica de "Bebês Chiadores" avaliada na idade pré-escolar. Campinas, 1992. [Tese-Doutorado-Universidade Estadual de Campinas].
26. Hargreave FE, Dolovich J, O'Byrne PM, Romsdale EH, Daniel EE. The origin of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 825-32.
27. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose - response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 71.
28. Salome CM, Peat J, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian school children. *Clin Allergy* 1987; 17: 271.
29. Wandalsen NF. Hiper-reatividade brônquica em crianças atópicas com asma e/ou rinite e em seus familiares. São Paulo, 1994. [Tese de Doutorado-Escola Paulista de Medicina].
30. Sears MR, Jones DT, Holdway MD et al. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. *Thorax* 1986; 42: 283-289.
31. Young SB, Le Souef PN, Geelhoed GC et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 1168 -1173.
32. Wilson NM. The significance of early wheezing. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 522 -529.
33. Woolcock AJ, Yan, K, Salome MC. Effect of therapy on bronchial hiperresponsiveness in long-term management of asthma. *Clin Allergy* 1988; 18: 165-176.
34. Sherrill D, Sears MR, Lebowitz MD, Holdaway DM, Hewitt CJ et al. The effects of airway hiperresponsiveness, wheezing, and atopy on longitudinal pulmonary function in children: a 6-year follow up study. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13:78 -85.
35. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:1013 -1023.
36. Fitzgerald JM, Sears MR, Roberts RS. Symptoms of asthma and airway hyperresponsiveness to methacoline in a population of Canadian school children. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 285 A.
37. Geller DE, Morgan WJ, Cota KA, Wright AL, Taussin LM. Airway responsiveness to cold dry air in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1988; 4: 90 -97.
38. Dave NK, Hopp RJ, Biven RE, Degan J, Bewtra AK, Towley RG. Persistence of increased non specific bronchial reactivity in allergic children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:147-53.
39. Backer V, Grot HS, Dirksen A. Spontaneous changes in bronchial responsiveness in children and adolescents: a 18 - month follow up. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11:22-28.
40. Martinez FD, Morgan WJ, Writh AL, Holberg C, Taussing LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illness during the first three years of life. *Am Rev Resp Dis* 1991;143: 312-316.

Endereço para correspondência:

Dr. Dirceu Solé

Rua dos Otonis, 725

CEP 04025-002 - São Paulo - SP - Brasil

Fax: (011) 570.1590