



ARTIGO ORIGINAL

Broncoprovocação inespecífica com metacolina em crianças antes e durante a queima dos canaviais em Catanduva-SP

Non-specific bronchoprovocation with metacholine in children before and during sugar cane burning in Catanduva-SP

Thales F.R. Barba¹, Cintia A.S. Barba², Dirceu Solé³, Charles K. Naspitz⁴

Resumo

A queima dos canaviais promove a liberação de poluentes para a atmosfera que podem influenciar a hiperreatividade brônquica (HB).

Objetivos: Avaliar se a queima dos canaviais interfere com a HB de crianças asmáticas e controles “normais”, por meio de testes de broncoprovocação com metacolina; e se interfere nas medidas de função pulmonar.

Métodos: Submetemos 22 crianças asmáticas (A) (7 a 14 anos) e 12 crianças controles (C) “normais” (8 a 13 anos) à broncoprovocação inespecífica com metacolina, antes e durante a queima dos canaviais. Utilizamos concentrações crescentes de metacolina inalada: 0,025; 0,25; 1,0; 2,5; 10,0; 25,0 mg/ml, expressando os resultados em CP_{20} VEF₁ (concentração cumulativa capaz de produzir queda de 20% do volume expiratório forçado no primeiro segundo).

Resultados: A média da CP_{20} das crianças A foi significativamente menor que a CP_{20} dos C, tanto antes (A = 3,68 mg/ml e C = 25,62 mg/ml) como durante a queima (A = 4,11 mg/ml e C = 25,25 mg/ml) ($p < 0,05$). Entretanto, não observamos diferenças significantes quando comparamos dentro de cada grupo os valores da CP_{20} antes e durante a queima. O mesmo foi observado com os valores do VEF₁, da capacidade vital forçada (CVF) e do fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF_{25-75%}).

Conclusões: Não foi possível demonstrar no presente estudo que a queima dos canaviais influencia a HB e as medidas de função pulmonar das crianças avaliadas.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(3):228-232: asma, hiperreatividade brônquica, poluentes do ar, poluentes ambientais do ar.

Abstract

Sugar cane burning definitely contributes to release of pollutants into the atmosphere which may influence bronchial hyperreactivity (BHR).

Objective: Evaluate the influence of sugar cane burning on BHR of asthmatic and “normal” control children by metacholine bronchoprovocation tests; and verify if interferes in pulmonary function tests.

Methods: Twenty-two asthmatic children (A) aged from 7 to 14 years old, and twelve “normal” control children (C), aged from 8 to 13 years, were submitted to non-specific bronchoprovocation test with methacholine before and during the sugar cane burning. The metacholine concentrations used were 0.025; 0.25; 1.0; 2.5; 10.0; 25.0 mg/ml, and the results were expressed in PC_{20} FEV₁ (concentration of metacholine that induces a fall of 20% or more in the forced expiratory volume in the first second).

Results: The PC_{20} average for asthmatic children was significantly lower than the control group, before (A = 3.68; C = 25.62 mg/ml) and during the burning (A = 4.11; C = 25.25 mg/ml) ($p < 0.05$). However, there were no significant differences, when compared in each group PC_{20} values before and during burning. The same was observed regarding FEV₁, forced vital capacity (FVC) and forced expiratory flux between 25 and 75% of FVC (FEF_{25-75%}).

Conclusions: It was not possible to demonstrate that cane plantation burning influences the BHR, and pulmonary functions tests of the studied children.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(3):228-232: asthma, bronchial hyperreactivity, air pollutants, environmental air pollutants.

1. Mestre em Pediatria pela UNIFESP - Escola Paulista de Medicina. Professor Assistente de Pediatria da Fac. de Medicina de Catanduva.
2. Residente de Pediatria da Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto.
3. Professor Associado, Livre-Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-Escola Paulista de Medicina.
4. Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Depto. de Pediatria da UNIFESP-Escola Paulista de Medicina. Trabalho apresentado ao Curso de Pós-Graduação para obtenção do título de Mestre em Pediatria.

Introdução

O Estado de São Paulo lidera a produção nacional de cana-de-açúcar, sendo responsável por 78,5% do seu cultivo. A região de Catanduva, localizada ao norte do Estado, foi responsável na safra de 1994/1995 por 8% de toda a cana esmagada, contribuindo respectivamente com 6,2% e 6,3% da produção brasileira de açúcar e álcool¹.

Aproximadamente a totalidade da cana utilizada nessa região é colhida após a despalha a fogo. Esta prática ocasiona problemas relevantes, principalmente sobre o meio ambiente, devido à liberação de poluentes na atmosfera²⁻⁴. A queima dos canaviais, que ocorre nos meses de maio a novembro, polui a atmosfera com a liberação de monóxido de carbono (CO), ozônio (O₃), óxidos de enxofre, óxidos de nitrogênio e toneladas de material particulado⁵.

Durante a época da queima, têm-se observado concentrações de até 80 partes por bilhão de volume (ppbv) de O₃ e de 600 ppbv para o CO a cerca de 1,5 km de altitude. Essas medidas foram realizadas a vários quilômetros das fontes poluidoras, sugerindo que próximo delas as concentrações podem ser ainda maiores. Fora do período da queima, as concentrações até 6 Km de altitude são menores que 30 ppbv para o O₃ e cerca de 100 ppbv para o CO⁴. Estima-se que, no Estado de São Paulo, são liberadas na atmosfera aproximadamente 350.000 toneladas de carbono na forma de CO durante a safra da cana⁴.

Possivelmente os poluentes do ar atuam sobre a asma de várias maneiras⁶: a) pelo efeito irritante direto nas vias aéreas desencadeando a resposta imediata; b) na geração dos mecanismos específicos e não específicos da hiperreatividade brônquica (HB); ou c) na reação inflamatória das vias aéreas e na modulação da resposta imune atuando como um “gatilho” imunológico no desencadeamento das crises.

Desse modo, crê-se que a poluição pode aumentar o risco de exacerbações agudas, assim como agravar a asma já existente⁶.

Considerando a possibilidade de avaliar se a queima dos canaviais poderia interferir com a HB, em população infantil da cidade de Catanduva, desenvolvemos o presente estudo.

Foram nossos *objetivos* avaliar se a queima dos canaviais interfere com a HB de crianças asmáticas e controles “normais”, empregando testes de broncoprovocação com metacolina, e se a queima dos canaviais interfere nas medidas de função pulmonar.

Métodos

O grupo asmático (A) foi selecionado por meio de questionário padronizado modificado de Schuhl et al.⁷, em que foram acrescidos, na questão número 1, os itens: bronquite, tosse noturna e bronquite alérgica. Foram distribuídos cerca de 4.000 questionários para serem respondidos pelos pais e/ou responsáveis por escolares pertencentes a seis escolas públicas do município de Catanduva escolhidas aleatoriamente. Após a devolução de 2598 questionários, foram considerados “prováveis asmáticos” os que responderam afirmativamente ao item asma ou a 4 ou mais itens na questão número 1.

Duzentas crianças foram consideradas como prováveis asmáticas. Foram selecionadas apenas as com idade entre 7 e 14 anos, ou seja, 110 crianças. Por meio de convocação pessoal, nas residências, 55 atenderam ao chamado e procuraram o setor de pneumologia pediátrica da Faculdade de Medicina de Catanduva. Após breve entrevista, foram submetidas à aplicação do questionário “ATS-DLD-78-C-modificado” (ATS-DLD-78-C-M) validado por Esteves⁸. Conforme a nota de corte, maior ou igual a sete, parte das crianças foram eliminadas. Do mesmo modo, as portadoras de asma grave em uso de corticosteróide, as que apresentaram virose respiratória nas últimas 3 semanas e as que relataram última crise há mais de 1 ano também foram excluídas. A seguir foram submetidas a teste cutâneo de hipersensibilidade imediata por punctura com extrato de poeira de ácaros, *D. pteronyssinus*, histamina e excepiante (Ifidasa Aristegui), sendo excluídas as com resultados negativos. Desse modo, o grupo (A) foi formado por 22 crianças (12 meninos) com idade entre 7 e 14 anos.

O grupo controle (C) foi constituído por 12 crianças (6 meninos) com idades entre 8 e 13 anos, admitidos por voluntariado. Essas crianças não referiram história pregressa ou atual de asma e obtiveram nota inferior a 7 no questionário “ATS-DLD-78-C modificado”.

Após a constituição dos grupos, e a aprovação da Comissão de Ética da UNIFESP-EPM, os testes de broncoprovocação (TBP) com metacolina foram realizados respeitando-se algumas recomendações: ausência de quadros infecciosos de vias aéreas nas últimas três semanas, não haver recebido agentes beta-2 agonista e/ou teofilina há menos de 24 horas, ou anti-histamínicos, cetotifeno, corticosteróide sistêmico ou inalatório e cromoglicato dissódico, há menos de um mês. Os TBP foram realizados com metacolina inalada por circuito fechado (De Vilbiss 646) em concentrações crescentes (0,025; 0,25; 1,0; 2,5; 10,0 e 25,0)⁹. Esses foram monitorados pela medida do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em espirógrafo de fole “Vitratace VT 130 SL” (Sociedade Comercial Pró-Médico-RJ) e comparados a valores previstos¹⁰⁻¹¹. A prova foi interrompida ao haver queda de 20% ou mais em relação ao VEF₁ basal, medido após inalação com a solução salina (NaCl 0,9%). Obtidos os valores do VEF₁ foi construída uma curva dose resposta (monolog) e, por interpolação linear foi encontrada a concentração provocativa de metacolina capaz de produzir queda de 20% do VEF₁ basal (CP₂₀ VEF₁). Medidas da capacidade vital forçada (CVF) e do fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF (FEF_{25-75%}) foram também obtidas. As provas foram realizadas em duas épocas distintas: antes da queima dos canaviais (fevereiro, março e abril) e durante a queima (agosto e setembro). Foram anotadas as médias diárias da temperatura e umidade relativa do ar, nos dias em que as provas foram realizadas.

Logo após a interrupção do TBP com metacolina, todas as crianças A e C realizaram inalação com fenoterol

em solução salina segundo Naspitz *et al.*¹², com o mesmo inalador (De Vilbiss 646) e fluxo de oxigênio de 5L/min. Após exame clínico, constatando ausência de sibilos e retorno aos valores basais de VEF₁, as crianças foram dispensadas.

Para a análise dos resultados, foram utilizados testes não paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis estudadas: Teste de Mann-Whitney, Wilcoxon e Coeficiente de Correlação de Spearman¹³, fixando em 5% o nível de rejeição para a hipótese de nulidade.

Resultados

A CP₂₀ de metacolina do Grupo A variou de 0,52 a 9,00 mg/ml com valor médio de 3,68 mg/ml antes da queima e de 0,05 a 10,0, durante a queima, com valor médio de 4,11 mg/ml. O grupo C apresentou valores que variaram de 3,0 a 39,0 antes; de 6,3 a 39,0 durante, com valores médios de 25,62 e 25,25 mg/ml respectivamente (Tabela 1). A análise comparativa mostrou valores de CP₂₀ significativamente inferiores entre os A em relação aos C, tanto nas provas realizadas antes como nas durante a queima. Contudo, não houve diferenças significantes quando comparamos, dentro de cada grupo, os valores da CP₂₀ de metacolina antes e durante.

Considerando-se as variações percentuais da CP₂₀ não observamos diferenças. Entre as crianças do grupo A, 6 tiveram redução de pelo menos em duas vezes a CP₂₀ de metacolina, o que ocorreu com apenas 1 do grupo C; entretanto, essa diferença não foi significativa (Fisher - $p = 0,3778$) (Tabela 1).

Os valores das provas de função pulmonar bem como a sua variação (D%) antes e durante, não diferiram dentro do mesmo grupo. O mesmo ocorreu ao compararmos o Grupo A com o C, antes e durante a queima (Tabela 1).

Com relação às médias diárias da temperatura e da umidade relativa do ar, aferidas nos dias dos desencadeamentos, demonstraram para o grupo A valores significan-

temente maiores antes da queima dos canaviais. Não houve diferenças significantes quanto à temperatura no Grupo C anteriormente à queima. Entretanto, não observamos correlação entre as variações observadas na CP₂₀, umidade relativa e temperatura nos dias provocação.

Discussão

Embora o número de estudos a respeito dos efeitos da poluição atmosférica sobre a asma seja extenso, seus resultados são ainda conflitantes.

É possível que os poluentes do ar possam atuar na asma de várias maneiras⁶: como efeito irritante direto nas vias aéreas desencadeando a resposta imediata; na geração de mecanismos específicos da HB; na reação inflamatória das vias aéreas; e na modulação da resposta imune atuando como um “gatilho” no desencadeamento das crises. Portanto, a poluição pode aumentar o risco de exacerbações agudas, como também, agravar a asma já existente.

As crianças asmáticas constituem um grupo mais susceptível aos efeitos dos poluentes; estes podem aumentar sua HB, provocando aumento temporário de sensibilidade a outros agentes do meio ambiente¹⁴⁻¹⁶. Em vista disso, considerando a possibilidade de avaliar se a queima dos canaviais poderia interferir na HB das crianças da cidade de Catanduva é que realizamos o presente estudo.

Como ponto de partida necessitávamos identificar as crianças asmáticas. Utilizamos inicialmente o questionário de Schuh et al.⁷ modificado, por ser de fácil aplicação, em uma amostra populacional grande. Entretanto, como esse questionário ainda não estava validado, sua finalidade foi identificar os “prováveis asmáticos”. Desse modo, necessitamos de outra forma para caracterizarmos as crianças como asmáticas. Optamos, então, pelo emprego do questionário “ATS- DLD-78-C-M” validado por Esteves⁸, pois demonstrou ter altas sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade na identificação de crianças asmáticas.

Tabela 1 - Crianças asmáticas (A) e controles (C) segundo os valores médios das variáveis avaliadas antes, durante e a variação (D%) a queima dos canaviais

	Grupo A			Grupo C		
	Antes	Durante	D%	Antes	Durante	D%
CP20 metacolina (mg/ml)	3,68	4,11	81,07	25,62	25,25	19,78
VEF1 (% previsto)	98,6	96,7	-1,45	98,9	92,1	-1,42
CVF (% previsto)	107,7	109,2	2,18	100,5	102,9	2,20
FEF25-75 (% previsto)	89,9	86,3	-2,11	82,9	77,6	-4,03

Wilcoxon (antes x durante) todos - antes = durante ($p < 0,05$)

Mann Whitney (A x C) CP20 antes e durante - A < C ($p < 0,05$)

VEF1, CVF, FEF25-75% - A = C ($p > 0,05$)

Assim, após a seleção das crianças e a autorização de seus pais, elas foram submetidas aos TBP.

Alguns fatores, segundo Eiser¹⁷, podem alterar as respostas aos TBP e devem ser evitados: infecções respiratórias recentes, drogas como o cromoglicato dissódico, corticosteróides e anti-histamínicos. Outro dado a considerar foi o observado por GREGG¹⁸, que notou a possibilidade de ocorrer um declínio da HB com o passar do tempo. Em vista disso, excluímos as crianças que utilizaram essas medicações a menos de um mês e as que não souberam realizar com técnica adequada os TBP.

Assim, 22 crianças asmáticas e 12 "normais" foram submetidas aos TBP com metacolina segundo padronizado em nosso meio por Mallozi¹⁹. Estes foram realizados nos dois grupos, de modo aleatório, no período que antecedeu (fevereiro, março ou abril) e no período durante a queima dos canaviais (agosto ou setembro).

Com relação às broncoprovocações com metacolina (Tabela I), verificamos que a média da CP₂₀ no grupo A foi de 3,68 mg/ml antes e de 4,11 mg/ml durante a queima, diferindo significativamente do Grupo C, que apresentou valores da CP₂₀ de 25,62 mg/ml e de 25,25 mg/ml, respectivamente.

Estudos demonstram nítidas diferenças em relação aos valores da CP₂₀ quando se comparam crianças asmáticas e controles¹⁹⁻²⁶.

Ao compararmos os valores da CP₂₀ obtidos nos períodos antes e durante a queima, em ambos os grupos, notamos que não houve diferenças estatisticamente significantes (Tabela 1). Esperávamos, entretanto, observar valores mais baixos da CP₂₀ durante a queima devido à exposição aos poluentes anteriormente citados. Como garantir que a exposição ocorreu e foi de modo significativo? Não nos foi possível mensurar as quantidades diárias de poluentes em suspensão no ar por falta de posto medidor na cidade e a não disponibilidade de aparelhos para tais medidas. Entretanto, durante a safra da cana, há queima de canaviais na região diariamente, contudo, desconhecemos a quantidade de cana queimada, os locais onde as queimadas ocorreram, bem como, a quantidade de poluentes e o material particulado liberados no ar. Certas crianças que apresentaram aumento na HB durante a queima poderiam ter sido aquelas que realizaram os testes nos dias com maior taxa de poluentes no ar? O oposto também poderia ter ocorrido? De uma maneira geral, comparando-se os valores das CP₂₀ antes e durante, temos tendência em considerar que a época da queima dos canaviais não interferiu na HB das crianças.

Duas crianças (16,6%) do Grupo C apresentaram valores da CP₂₀ menores que 5,0 mg/ml no período anterior à queima (Tabela I). Este resultado coincide com o de alguns autores que observaram a existência de grau leve de HB em crianças "normais" assintomáticas, cuja prevalência, segundo a maioria deles, chega a 6%. SALOME *et al.*²⁷,

medindo a HB à histamina em 2.363 escolares, documentaram que 17,9% deles eram hiperresponsivos e constataram que 37% das crianças com HB não tinham sintomas de asma. Por outro lado, 22,2% das crianças que haviam recebido diagnóstico de asma ou que tinham história de sibilância ou tosse noturna não manifestaram HB. Em estudo recente realizado em nosso meio, Wandalsen²⁶ demonstrou que 14% de suas crianças controle apresentaram HB à metacolina, com CP₂₀ abaixo de 4mg/ml.

Os valores basais do VEF1, CVF e do FEF 25-75% não apresentavam diferenças significantes entre as épocas antes e durante a queima (Tabela 1).

A medida da CVF é parcialmente dependente do esforço muscular, da retração elástica dos pulmões e da permeabilidade das vias aéreas, o VEF1 é dependente do esforço e cooperação do paciente. O FEF 25-75% fornece informações sobre as pequenas vias aéreas e tem a vantagem de ser mais dependente da força de retração elástica dos pulmões e da permeabilidade das vias aéreas e menos, da força muscular²⁸. Como a queima dos canaviais poderia interferir com a permeabilidade das vias aéreas, realizamos as medidas da função pulmonar.

Os níveis de poluição atmosférica sofrem influências de condições meteorológicas, dentre essas as mais importantes são temperatura, velocidade e direção dos ventos, umidade relativa do ar, inversões térmicas, pressão barométrica e precipitações pluviométricas²⁹. Essas condições podem afetar direta ou indiretamente os indivíduos asmáticos. O frio e a umidade relativa do ar, por exemplo, agem diretamente sobre as vias aéreas, por meio de mecanismos irritativos³⁰. A chuva, a velocidade dos ventos, as inversões térmicas, os períodos de seca, as calmarias e as névoas secas ou úmidas atuam de forma indireta promovendo a dispersão de poluentes e de aeroalérgenos³⁰⁻³².

Utilizamos, como parâmetros meteorológicos, as médias diárias da temperatura (T) e da umidade relativa do ar (UR), medidas nos dias das broncoprovocações. Avaliamos a relação entre esses e as médias diárias da T e da UR do ar obtidos nos dias dos testes e concluímos que ambas, aparentemente, não influenciaram na HB das crianças por nós avaliadas.

Além da T e da UR do ar, outros fatores, como velocidade e direção dos ventos podem diminuir a dispersão dos poluentes. As plantações de cana circundam toda a cidade de Catanduva, e, durante a época da safra, vários focos de fogo são ateados diariamente em canaviais, localizados em diferentes pontos da cidade. Com isso, muito provavelmente, os poluentes liberados no ar chegam até o município em menor ou maior quantidade, independentemente da direção dos ventos.

Entretanto, para que pudéssemos ter mais bem avaliada essa relação era indispensável a determinação dos poluentes em diferentes pontos da cidade, o que não foi realizado pelo motivo anteriormente mencionado. Além disso, outro

ponto a ser considerado é qual seria a real exposição das crianças do estudo a esses poluentes.

Portanto, são necessários mais estudos com exposição controlada para que confirmações mais precisas sobre a possível interferência da queima dos canaviais sobre a HB possam ser extraídas. Embora tenhamos, na prática clínica, que as queixas de sintomas de asma e rinite são maiores durante o período da queima, não conseguimos observar agravamento da HB nas crianças deste estudo.

Referências bibliográficas

- Associação dos fornecedores de Cana da Região de Catanduva - Relatório Técnico Safra 94/95. Catanduva, 1995.p.67.
- Delgado AA. Os efeitos da química dos canaviais. STAB. Açúcar, Álcool e Subprodutos, Piracicaba, 1985; 3:42-5.
- Kirchhoff VWJH. Efeitos de queimadas sobre a atmosfera: produção de gases nocivos. In: _ coord. As queimadas da cana. S. José dos Campos: Transtec Editorial, 1991. p.27-8.
- Marinho EVA. Efeitos de queimadas sobre a atmosfera: produção de gases nocivos. In: _____ Kirchhoff VWJH, coord. As queimadas da cana. São José dos Campos:Transtec Editorial, 1991. p.32.
- Simpósio sobre a Queima de Palha de Canaviais, 1, 1984, Araraquara. S/N - Tese... Araraquara: CETESB, 1984. p.14.
- Wardlaw AJ. The role of air pollution in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:81-96.
- Schuhl JF, Alves da Silva I, Toletti M, Telaine A, Prudente I, Holgado D. The prevalence of asthma in schoolchildren in Montevideo. *Allergol Immunopathol* 1989; 17:15-19.
- Esteves AR. Adaptação e validação do questionário "ATS-DLD-78C" para diagnóstico de asma em crianças com até 13 anos. São Paulo, 1995 [Tese - Mestrado - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina].
- Mallozi MC, Solé D, Naspitz CK. Broncoprovocação com histamina e metacolina em crianças com asma brônquica e em controles normais. *J Pneumol* 1991;17:69-73.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry - *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-1298.
- Polgar G & Promadhat V. Pulmonary Function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders Co. 1971. p.152.
- Naspitz CK, Solé D, Wandalsen NF. Treatment of acute attacks of bronchial asthma: a comparative study of epinephrine (subcutaneous) and fenoterol (inhalation). *Am Allergy* 1987; 59:21-4.
- Siegel S. Estatística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. 2ª ed., México: Editorial Trillas, 1975. p.346.
- Lopez M & Salvaggio JE. Climate-weather-air pollution. In: Middleton Jr. E, Reed CE, Ellis EF (ed). *Allergy: principles and practice*. 2ª ed., St. Louis: Mosby, 1983. p.1203-14.
- Mullally DI, Howard WA, Hubbard TJ, Grauman JS, Cohen SG. Increased hospitalizations for asthma among children in the Washington, D.C. area during 1961-1981. *Am Allergy* 1984; 53:15-9.
- Coultas DB & Samet JM. Epidemiology and natural history of childhood asthma. In: Tinkelman DG, Falliers CJ, Naspitz CK (ed). *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcet Dekker Inc., 1987. p.131-57.
- Eiser NM. Bronchial provocation tests. In: Nadel JA, Pawles R, Snashall PD (ed). *Bronchial hiperresponsiveness: normal and abnormal control, assessment and therapy*. Oxford, 1987. p.173-254.
- Gregg I. Epidemiology. In: Clark TJ, Godfrey S (ed.) *Asthma*. 2ª ed., London: Chapman and Hall, 1983. p.214-40.
- Mallozi MC. Broncoprovocação com histamina e metacolina em crianças com asma brônquica. São Paulo, 1989. [Tese - Mestrado - Escola Paulista de Medicina].
- Rosenthal RR. Inhalation challenge: procedures, indications, and techniques. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:564-8.
- Townley RG, Bewtra AK, Nair NM, Brodkey FG, Watt GD, Burke KM. Methacoline inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:569-74.
- Chatham M, Bleecker ER, Norman P, Smith PL, Mason P. A screening test for airways reactivity. *Chest* 1982; 82:15-8.
- Hopp RJ, Bewtra AK, Nair MN, Townley RG. Specificity and sensitivity of methadine inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74:154-8.
- Spiropoulos K, Stevens J, Eigen H, Spiropoulos A. Specificity and sensitivity of methacholine challenge test in children with normal and hyperreactive airways. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:737-43.
- Avital A, Noviski N, Bar-Yishay E, Springer C, Levy M, Godfrey S. Nonspecific bronchial reactivity in asthmatic children depends on severity but no on age. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:36-8.
- Wandalsen NF. Hiperreatividade brônquica em crianças atópicas com asma e/ou rinite e em seus familiares. São Paulo, 1994 [Tese - Doutorado - Escola Paulista de Medicina].
- Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian school children - I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy* 1987; 17:271-81.
- Jardim JRB. Avaliação da função pulmonar. In: Rozov T & Carvalho CAR. *Doenças pulmonares em pediatria*. São Paulo: Haper & Row do Brasil Ltda, 1987. p.18-31.
- Wandalsen NF. Aspectos epidemiológicos das crises de asma brônquica na população infantil do município de Santo André, no período de 1975 a 1984. São Paulo, 1988. [Tese - Mestrado - Escola Paulista de Medicina].
- Casas Vila C, Echeberria VA, Echeverri MS, Bizcarret AC, Martin MAM, Guruzeta IP, Echeberria JA. Factores ambientales y asma en la población infantil de Viscaya. *An Esp Pediatr* 1988; 28:401-4.
- May KL. Meteorological and climatic factors in bronchial asthma: a clinical dilemma. *Allergol immunopathol* 1983; 11:465-72.
- Lee TH. Precipitating factors of asthma. *Br Med Bulletin* 1992; 48:168-78.

Endereço para correspondência
Dr. Thales Fernando Roque Barba
Rua Manaus, 810 - Centro
CEP 15800-000 - Catanduva - SP