

VERA MARIA DANTAS

Este exemplar corresponde à versão final da tese de Doutorado, apresentado a Faculdade de Ciências Médicas, para obtenção do título de Doutor em Pediatria, pela médica VERA MARIA DANTAS.


Profa.Dra. MARIA MARLUCE SANTOS VILELA
- Orientadora -

**HIPERREATIVIDADE BRONQUICA DE
"BEBÊS CHIADORES" AVALIADA NA
IDADE PRÉ-ESCOLAR**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Profa. Dra. Maria Marluce dos Santos, Vilela†

CAMPINAS - SÃO PAULO

1992

*Para Paulo Júnior e Evandro,
meus filhos*

AGRADECIMENTOS

Realizar este trabalho significou, de um lado, a necessidade de buscar respostas para um problema que aflige parte da população infantil. De outro lado, a vontade quase obstinada, de superar os desafios e as dificuldades de nosso caminho pessoal e profissional.

Muitos amigos e familiares tornaram possível sua realização e com eles quero compartilhar o trabalho concluído. Embora não seja possível enumerar a todos, neste momento, gostaria de expressar meu reconhecimento àqueles que, mais diretamente, participaram de sua elaboração.

Ao Professor José Martins Filho do Departamento de Pediatria da UNICAMP, pelo estímulo e apoio primeiro, à minha trajetória na pós-graduação.

A Professora Maria Marluce dos Santos Vilela da Disciplina Imunologia-Alergia e Pneumologia - Departamento de Pediatria da UNICAMP, por sua orientação, amizade e críticas, que me

ajudaram decisivamente a refletir e construir este trabalho.

Aos amigos e colegas José Dirceu, Agnes e Antonio Condino, professores do Departamento de Pediatria da UNICAMP, pelo incentivo, solidariedade e carinho presentes em todos os momentos do nosso convívio.

Aos colegas do ambulatório de Cirurgia Pediátrica da UNICAMP, por terem tornado possível a coleta de dados das crianças que constituíram o grupo controle deste trabalho.

A Elizabete Cambiucci, bióloga do laboratório de estudos experimentais do Departamento de Pediatria da UNICAMP, pela ajuda na parte laboratorial.

Aos profissionais de secretaria e enfermagem, do Ambulatório de Pediatria da UNICAMP, pelo apoio profissional nas várias fases da realização deste projeto.

Ao Professor Dirceu Solé da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina, pelas valiosas sugestões e correções na dissertação.

Aos colegas dos Departamentos de Morfologia e Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), pela compreensão e por assumirem minhas atividades, durante os meus

afastamentos.

Ao Professor Aristotelino M. Ferreira da UFRN, pela colaboração no trabalho estatístico.

Ao estagiário da UFRN, Márcio Petry, pela eficiência na digitação.

Por fim, uma menção aos meus familiares, em especial ao meu pai, por ter encaminhado minha vida profissional, e aos meus filhos Paulo e Evandro, a quem dedico inteiramente este trabalho por todas as horas do nosso convívio que foram tomadas para que este se concretizasse.

SUMARIO

O objetivo deste estudo foi determinar a associação entre "Bebês Chiadores" (crianças que apresentaram sibilância recorrente durante os 2 primeiros anos de vida) e o grau de Hiperreatividade Brônquica (HB) avaliada entre aos 4 e 6 anos de idade. Comparou-se o grau de HB de 44 BC com 20 crianças sadias, pareadas por idade, sexo e antecedente de atopia. Todas receberam inalação de metacolina com máscara facial durante 2 minutos, em respiração normal, utilizando concentrações crescentes de 0,03 mg/ml à dose máxima de 12 mg/ml ou, até que se detectasse sibilos pulmonares por meio de ausculta pulmonar com estetoscópio (PCW). Encontrou-se uma diferença significativa quanto ao grau de HB entre os dois grupos. Houve relação significativa entre o grau de HB e a gravidade clínica da síndrome. Não observou-se associação entre o grau de HB e a atopia. Atopia foi definida em função da presença de pelos menos 2 dos seguintes critérios: nível sérico de IgE total elevado, antecedente de atopia e positividade ao teste cutâneo para antígenos da poeira doméstica. Estes dados demonstram clara evidência de HB à metacolina em BC entre 4 e 6 anos de idade e de que a HB e a atopia são fenômenos independentes.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the association between Wheezy Babies (children with recurrent wheezing in the first two years of life) and the degree of Bronchial Hyperreactivity (BH) when they were between 4 and 6 years old. The degree of BH of 44 wheezy babies was compared with 20 healthy children of age, sex, atopy antecedent matched. All 64 children received methacoline inhalation with a face mask during 2 minutes of quiet tidal breathing in concentrations from 0.03 mg/ml to a maximum of 12 mg/ml or until detecting wheezing with a stethoscope over the lung (PCW). Significant difference was found in the PCW between the two groups. There was significant relationship between the degree of BH and the clinical severity of wheezy baby syndrome. It wasn't observed association between the degree of BH and atopy. Atopy was defined in function of at least two of the following criteria: hyperproduction serum IgE, atopy antecedent, and skin test to house dust mite antigens. The study provides clear evidence of BH to methacoline in wheezy babies, when they were between 4 and 6 years old, and that the BH and atopy are independent phenomena.

INDICE

INTRODUÇÃO	01
1. DEFINIÇÕES DA HIPERREATIVIDADE BRONQUICA	01
2. FISIOPATOLOGIA DA HIPERREATIVIDADE BRONQUICA	03
2.1. ORIGEM	03
2.2. MECANISMOS DA INFLAMAÇÃO	04
2.2.1. Imunológicos	04
2.2.2. Neurogênicos	12
3. ESPECTRO CLÍNICO LABORATORIAL DA HIPERREATIVIDADE BRON- QUICA	16
3.1. MEDIDAS DE HIPERREATIVIDADE BRONQUICA	16
3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	18
3.2.1. Hiperreatividade Brônquica e Asma	18
3.2.2. Asma sem Hiperreatividade Brônquica	19
3.2.3. Hiperreatividade Brônquica sem Asma	20
3.3. HIPERREATIVIDADE BRONQUICA NA INFÂNCIA COMO FATOR DE RISCO PARA A DOENÇA PULMONAR CRÔNICA	20
OBJETIVOS	23
CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
1. POPULAÇÃO DE ESTUDO	24
1.1. GRUPO DE PACIENTES	24
1.2. GRUPO CONTROLE	24

2. METODOLOGIA	24
2.1. TESTE DE BRONCOPROVOCAÇÃO	25
2.2. CRITÉRIOS PROGNÓSTICOS DE GRAVIDADE DA SÍNDROME DO "BEBE CHIADOR"	28
2.3. MARCADORES DE ATOPIA	31
2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
RESULTADOS	34
DISCUSSÃO	50
CONCLUSÕES	59
BIBLIOGRAFIA	60
ANEXOS	76

INTRODUÇÃO

1. DEFINIÇÕES DA HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA (HB)

O termo Responsividade de vias aéreas refere-se ao modo pelo qual as vias aéreas se estreitam em resposta aos diferentes estímulos não alérgênicos ou não sensibilizantes (HARGREAVE e col., 1986), constituindo assim um mecanismo fisiológico de defesa das vias aéreas. Já a Hiperresponsividade seria um indicio de um grau de responsividade maior do que aquele observado em indivíduos normais.

As definições encontradas na literatura se completam no sentido em que a Hiperresponsividade de vias aéreas ou Hiperreatividade Brônquica é uma resposta de indivíduos suscetíveis à estímulos inespecíficos, que incluem mediadores químicos inalados, estímulos físicos como o exercício, que envolve todas as vias aéreas e não apenas brônquios e cuja manifestação clínica é o estreitamento destas vias como resultado de uma série de fenômenos fisiopatológicos. Desse modo deve haver uma interação entre a predisposição individual, a estimulação do ambiente e às alterações biológicas de vias aéreas, para a sua expressão.

As definições para Hiperresponsividade de vias aéreas mais citadas na literatura serão descritas a seguir:

"...é uma sensibilidade dos brônquios e traquéia a uma variedade de estímulos que induz broncoconstrição em alguns

indivíduos." (O'CONNOR e col., 1989).

"...é o fenômeno no qual as vias aéreas se estreitam em resposta a diferentes estímulos alérgicos ou não" (HARGREAVE & RAMSDALE, 1988).

"...é uma resposta broncoconstritora exagerada a muitos estímulos diferentes estando relacionada a severidade da asma." (BARNES, 1989-c).

"...é o resultado final de uma série de fenômenos biológicos e fisiopatológicos que ainda não estão totalmente esclarecidos mas que afetam todas as estruturas biologicamente ativas das vias respiratórias." (DAL NEGRO, 1989).

"...é uma resposta fisiológica exagerada de vias aéreas a uma variedade de estímulos." (WANNER, 1990).

2. FISIOPATOLOGIA DA HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA

2.1 ORIGEM (GENÉTICA OU ADQUIRIDA) ?

(Não existe um consenso quanto aos fatores básicos causais da HB; se é um fator genético permanente ou uma característica adquirida que pode diminuir e até desaparecer com a idade.)

(A relação existente entre HB, asma brônquica e a natureza familiar da doença sugerem a presença de um fator hereditário.)

Para HARGREAVE & RAMSDALE (1988), há uma maior prevalência de HB em indivíduos atópicos. Entretanto a relação entre atopia e HB é complicada, haja visto que nem todo asmático é atópico e nem todo atópico tem HB ou sintomatologia de asma (HOLGATE & CLIFFORD, 1987).

Trabalhos realizados com pais de asmáticos como os de TOWNLEY e col. (1979) e o de LONGO e col. (1987) sugerem que a HB é um fator herdado. No segundo trabalho, foi testada a HB ao carbacol em asmáticos, em pais saudáveis de asmáticos e em indivíduos sem antecedente de asma, observando-se que 85% de pelo menos um dos pais de asmáticos apresentava HB sem nunca ter apresentado asma. Ao realizar-se testes alérgicos e dosagem do nível sérico de IgE total, encontrou-se que tanto os pais hiperreatores como os não reatores ao carbacol, eram igualmente atópicos. Longo e col. (1987), concluíram que a HB teria herança autossômica dominante, sendo a asma e a atopia eventos

hereditários independentes.

Por outro lado sabe-se que a manifestação clínica da HB surge após estímulos ou situações como: infecção viral, infecção por micoplasma, sinusite, displasia broncopulmonar, inalação de ozônio, refluxo gastroesofágico e a exposição repetida ou contínua a aeroalérgenos. Desse modo fatores genéticos poderiam determinar um nível inicial de HB ou uma predisposição para adquiri-la.

2.2 MECANISMOS DA INFLAMAÇÃO

A inflamação na HB deve-se a um processo complexo que pode ser iniciado pela reação de Hipersensibilidade do tipo I, por infecções virais de vias aéreas e por anormalidades na regulação do sistema nervoso autônomo, do calibre do brônquio (inervação adrenérgica e colinérgica) e nervos não adrenérgicos não colinérgicos (NANC).

2.2.1 Mecanismos Imunológicos

Após a inalação de alérgenos, os indivíduos sensibilizados pelos antígenos específicos podem apresentar: Resposta Asmática Imediata ou Tardia, ou ambas. A Resposta Asmática Imediata (RAI), começa alguns minutos após a inalação do alérgeno, alcança um pico entre 30 e 60 minutos e desaparece em 2 horas. A Resposta Asmática Tardia (RAT), tem início entre 3

e 4 horas após a inalação do alérgeno e pode perdurar por 24 horas ou vários dias (UCHIDA e col., 1990). A HB pode estar presente em ambas as fases da reação asmática, porém apenas os que apresentam resposta tardia desenvolvem HB prolongada e de maior gravidade (WANNER e col., 1990).

(A RAT, geralmente está associada a uma obstrução mais acentuada de vias aéreas, cuja duração é mais prolongada) e não resposta aos agonistas beta-2-adrenérgicos.

Aproximadamente 50% dos asmáticos adultos e 73 a 86% dos pacientes pediátricos desenvolvem RAT quando expostos a alérgenos aos quais estão sensibilizados (UCHIDA e col., 1990).

(A RAT está associada com a fase de infiltração celular da inflamação, onde células efetoras primárias - (células epiteliais, mastócitos e macrófagos) liberam mediadores que induzem uma resposta inflamatória local, recrutamento e ativação de células efetoras secundárias (eosinófilos, neutrófilos e monócitos), as quais em contrapartida liberam produtos celulares que ampliam e perpetuam a resposta inflamatória.)

(A descoberta de receptores de alta afinidade para IgE (FcERI) em mastócitos e basófilos e a liberação de mediadores químicos desencadeada pela ligação em ponte destes receptores com moléculas de IgE unidas ao antígeno, têm enfatizado a importância do sistema IgE - mastócito na patogênese da asma atópica. A IgE uma vez ligada ao mastócito pode permanecer viável por até 12 semanas. Durante este tempo a exposição repetida ao antígeno para o qual o paciente se encontra sensibilizado promoverá a ligação em ponte dos receptores FcERI

e conseqüentemente degranulação dos mastócitos, sem haver lise dessa célula. Embora esteja claro que os mastócitos sejam envolvidos diretamente na fase imediata da reação asmática, discute-se hoje seu papel na fase tardia e na HB. Recentemente demonstrou-se que mastócitos humanos ativados via IgE secretam IL3, IL4, IL5 e IL6, fator estimulador do crescimento de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e fator de necrose tumoral (STEVENS & AUSTEN, 1989; GORDON e col., 1990). Dessa forma os mastócitos podem contribuir para o recrutamento seletivo de eosinófilos, células mononucleares e plaquetas, todos envolvidos na patogênese da fase tardia da inflamação.

Atualmente são reconhecidas quatro tipos de macrófagos pulmonares (SIBILLE & REYNOLDS, 1990): o macrófago alveolar (MA), o macrófago intersticial (MI), o macrófago intravascular (MIV) e os macrófagos alveolares que foram transportados para as vias aéreas.

O macrófago tem um papel importante na via aferente e eferente da resposta imune, caracterizado por sua propriedade fagocitária, microbicida e por ser a principal célula na apresentação do antígeno. A presença de receptores na superfície do MA para imunoglobulinas (IgG1, IgG3 e IgE) e para complemento (C3b C3d) amplifica a fagocitose (MURPHY, 1987). Cerca de 75% dos MA expressam moléculas DR do complexo maior de histocompatibilidade humana (MCH) na sua superfície, podendo portanto apresentar antígeno para linfócitos no contexto do sistema MHC (KAMANI, 1990). Os MI, localizados no tecido conjuntivo do pulmão possuem propriedades similares ao MA, porém

são os únicos que possuem capacidade para a síntese de DNA. Os macrófagos intravasculares são células morfológicamente diferentes de monócitos, aderem firmemente às células endoteliais e além de remover partículas circulantes, participam na patogênese do edema na inflamação pulmonar aguda. Os macrófagos de vias aéreas em sua maioria correspondem aos MA que foram transportados pelo sistema mucociliar. É possível que os macrófagos de vias aéreas possam iniciar a resposta asmática tardia e a HB, através da ativação de receptores IgE de baixa afinidade (FcE-RII), após provocação com estímulos alérgicos ou não (BARNES, 1989-a).

Os eosinófilos raramente são encontrados nos espaços broncoalveolares. A infiltração eosinofílica é um fator característico das vias aéreas de asmáticos e por isto a asma é reconhecida como uma bronquite eosinofílica crônica (REED, 1989a). Outras patologias tais como doença pulmonar alérgica, infecções por helmintos e granulomas de hipersensibilidade, também se caracterizam por significativa eosinofilia pulmonar. Os eosinófilos os quais possuem os seguintes receptores de superfície: Para o fragmento Fc de IgG, FcE-RII, C3b, C4 e C3d.

Os eosinófilos do sangue periférico e do lavado broncoalveolar de pacientes com asma são hipodensos enquanto que os de indivíduos normais são normodensos. Estas células liberam uma variedade de mediadores (leucotrieno C4, Fator Ativador de Plaquetas, radicais livres de oxigênio e proteínas básicas como a proteína básica principal - PBP) os quais são extremamente tóxicos para a mucosa respiratória lesando-a e contribuindo

assim para a HB.

Os neutrófilos (PMN) quando recrutados através de fatores quimiotáticos produzidos pelos macrófagos (LTB₄, componentes do sistema complemento C5a e C3a, ou por endotoxinas) podem superar os macrófagos na sua função de fagocitar. Como outras células fagocitárias os PMN se caracterizam pela presença de nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NADPH) oxidase, enzima que promove a redução da molécula de oxigênio em radicais livres tais como ânion de superóxido e radical hidroxila, importantes agentes microbicidas, mas que podem lesar o tecido pulmonar. Em modelos experimentais conduzidos com a provocação com alérgenos e ozônio, os neutrófilos têm sido implicados na indução da HB (O'BYRNE e col., 1984), porém no homem, o seu papel na HB ainda não está totalmente esclarecido.

Várias anormalidades de função de plaquetas têm sido encontradas na asma, e estudos em animais sugerem que possam estar envolvidas em certos tipos de Hiperreatividade Brônquica (MORLEY, SANTAR & PAGE, 1984). As plaquetas podem liberar uma variedade de mediadores, tais como serotonina, tromboxanes, leucotrienos e podem também ser ativadas por mecanismos dependentes de IgE (JOSEPH, 1983).

Tem sido encontrado um elevado número de linfócitos T ativados e moléculas CD23 na circulação durante episódios de asma grave. Os linfócitos T auxiliares CD4+ estão presentes em grande número no lavado broncoalveolar durante a resposta asmática tardia. Após o contato inicial com o antígeno uma série

de eventos complexos ocorrem até que a IgE seja sintetizada, e os sintomas de asma se manifestem após um segundo contato com o mesmo antígeno. Para se diferenciarem em plasmócitos produtores de IgE, os linfócitos B interagem com as células T CD4+ e CD8+ e células apresentadoras de antígenos. A célula T secreta IL4, IL5, IL6, IL2 e interferon gama (IFN-gama), as quais desempenham papéis específicos na regulação da síntese de IgE. Estas interleucinas influenciam também a produção, recrutamento e ativação de granulócitos e outras células. A IL3, IL4 e IL5 estão implicadas particularmente na patogênese da reação inflamatória rica em eosinófilos, tal qual a observada na mucosa brônquica do asmático e de outras reações atópicas. A IL4 regula o "switch" do isótopo IgM para IgE assim como a expressão dos receptores de baixa afinidade para IgE (FcERII) presente em eosinófilos, monócitos, macrófagos, plaquetas, linfócitos T e B. A IL-5 aumenta os precursores do eosinófilo na medula óssea, induz eosinofilia no sangue periférico e seu acúmulo no tecido alvo. Portanto, a capacidade funcional dos linfócitos T CD4+ ativados na mucosa brônquica dos asmáticos tem relevante papel para a compreensão da patogenia dessa doença.

As células epiteliais de vias aéreas podem contribuir para a hiperreatividade brônquica através da liberação de mediadores pró-inflamatórios (produtos da via da 15-lipoxigenase), que são quimioatraentes para outras células inflamatórias, além de modular o efeito broncoconstritor de muitos espasmógenos através da liberação do Fator Relaxador Derivado de Epitélio (EpDRF) (BARNES, BARANIUR & BELVISI, 1991).

A lesão do epitélio de vias aéreas expõe terminações nervosas sensoriais, as quais quando ativadas por mediadores inflamatórios levam à liberação de neuropeptídeos tais como a substância P, neurocininas e o péptido relacionado ao gen da calcitonina, que além de efeitos de broncoconstrição promovem o extravasamento vascular.)

As células endoteliais correspondem a um terço do total de células do parênquima pulmonar formando uma camada contínua no revestimento do leito vascular. A presença de antígenos de classe II do sistema MHC sobre células endoteliais e o poder de estimular a proliferação de linfócitos T, induzido por antígenos, sugere que estas células podem funcionar como apresentadoras de antígenos (KAMANI & BONAGURA, 1990). As células endoteliais também estão envolvidas com a produção do PAF, contribuindo para o infiltrado celular, lesão endotelial e o colapso microvascular característico da asma (BRAQUET, 1990).

O extravasamento vascular é uma característica da inflamação. Estudos demonstram a presença de proteínas plasmáticas tanto na expectoração, como no lavado broncoalveolar de indivíduos com asma. O extravasamento ocorre em vênulas pós capilares, e mediadores inflamatórios podem causar contração ativa de células endoteliais nestes locais, permitindo extravasamento de macromoléculas. Dentre os mediadores implicados estão incluídos a histamina, bradicinina, leucotrienos e o PAF. Como consequência do extravasamento microvascular nas vias aéreas, o edema produz espessamento da submucosa contribuindo para o aumento da resistência de vias

aéreas e para o dano epitelial; a exsudação das proteínas plasmáticas pode reagir com o muco derivado de células caliciformes formando tampões que obstruem as vias aéreas periféricas; e o edema pode inibir o "clearance" mucociliar resultando em retenção de secreções inflamatórias, que servirão como fonte de mediadores inflamatórios tais como C3a, C5a e cininogenos que liberam bradicinina (BARNES, 1989-a).

Mediadores tais como a histamina, prostaglandinas e leucotrienos liberados dos mastócitos pulmonares contraem diretamente o músculo liso de via aérea, aumentam o extravasamento microvascular, aumentam a secreção de muco, e atraem outras células inflamatórias, as quais liberam mediadores secundários. Os mediadores liberados por células efetoras secundárias, em particular eosinófilos, iniciam e mantêm a resposta inflamatória crônica que contribui para a Hiperreatividade Brônquica (MORLEY & SMITH, 1989). A Histamina e as Prostaglandinas (PGD₂) provocam muitos efeitos característicos da asma mas não aumentam a responsividade brônquica (BARNES, 1989-a). Os leucotrienos sulfidopéptides (LTC₄, LTD₄, LTE₄) constituintes da substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A) podem contribuir para a resposta broncoconstritora imediata da asma e para o extravasamento vascular nas vias aéreas mas é improvável que contribuam para a hiperreatividade brônquica (BARNES, 1989-a). O Fator de ativação Plaquetário (PAF) é produzido por muitas células inflamatórias implicadas na asma, tais como macrófagos, eosinófilos e neutrófilos (BARNES, 1989-a). É potente quimioatraente de

eosinófilos humanos e indutor de aumento da permeabilidade da microvasculatura de vias aéreas, responsável portanto por uma cadeia de eventos inflamatórios que levam ao aumento da responsividade brônquica.

(Tanto a asma como a HB resultam basicamente de uma inflamação da mucosa de vias aéreas, causadas por alérgenos, irritantes inalados ou infecções.) Esta inflamação como vimos inclui infiltrado celular, liberação de mediadores, reflexos axônicos, todos exercendo ação sobre: o epitélio, as glândulas, o interstício, os nervos e o músculo liso de vias aéreas.

2.2.2 Mecanismos Neurogênicos

O papel do sistema nervoso autônomo na asma atópica tem sido estudado tanto "in vitro" como "in vivo". KARIMAN (1980) demonstrou que linfócitos de asmáticos possuem menor número de receptores beta-adrenérgicos e geram menos AMP cíclico como resposta a estimulação beta-adrenérgica, reforçando a teoria do bloqueio beta-adrenérgico da asma de SZENTIVANYI (1968).

LEMANSKE & KALINER (1990), investigaram "in vivo" os componentes beta-adrenérgico, alfa-adrenérgico e colinérgico em quatro grupos de indivíduos: asmáticos, com rinite alérgica, pré-alérgicos (assintomáticos com teste alérgico positivo) e indivíduos normais. A avaliação beta-adrenérgica foi realizada por meio de medidas da pressão sanguínea pós-infusão de isoproterenol, demonstraram que indivíduos normais eram mais

sensíveis à administração do isoproterenol. Estes necessitaram de menores doses para elevar a pressão sanguínea (22mg/Hg) e aumentar o AMP cíclico em 50%. Sugerem assim que a hiporresponsividade beta-adrenérgica está associada à doença atópica. Os indivíduos asmáticos apresentaram maior sensibilidade alfa-adrenérgica avaliada por meio da provocação de midríase de 0,5 mm ou mais, após aplicação tópica de fenilefrina e redução do fluxo sanguíneo em torno de 50% após injeção intradérmica de feniletrina. Todos os indivíduos atópicos foram mais sensíveis ao estímulo colinérgico do que os indivíduos normais. Os testes de provocação brônquica com metacolina e medidas da concentração provocativa capaz de induzir queda de 20% nos valores do volume expiratório forçado no primeiro segundo (PC20 VFEV1) nos quatro grupos, demonstrou resposta em todos os indivíduos do grupo de asma, em apenas 13% dos indivíduos do grupo controle e em 8% dos pacientes com rinite. Os autores concluíram que pacientes asmáticos possuem hiporresponsividade beta-adrenérgica, hiperresponsividade alfa-adrenérgica e colinérgica; que a hipersensibilidade colinérgica e a hiporresponsividade beta-adrenérgica acompanham os estados de atopia, porém outros fatores estão envolvidos na labilidade brônquica. A hiperreatividade alfa-adrenérgica, encontrada entre os asmáticos deve constituir apenas um dos determinantes da hiperreatividade de vias aéreas.

Para NIJKAMP (1990), uma variedade de mediadores pode dessensibilizar os beta-receptores: PAF, linfocinas, radicais de oxigênio, fosfolipase A2, ácido aracdônico, prostaglandina E2,

15-HPETE, peróxido de hidrogênio além de viroses e endotoxinas bacterianas. Isto sugere que a função diminuída de beta-receptores de músculo liso observada na asma grave deve-se à atividade da doença e não de um componente intrínseco da asma.

Em adição às inervações colinérgica e adrenérgica das vias aéreas, há mecanismos neurais que não são bloqueados por antagonistas colinérgicos ou adrenérgicos, estes constituem o sistema não adrenérgico não colinérgico (NANC). Mecanismos NANC excitatórios (broncoconstritor) e inibitórios (broncodilatador) têm sido descritos nas vias aéreas de animais e de humanos, indicando que diferentes neurotransmissores podem estar envolvidos. Os neuropeptídeos (Quadro I) são péptides biologicamente ativos relacionados aos nervos periféricos especialmente no pulmão e no intestino. No pulmão os neuropeptídeos estão distribuídos nos nervos sensoriais do epitélio respiratório, assim como nos nervos do sistema vegetativo que inervam os vasos pulmonares, o músculo liso bronquial e as glândulas mucosas. Estes mediadores podem modificar a secreção mucosa, aumentar a permeabilidade vascular e afetar o transporte iônico do epitélio respiratório (CHAPMAN, 1989).

A regulação das funções de vias aéreas é feita a partir de uma interação funcional entre a liberação de múltiplos neuropeptídeos e os transmissores clássicos (BARNES e col., 1991). Células inflamatórias como neutrófilos, eosinófilos e mastócitos em vias aéreas podem liberar uma variedade de peptidases (triptase liberada de mastócito) que inativam o VIP

(peptídeo intestinal vasoativo) e o PHM (peptídeo histidina metionina), resultando em exagerado reflexo broncoconstritor colinérgico. É provável que um defeito funcional e não primário do controle inibitório NANC do músculo liso de vias aéreas possa estar contribuindo para a hiperreatividade brônquica.

Quadro I

Neuro-peptídeo	Abreviação	Efeito sobre os tecidos pulmonares					
		Bronco-Constritor	Bronco-Dilatador	Vaso-Constritor	Vaso-Dilatador	Secreção	Transp. Iônico
Peptídeo Intestinal Vasoativo	VIP	0	Forte	0	Forte	Débil	Moderado
Peptídeo Histidina Metionina (isoleucina)	PHM (PHI)	0	Forte	0	Débil	Moderado	nd
Substância P	SP	Moderado	0	Débil ¹	Moderado ¹	Moderado	Débil
Neurocinina A	NKA	Forte	0	Forte	Forte	Moderado	nd
Neurocinina B	NKB	Débil/0 ¹	0	Moderado	Moderado	nd	nd
Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina	PRGC	Forte ²	0	0	Moderado	nd	nd
Neuropéptídeo Y	NY	0	0	Moderado	0	nd	nd
Galanina		0	0	nd	nd	nd	nd
Peptídeo liberador de gastrina (Bombesina)	GRP	Moderado	0	Débil	0	nd	nd

0: sem efeito;

1: dependente de espécies ou de tecido;

2: "in vitro";

nd: não determinado.

adaptado de Chapman, 1989.

3. ESPECTRO CLÍNICO-LABORATORIAL DA HIPERREATIVIDADE BRONQUICA

3.1 MEDIDAS DE HIPERREATIVIDADE BRONQUICA

A HB pode ser medida indiretamente através de estímulos farmacológicos provocativos.

Os diferentes estímulos que promovem HB incluem: mediadores químicos como a acetilcolina, histamina, bradicinina, prostaglandina (F2-alfa e PG2), leucotrienos (LTC4 e LTD4); fármacos como a metacolina, carbacol, propanolol; estímulos físicos irritantes como a hiperventilação, a inalação de água destilada, de salina hipertônica e de SO₂. Estes estímulos são chamados inespecíficos porque afetam qualquer indivíduo asmático, ao contrário dos estímulos específicos que incluem os alérgenos e sensibilizantes químicos ocupacionais que só afetam alguns indivíduos com asma.

A inalação de metacolina age diretamente em receptores colinérgicos das células musculares lisas dos brônquios, enquanto que o exercício e o propanolol agem indiretamente por meio de mediadores endógenos envolvendo além de células musculares, outros tipos de células como mastócitos e neurônios (PAUWELS col., 1988).

FISH e col. (1976) estudando curvas dose resposta à metacolina usaram diferentes testes para medir a função de vias aéreas e sugeriram que o local de broncoconstrição colinérgica em asmáticos estaria em vias aéreas centrais e periféricas,

enquanto que em indivíduos normais estaria localizado apenas em vias aéreas centrais.

O método de COCKCROFT e col. (1977) é o mais utilizado nos testes de broncoprovocação (TBP): aerossóis da droga são gerados em nebulizadores e inalados com O₂ em circuitos fechados (De Vilbiss) ou por meio de máscara facial, em intervalos fixo de tempo, e durante a respiração normal.

JUNIPER e col. (1984), compararam duas formas de TBP: a inalação de histamina com máscara facial ou através da boca em circuito fechado e não encontraram diferenças nos valores PC₂₀, porém o teste com máscara apresentou melhor reprodutividade.

Medidas espirométricas são usadas para quantificar a resposta de vias aéreas. O Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁) ou o Fluxo Expiratório Máximo (FEM) são as mais utilizadas. Em "bebês chiadores" recomenda-se, curvas fluxo expiratório-volume utilizando-se jaqueta de pressão em pletismógrafo cuja resposta pode ser quantificada por meio de medida da resistência (RaW) e da Condutância específica de vias aéreas (sGaW) (PRENDVILLE e col., 1987), as quais são mais sensíveis à mudança do calibre do que as medidas espirométricas porém são menos reprodutíveis (DEHAUT, 1983).

O resultado destas medidas pode ser expresso num índice dose-resposta. O PC₂₀VEF₁ corresponde a dose que promove uma queda de 20% no VEF₁ e o PD₃₅sGaW a quantidade do agente capaz de reduzir em 35% a sGaW. AVITAL e col. (1988), encontraram uma correlação entre a concentração de metacolina capaz de produzir

aparecimento de sibilos (Provocation Concentration Wheezy ou PCW) e o PC20. Estes autores demonstraram que o PCW poderia ser utilizado como medida de HB em crianças não aptas para a execução das manobras respiratórias necessárias para os testes de função pulmonar.

3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA

3.2.1 Hiperreatividade Brônquica e Asma

Existe uma correlação entre a prevalência de asma e de HB.

O calibre das vias aéreas sofre normalmente variações obedecendo a um ritmo circadiano. No asmático, a HB amplifica o ritmo normal destas variações de modo que elas são de alta amplitude, ao contrário do que ocorre nos indivíduos normais.

As características da HB em asmáticos podem também ser documentadas a partir de curvas dose-resposta à metacolina que tende a ser paralela ao nível de responsividade à histamina e a hiperventilação.

Estudos populacionais de HB através de testes provocativos com metacolina têm documentado que pacientes asmáticos sintomáticos possuem um PC20 inferior a 8mg/ml e a maioria dos indivíduos normais sem história de asma tem um PC20 superior a 8 mg/ml (COCKCROFT e col., 1977). Portanto PC20 de metacolina inferior a 8mg/ml tem sido indicativo de uma

responsividade brônquica aumentada.

3.2.2 Asma sem Hiperreatividade Brônquica

A HB não é um fator permanente na asma; ou seja, a asma não pode ser excluída quando a HB está ausente.

Trabalhos como os de STANESCU & FRANS (1982) e de BARBATO e col. (1986), encontraram ausência de HB à metacolina em asmáticos sazonais, antes e após a estação polínica.

O mesmo ocorre com a asma ocupacional, onde a HB parece estar relacionada com a exposição ao agente ocupacional e não com a predisposição para o desenvolvimento de asma.

Isto sugere que em alguns pacientes com asma, a HB não é uma condição necessária para induzir o broncoespasmo, o qual pode ser produzido por liberação local de mediadores.

VAN ASPEREN e col. (1990), seguindo prospectivamente filhos de pais atópicos, do nascimento até os 7 anos de idade, encontraram a mesma incidência de sibilância tanto em crianças que apresentaram HB à histamina aos 7 anos de idade, como naquelas com HB negativa.

No trabalho de SEARS e col. (1986), 35% das crianças com história de sibilância não foram responsivas à metacolina, enquanto que 36% das responsivas à metacolina não tinham história de sibilância nem de tosse crônica.

3.2.3 Hiperreatividade Brônquica sem Asma

A HB pode estar presente em indivíduos não asmáticos (WOOLCOCK e col., 1989), ou está associada a asma subclínica.

RAMSDALE e col. (1985), encontraram HB à metacolina no limite dos asmáticos (PC20 inferior 8mg/ml) em alguns indivíduos com rinite sem sintomas de asma.

Para HARGREAVE e col. (1986), muitos indivíduos fumantes com limitação crônica ao fluxo aéreo tem HB à metacolina, porém apresentam responsividade brônquica normal à hiperventilação com ar frio, ao contrário do que ocorre com indivíduos asmáticos que apresentam HB a ambos os estímulos.

A ocorrência dos sintomas de asma pode estar relacionado com a intensidade do estímulo, grau de HB e à percepção do estreitamento das vias aéreas. Sabe-se pouco sobre os fatores que afetam as diferenças individuais na percepção dos sintomas. Contudo, a capacidade de percepção da constrição brônquica varia amplamente, não podendo portanto os indivíduos assintomáticos com HB demonstrável no TBP, serem considerados como resultado do teste-falso positivos.

3.3 HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA NA INFÂNCIA COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA PULMONAR CRÔNICA.

A possibilidade de que a HB presente durante a infância possa interferir no desenvolvimento do sistema respiratório,

predispondo a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) não está totalmente esclarecida. A DPOC, segundo o "American College of Chest Physicians American Thoracic Society Joint Committee on Pulmonary Nomenclature" (1975), refere-se à doença de base anatômica e causa desconhecida, manifestada por obstrução persistente de vias aéreas.

De acordo com VAN DER LENDE e col. (1970) a hiperresponsividade de vias aéreas e a alergia representam fatores endógenos que predispõem o indivíduo ao desenvolvimento de doença pulmonar crônica inespecífica.

Crianças que apresentaram doença do trato respiratório inferior durante a primeira infância tendem a apresentar diminuição na sua função pulmonar (GURWITZ, COVERLY & LEVISON, 1981, VOTER e col., 1988), e maior responsividade brônquica (GURWITZ, COVERLY & LEVISON, 1981) do que as crianças sem doença respiratória.

Segundo GERRITSEN e col. (1989), o prognóstico da asma está correlacionado com o grau de obstrução das vias aéreas e com a hiperreatividade brônquica.

MARTINEZ e col. (1988), utilizando a medida da resistência de vias aéreas em recém-nascidos, demonstraram haver uma correlação entre a redução da função pulmonar ao nascimento e a incidência de doença respiratória do trato inferior no primeiro ano de vida. Os autores sugerem que os lactentes que sibilam durante uma infecção de vias aéreas, são aqueles que apresentam ao nascer diminuição de calibre e tamanho de vias aéreas, assim como menor elasticidade de pulmões e de caixa

torácica.

É bem provável que diferenças anatômicas possam contribuir para a patogenia da síndrome do "Bebê Chiador" e para a expressão da Hiperreatividade Brônquica. A obstrução ao fluxo aéreo é consequência de uma variedade de processos patológicos. A HB contribui para esta obstrução em diferentes graus entre os indivíduos e, no mesmo indivíduo quando analisado ao longo do tempo.

Diante destes conhecimentos, a relação responsividade de vias aéreas e manifestações clínicas de asma precisa ser melhor entendida, o que nos motivou a realizar este trabalho.

OBJETIVOS

- GERAL

VERIFICAR O GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRONQUICA DE "BEBÊS CHIADORES" NA IDADE PRÉ-ESCOLAR.

- ESPECÍFICOS

1. ANALISAR A RELAÇÃO ENTRE O GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRONQUICA DO GRUPO "BEBÊ CHIADOR" NA IDADE PRÉ-ESCOLAR EM FUNÇÃO DE:
 - .Sexo
 - .Idade de início dos sintomas
 - .Gravidade clínica
 - .Relação temporal entre a última crise de sibilância e o teste de broncoprovocação.
 - .Fator desencadeante de crise
2. ANALISAR A RELAÇÃO ENTRE HIPERREATIVIDADE BRONQUICA E ATOPIA EM FUNÇÃO DE:
 - .Antecedente pessoal e familiar de atopia
 - .Dosagem sérica de IgE total
 - .Teste cutâneo de Hipersensibilidade Imediata à alérgenos inalantes.

CASUISTICA E METODOS

1. POPULAÇÃO DE ESTUDO

1.1 GRUPO DE PACIENTES

Neste grupo foram incluídas quarenta e nove (49) crianças com idades entre 4 e 6 anos, de uma amostra de 72 "Bebês Chiadores" (BC) sob seguimento clínico ambulatorial (Disciplina Imunologia-Alergia e Pneumologia-Depto de Pediatria da UNICAMP), no período compreendido entre março de 1986 a março de 1991.

1.2 GRUPO CONTROLE

Neste grupo participaram 20 crianças do ambulatório de cirurgia do Depto. de Pediatria - UNICAMP, não portadoras de patologia aguda e em boas condições de saúde. Os critérios de seleção das crianças incluíram: a idade entre 4 e 6 anos; ausência de antecedentes de sibilância pulmonar e de infecção respiratória nas últimas 3 semanas.

2. METODOLOGIA

As crianças dos dois grupos foram submetidas a um protocolo comum, sendo que as crianças do grupo de pacientes foram submetidas a um protocolo clínico-laboratorial

complementar.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e o consentimento dos pais foi obtido mediante os esclarecimentos do teste de broncoprovocação e da disponibilidade médica para atendimento quando necessário.

2.1 TESTE DE BRONCOPROVOCAÇÃO

As crianças de ambos os grupos foram avaliadas quanto ao grau de HB através do teste de broncoprovocação (TBP) com metacolina.

2.1.1 Preparo da Solução de Metacolina

A metacolina (acetyl B methyl choline chloride - Sigma Chemical Co.) em pó foi conservada em frasco hermeticamente fechado, em dessecador com silicagel na temperatura de -20 °C. Utilizando-se balança analítica procedia-se à pesagem do pó, que era diluído em solução fisiológica de modo a fornecer as seguintes concentrações em mg/ml: 0.03; 0.12; 0.5; 2.0; 8.0; 12.0. A conservação destas soluções em geladeira era mantida por no máximo 15 dias, em frascos esterilizados e fechados com tampa de borracha e lacre de alumínio.

A atividade biológica das soluções foi testada contra a acetilcolina utilizando-se a técnica de cascata (VANE, 1964).

2.1.2 Critérios adotados para a realização do Teste de Broncoprovocação

O teste só foi realizado estando a criança assintomática, no horário entre 11 e 13 horas.

Os pacientes sob uso diário de medicação foram orientados a suspender as drogas tanto as por via oral quanto às tópicas (aerossóis), segundo as recomendações de CHAI e col. (1975): beta-adrenérgicos, anticolinérgicos e teofilina de curta duração, nas 8 horas anteriores à realização do teste; teofilina de liberação lenta, cromoglicato dissódico e corticosteróides nas 24 horas antecedentes ao teste e antihistamínicos nas 96 horas anteriores ao teste.

2.1.3 Técnica de Inalação segundo AVITAL e col. (1987)

O paciente foi submetido inicialmente a uma nebulização com solução fisiológica e O₂ (5l/min) em máscara facial, durante 2 minutos. A seguir a metacolina diluída em concentrações crescentes (0,03; 0,12; 0,5; 2,0; 8,0; 12,0 mg/ml) foi nebulizada nas mesmas condições e dois minutos após cada nebulização realizava-se a avaliação dos sons respiratórios através da ausculta pulmonar e/ou sintomas tais como tosse e taquipnéia. A concentração de metacolina capaz de provocar o aparecimento de sibilos, determinava a interrupção do teste,

estabelecendo-se assim o PCW (Provocation Concentration Wheezy). Ao final da prova, todas as crianças que apresentaram tosse, taquipnéia ou sibilância foram medicadas com beta-adrenérgico em nebulização.

2.1.4 Avaliação do grau de Hiperreatividade Brônquica

De acordo com a concentração de metacolina capaz de desencadear sibilância a HB foi classificada em leve, moderada e grave. A HB elevada foi definida quando o teste era interrompido nas concentrações de 0,03 a 0,12 mg/ml; moderada nas concentrações entre 0,12-2,0 e leve nas concentrações entre 2 e 12 mg/ml. As crianças que não responderam até a concentração máxima de 12,0 mg foram consideradas como HB ausente.

HB	Elevada		Moderada		Leve		Ausente
mg/ml	0.03	0.12	0.5	2	8	12	
metacolina							

2.2 CRITÉRIOS PROGNÓSTICOS DE GRAVIDADE DA SÍNDROME DO "BEBE CHIADOR"

Foram considerados os seguintes dados:

2.2.1 Idade em meses da primeira crise de sibilância

2.2.2 Gravidade clínica

Foi analisada em função de:

- terapêutica necessária para o controle dos sintomas nos 2 primeiros anos de vida em: leve quando necessitavam de broncodilatadores apenas nas crises; moderada quando além de broncodilatadores nas crises necessitavam de medicação profilática diária como cromoglicato dissódico ou teofilina; e graves aquelas que necessitavam de corticoterapia para o controle dos sintomas (AVITAL e col., 1987);

- frequência e gravidade das crises na idade pré-escolar em relação aos 2 primeiros anos de vida;

- persistência de alterações de imagens radiológicas analisadas através de um radiograma de tórax em posição pósterio-anterior (PA) e perfil. Estes foram realizados em todas as crianças do grupo de pacientes na idade pré-escolar e em período assintomático. Na avaliação de sinais de hiperinsuflação pulmonar foram adotados os critérios de HOROWITZ (1969): na posição onteroposterior: aumento da radiotransparência, altura

do tórax maior que a largura, rebaixamento do diafragma com diminuição dos ângulos costofrênicos, coração verticalizado; em perfil, aumento do diâmetro antero-posterior do tórax, nivelamento ou concavidade do diafragma, aumento dos espaços retroesternal e retrocardíaco.

2.2.3 Relação temporal entre a última crise de sibilância e o teste de broncoprovocação

O tempo transcorrido entre a última crise e a data da realização do TBP foi expresso em meses, nos seguintes intervalos: 0-2 meses; >2-6 meses; superior a 6 meses.

2.2.4 Fator Desencadeante do quadro de sibilância

Foi questionado a relação entre o aparecimento das crises de "chiado" com os seguintes fatores: infecções de vias aéreas, mudanças climáticas, contato com poeira doméstica ou com ingestão de algum tipo de alimento.

2.2.5 Diagnóstico etiológico

O diagnóstico etiológico dos "bebês chiadores" foi evolutivo e os critérios clínico-laboratoriais utilizados foram os recomendados pela literatura, descritos em DANTAS-BEZERRA

(1989). Exceto os exames laboratoriais incluídos como rotina para o grupo, os demais foram solicitados conforme a indicação clínica.

- Exames da rotina: parasitológicos de fezes, hemograma, pesquisa de sangue oculto nas fezes, radiograma de tórax (posição pósterio-anterior e perfil) e esofagograma.
- Teste de Mantoux.
- Avaliação da imunocompetência: imunidade humoral (n. absoluto e percentual de linfócitos B em sangue periférico, dosagem de imunoglobulinas séricas, IgA secretória salivar, título de isohemaglutininas, teste de Schick); Imunidade celular (n. absoluto e percentual de linfócitos T em sangue periférico, testes de hipersensibilidade retardada); nível do complemento hemolítico total (CH₅₀); sistema fagocitário (n. absoluto de neutrófilos e monócitos em sangue periférico e quimiotaxia).
- Dosagem de IgE sérica total.
- Testes de hipersensibilidade imediata para antígenos inalantes.
- Dosagem do cloro e sódio no suor.
- Cintilografia pulmonar.

- Tomografia pulmonar computadorizada.
- Broncoscopia.
- Broncografia.
- Biópsia pulmonar

2.3 MARCADORES DE ATOPIA

2.3.1 Antecedente de Atopia

Foi considerado positivo quando havia história atual ou pregressa de manifestações clínicas compatíveis com rinite alérgica, e/ou urticária, e/ou dermatite atópica, e/ou conjuntivite alérgica, pessoal ou nos familiares (pais, irmãos, tios, avós), e/ou asma como antecedente familiar.

2.3.2 Nível Sérico de IgE total

Para a realização da dosagem do nível sérico de IgE total todas as crianças do grupo BC entre 4 e 6 anos de idade foram submetidas previamente a tratamento com Mebendazol e Tiabendazol (30mg/Kg) por 5 dias, no mínimo 30 dias anteriores a dosagem.

Foi utilizado um método imunoenzimático - o Elisa (Abbott Laboratories, Chicago-USA) e os resultados comparados aos valores referência de crianças normais por idade obtidos por KJELLMAN e col. (1976) e por SAARINEN e col. (1982). Considerou-se elevado o nível de IgE sérico superior a 2 desvios padrões acima da média geométrica dos valores referência.

2.3.3 Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata

Os pacientes em estudo foram submetidos ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata entre os 4 e 6 anos de idade, usando-se uma bateria padrão com alérgenos inalantes (Laboratório de Extratos Alergênicos Ltda - Rio de Janeiro), um controle positivo com histamina a 0.1% e um controle negativo com salina. As soluções antigênicas utilizadas foram: extrato de poeira doméstica, extrato de pelos de animais, de lã e de fungos. Estes alérgenos foram aplicados na face volar do antebraço, através de injeção intradérmica de 0.02ml. A evidência de sensibilização a um particular alérgeno foi definida através da avaliação do diâmetro da pápula de induração obtida após 20 minutos da aplicação do alérgeno e a resposta foi quantificada em (+).

O resultado foi considerado positivo em função do diâmetro da pápula obtido com a solução de histamina (1mg/ml) se este fosse igual ou superior a 3mm (CHARPIN e col., 1987).

Utilizamos neste trabalho apenas os resultados obtidos

com o teste de extrato de poeira doméstica.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística dos dados utilizou-se o teste de Análise de Variância "ONE-WAY" para os casos onde pretendeu-se comparar vários grupos em função de uma variável contínua (por exemplo, idade). Quando a comparação restringiu-se a apenas 2 grupos, o teste aplicado foi o de "t-student".

Para testar a interdependência entre pares de variáveis categoriais (por exemplo, grau de HB com sexo) aplicou-se o teste qui-quadrado.

A descrição metodológica dos testes enunciados pode ser vista em SOKAL & ROHLF (1981).

As estatísticas de teste (t , F e X^2 foram confrontadas com as respectivas distribuições de probabilidade para as hipóteses de nulidade, quando $P(X > x)$, onde x é o resultado da estatística de teste. Nos casos em que $P(X > x)$ fosse menor do que 0.05, optou-se por rejeitar a hipótese de nulidade.

O "software" utilizado para as aplicações dos testes foi o SYSTAT (WILKINSON, 1987).

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS "BEBÊ CHIADOR" E CONTROLE

As 49 crianças incluídas neste estudo tinham idades entre 4 e 6 anos e eram acompanhadas clinicamente desde a época do diagnóstico de síndrome do "Bebê Chiador" (BC). Um grupo de 20 pré-escolares sadios constituiu o grupo controle. As características dos dois grupos encontram-se nos anexos 1 e 2.

A idade média para os dois grupos foi de 60 e 59 meses respectivamente. A relação entre o sexo masculino e feminino para o grupo BC foi de 3:1 e para o grupo controle foi de 1,5:1. Para testar a diferença entre os dois grupos, com relação a idade atual aplicou-se o teste "t-student" como consta a tabela 1. O resultado foi não significativo. Por intermédio de testes qui-quadrados procurou-se demonstrar a relação entre as variáveis sexo e antecedente de atopia com a variável grupo, dividida em 2 categorias: grupo controle e grupo "Bebê Chiador" (Tabelas 2 e 3).

Tabela 1

DISTRIBUIÇÃO DA IDADE ATUAL NOS GRUPOS "BEBÊ CHIADOR" (BC) E CONTROLE

Grupos	N	Idade Atual (Meses)		Média	Desvio Padrão
		Min.	Máx.		
BC	49	48	72	60,08	9,42
Controle	20	48	72	59,05	9,43

N = Número de crianças; Min = Mínima; Máx = Máxima

Teste "t-student"

Desvio-padrão conjunto = 9.429; t = 0.412; g.l.=67; p=0.681

Tabela 2

DISTRIBUIÇÃO DO SEXO NOS GRUPOS "BEBÊ CHIADOR" (BC) E CONTROLE.

Grupos	Masculino		Feminino		Total	
	N	%	N	%	N	%
BC	37	75,5	12	24,5	49	100,0
Controle	12	60,0	8	40,0	20	100,0
Total	49	71,0	20	29,0	69	100,0

N = Número de crianças

Teste qui-quadrado

 $X^2 = 1.660$; g.l. = 1; $p = 0.198$

Tabela 3

DISTRIBUIÇÃO DOS ANTECEDENTES DE ATOPIA PESSOAL E/OU FAMILIAR NOS GRUPOS "BEBÊ CHIADOR" (BC) E CONTROLE.

Grupos	ANTECEDENTE DE ATOPIA					
	Positivo		Negativo		Total	
	N	%	N	%	N	%
BC	39	79,6	10	20,4	49	100,0
Controle	12	60,0	8	40,0	20	100,0
Total	51	73,9	18	26,1	69	100,0

N = Número de crianças

Teste qui-quadrado

 $X^2 = 2.827$; g.l. = 1; $p = 0.093$

O teste de broncoprovocação com metacolina (TBP) foi realizado nas 20 crianças controle e em 44 crianças do grupo BC

(2 crianças não o realizaram porque apresentavam sintomas diarreicos, 1 havia sido submetida a pneumectomia e 2 não compareceram). Mais de 90% das crianças do grupo BC apresentaram HB distribuídas entre os graus leve (PCW entre 8,0-12,0 mg/ml de metacolina) e moderado (PCW entre 0,5-2,0 mg/ml). Não houve nenhum caso de HB elevada (PCW entre 0,03-0,12 mg/ml) e 4 crianças não responderam ao TBP até a concentração máxima de 12,0 mg/ml. No grupo controle apenas 1 criança apresentou HB leve (Figura 1). A análise estatística demonstrou uma associação entre o grau de HB e o grupo "Bebê Chiador" (Tabela 4).

Tabela 4

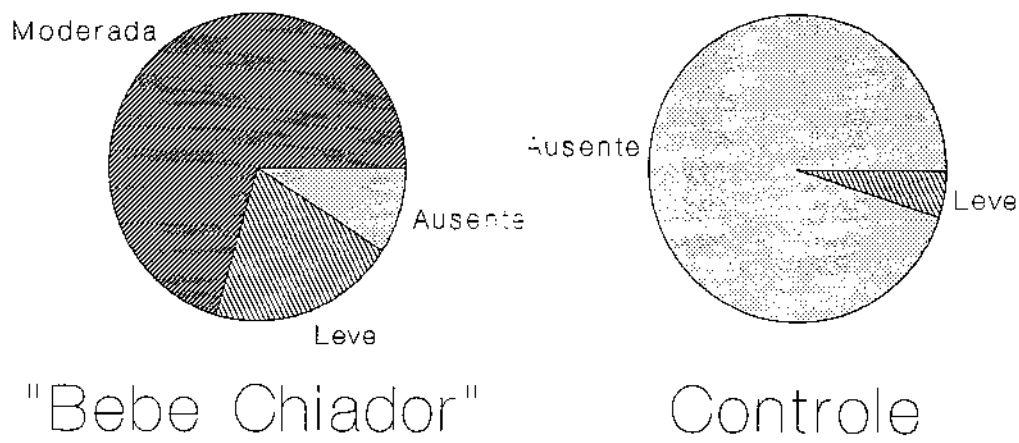
GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA (HB) NOS GRUPOS "BEBÊ CHIADOR" (BC) E CONTROLE.

Grupos	GRAU DE H.B.							
	Ausente		Leve		Moderada		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
BC	4	9,1	9	20,4	31	70,5	44	100,0
Controle	19	95,0	1	5,0	0	0,0	20	100,0
Total	23	35,9	10	15,6	31	48,5	64	100,0

N = Número de crianças

Teste qui quadrado

$\chi^2 = 44.431$; g.l. = 2; $p < 0.001$



Graus de Hiperreatividade Brônquica nos grupos estudados

2. HIPERREATIVIDADE BRONQUICA E GRAVIDADE CLÍNICA DA SÍNDROME DO "BEBÊ CHIADOR"

Considerando-se os mesmos graus de HB observou-se que a idade de início dos sintomas referida pela mãe variou entre 7,3 e 11,0 meses; sendo que a idade mínima oscilou entre 1,0 e 6,0 meses e a idade máxima entre 12,0 e 20,0 meses. Não evidenciou-se nenhuma associação entre a idade de início dos sintomas e o grau de HB (Tabela 5) assim como entre o grau de HB e o sexo (Tabela 6).

Tabela 5

GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRONQUICA (HB) E A IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS NO GRUPO DE BEBÊS CHIADORES.

Grau de HB	Idade Início (Meses)				
	N	Min.	Máx.	Média	Desvio Padrão
Ausente	4	6,0	18,0	11,0	5,2
Leve	9	1,0	12,0	6,8	4,5
Moderada	31	1,0	20,0	7,3	5,1

N = Número de crianças

Min = Mínimo; Máx = Máximo

Análise de Variância para o grau de HB

SQentre = 53.132 (g.l.=2); SQdentro = 1063.663 (g.l.=41);

F = 1.024; P = 0,368

Tabela 6

GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRONQUICA (HB) E O SEXO NO GRUPO "BEBE CHIADOR".

Sexo	GRAU DE H.B.							
	Ausente		Leve		Moderada		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Masculino	3	8,8	8	23,5	23	67,7	34	100,0
Feminino	1	10,0	1	10,0	8	80,0	10	100,0
Total	4	9,1	9	20,4	31	70,5	44	100,0

N = Número de crianças

Teste qui-quadrado

$X^2 = 0.871$ g.l. = 2; $p = 0.647$

A gravidade clínica da Síndrome classificada em função da terapêutica necessária para o controle dos sintomas revelou que entre os pacientes com gravidade clínica moderada predominou um grau moderado de HB (figura 2) A análise estatística da relação entre gravidade clínica da síndrome e o grau de HB demonstrou uma associação significativa (Tabela 7). Não encontrou-se associação entre a gravidade clínica da síndrome com a idade de início da sibilância e nem com o sexo (Tabelas 8 e 9).

Tabela 7

GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRONQUICA (HB) EM RELAÇÃO A GRAVIDADE CLÍNICA LEVE, MODERADA E GRAVE NO GRUPO "BEBE CHIADOR".

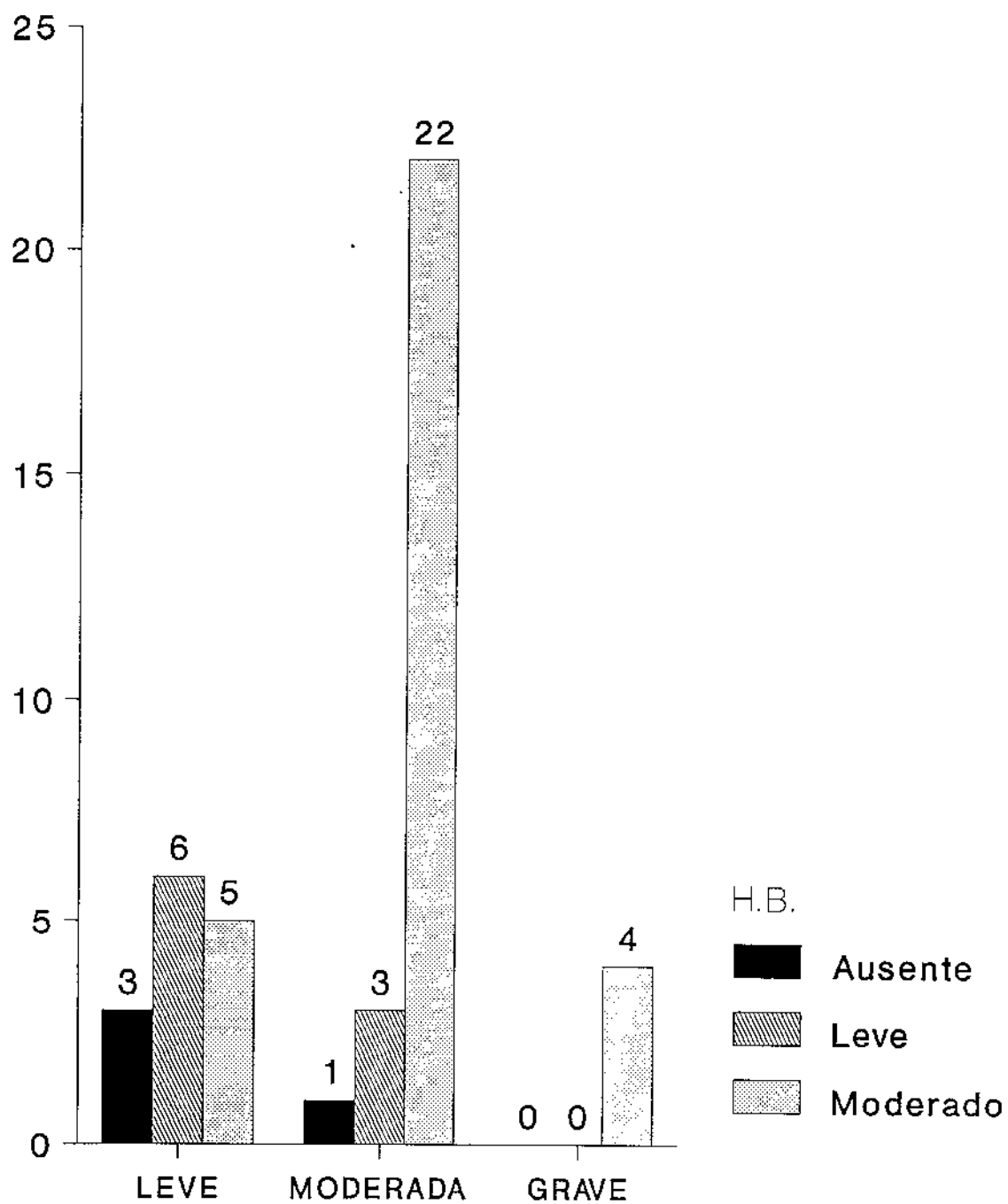
Gravidade Clínica	GRAU DE H.B.							
	Ausente		Leve		Moderada		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Leve	3	21,4	6	42,8	5	35,8	14	100,0
Moderada	1	3,9	3	11,5	22	84,6	26	100,0
Grave	0	0,0	0	0,0	4	100,0	4	100,0
Total	4	9,1	9	20,4	31	70,5	44	100,0

N = Número de crianças

Teste qui-quadrado

$\chi^2 = 12.392$ g.l. = 4 p = 0.015

Figura 2



Graus de Hiperreatividade Brônquica e gravidade clínica no grupo "Bebê Chiador".

Tabela 8

DISTRIBUIÇÃO DA IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS (EM MESES) E A GRAVIDADE CLÍNICA DA SÍNDROME DO "BEBÊ CHIADOR".

Gravidade Clínica	IDADE DE INÍCIO (Meses)				
	N	Min.	Máx.	Média	DP
Leve	14	1,0	18	6,6	4,6
Moderada	27	1,0	18	7,6	4,8
Grave	8	1,0	20	6,5	6,6

N = Número de crianças; Min = mínimo; Máx = máximo

DP = Desvio Padrão

Análise de Variância para a gravidade clínica

SQentre = 13.183 (g.l. = 2); SQdentro = 1199.511 (g.l. = 46);

F = 0.253; P = 0,778

Tabela 9

GRAVIDADE CLÍNICA DA SÍNDROME E O SEXO NO GRUPO "BEBÊ CHIADOR".

Sexo	GRAVIDADE CLÍNICA							
	Leve		Moderada		Grave		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Masculino	13	35,1	20	54,1	4	10,8	37	100,0
Feminino	1	8,3	7	58,3	4	33,4	12	100,0
Total	14	28,6	27	55,1	8	16,3	49	100,0

N = Número de crianças

Teste qui-quadrado

$\chi^2 = 5.124$ 2 g.l. p = 0.077

Na idade pré-escolar a frequência e a intensidade das crises estavam reduzidas em 75% das 49 crianças, havendo apenas 4 crianças graves apresentando nas radiografias de tórax imagens de hiperinsuflação pulmonar permanente.

O intervalo de tempo entre a última crise e o TBP para a maioria das crianças foi de no máximo 2 meses, não havendo associação com o grau de HB (Tabela 10).

Infecções de vias aéreas (IVA) foi o principal fator desencadeante de crises referido pela mãe, seguido por mudanças climáticas. A poeira doméstica e os alimentos não foram considerados pela mãe, como fatores desencadeantes de crise. Não evidenciou-se associação entre o grau de HB e os fatores desencadeantes de crise referidos (Tabela 11).

Tabela 10

GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA (HB) E RELAÇÃO TEMPORAL COM A ÚLTIMA CRISE DE SIBILÂNCIA NO GRUPO "BEBÊ CHIADOR".

Última Crise (Meses)	GRAU DE H.B.							
	Ausente		Leve		Moderada		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
1 a 2	3	12,5	2	8,3	19	79,2	24	100,0
>2 a 6	0	0,0	3	50,0	3	50,0	6	100,0
>6	1	7,1	4	28,6	9	64,3	14	100,0
Total	4	9,1	9	20,4	31	70,5	44	100,0

N = Número de crianças

Teste qui-quadrado

$\chi^2 = 6.337$; g.l. = 4 p = 0.175

Tabela 11

GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRONQUICA (HB) EM RELAÇÃO AOS FATORES DESENCADEANTES DE CRISE NO GRUPO "BEBÊ CHIADOR".

Fatores Desenca- deantes	GRAU DE H.B.							
	Ausente		Leve		Moderada		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Mudança de Clima	1	8,3	2	16,7	9	75,0	12	100,0
I.V.A.	3	9,7	7	22,6	21	67,7	31	100,0
Nenhum	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Total	4	9,1	9	20,4	31	70,5	44	100,0

N = Número de crianças

Teste qui-quadrado

$\chi^2 = 0.659$; g.l. = 4 p = 0,956

3. HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA E ATOPIA

A dosagem do nível sérico de IgE total foi realizada em 36 crianças do grupo BC (Anexo 3). Mais de 40% das crianças deste grupo apresentaram nível sérico de IgE total elevado, (Figura 3), no entanto não encontrou-se associação entre o grau de HB e o nível sérico de IgE (Tabela 12).

Tabela 12

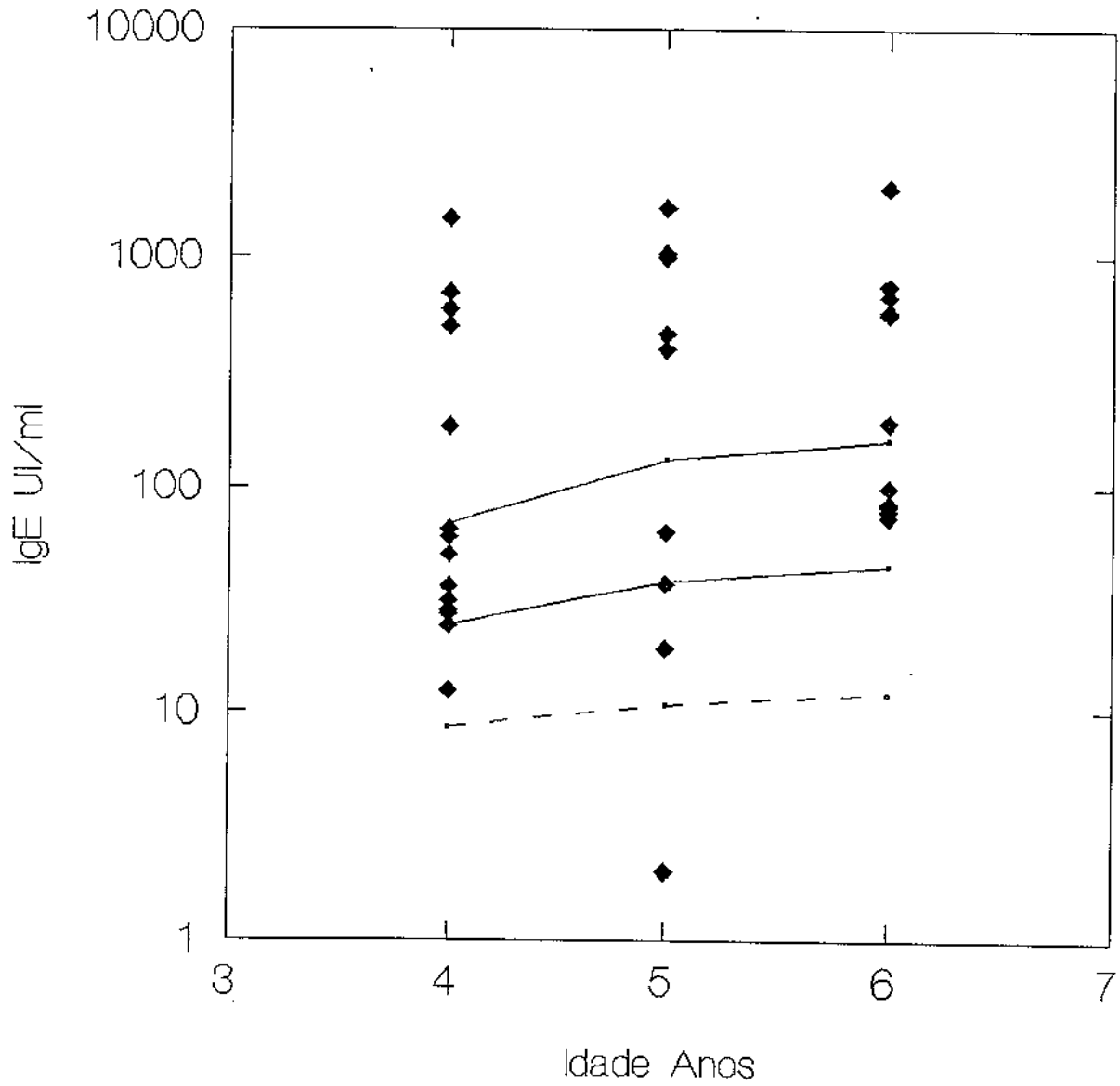
GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA (HB) EM RELAÇÃO AO NÍVEL SÉRICO DE IgE TOTAL (UI/ml) NO GRUPO "BEBÊ CHIADOR".

IgE (UI/ml)	GRAU DE H.B.							
	Ausente		Leve		Moderada		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	2	10,0	3	15,0	15	75,0	20	100,0
Elevado	1	6,2	5	31,2	10	62,6	16	100,0
Total	3	8,3	8	22,2	25	69,5	36	100,0

N = Número de crianças

Teste qui-quadrado

$X^2 = 1.406$; g.l. = 2; $p = 0.495$



Níveis séricos de IgE total no grupo de "Bebê Chiador". Média geométrica (linha tracejada) e Desvios padrões (linhas contínuas), baseados em Kjellman e col. (1976). Cada ponto representa um indivíduo.

Em relação aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, 81.4% (22/27) das crianças apresentaram resultado positivo aos antígenos da poeira doméstica, não havendo porém associação entre esta positividade e o grau de HB (Tabela 13).

Tabela 13

GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRONQUICA (HB) EM RELAÇÃO AOS TESTES CUTÂNEOS DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA (TCHI) PARA A POEIRA DOMÉSTICA NO GRUPO "BEBÊ CHIADOR".

TCHI	GRAU DE H.B.							
	Ausente		Leve		Moderada		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Positivo	2	9,1	5	22,7	15	68,2	22	100,0
Negativo	1	20,0	1	20,0	3	60,0	5	100,0
Total	3	11,0	6	22,0	18	67,0	27	100,0

N = Número de crianças

Teste qui-quadrado

$X^2 = 0,491$; g.l. = 2; $p = 0,782$

Quanto ao diagnóstico etiológico da síndrome do BC, considerou-se como asma atópica a criança que apresentasse pelo menos 2 dos seguintes critérios: nível sérico elevado de IgE total, TCHI positivo para antígenos da poeira doméstica e antecedente pessoal e/ou familiar de atopia. Encontrou-se uma prevalência de asma atópica de 56.8% (25/44); "Happy Wheezy Baby" (sibilância induzida por infecções de vias aéreas superior e presente apenas nos 2 primeiros anos de vida) 9.1% (4/44); Refluxo gastroesofágico 11.6% (5/44), dos quais 3 apresentavam também atopia; Fibrose Cística 2.2% (1/44); Deficiência seletiva de IgA 2.2% (1/44); Malformações pulmonares 4.5% (2/44) e Pneumonias de repetição de causa não definida 13.6% (6/44) (Figura 4).

Diagnostico Etiologico na Sindrome do Bebe Chiador

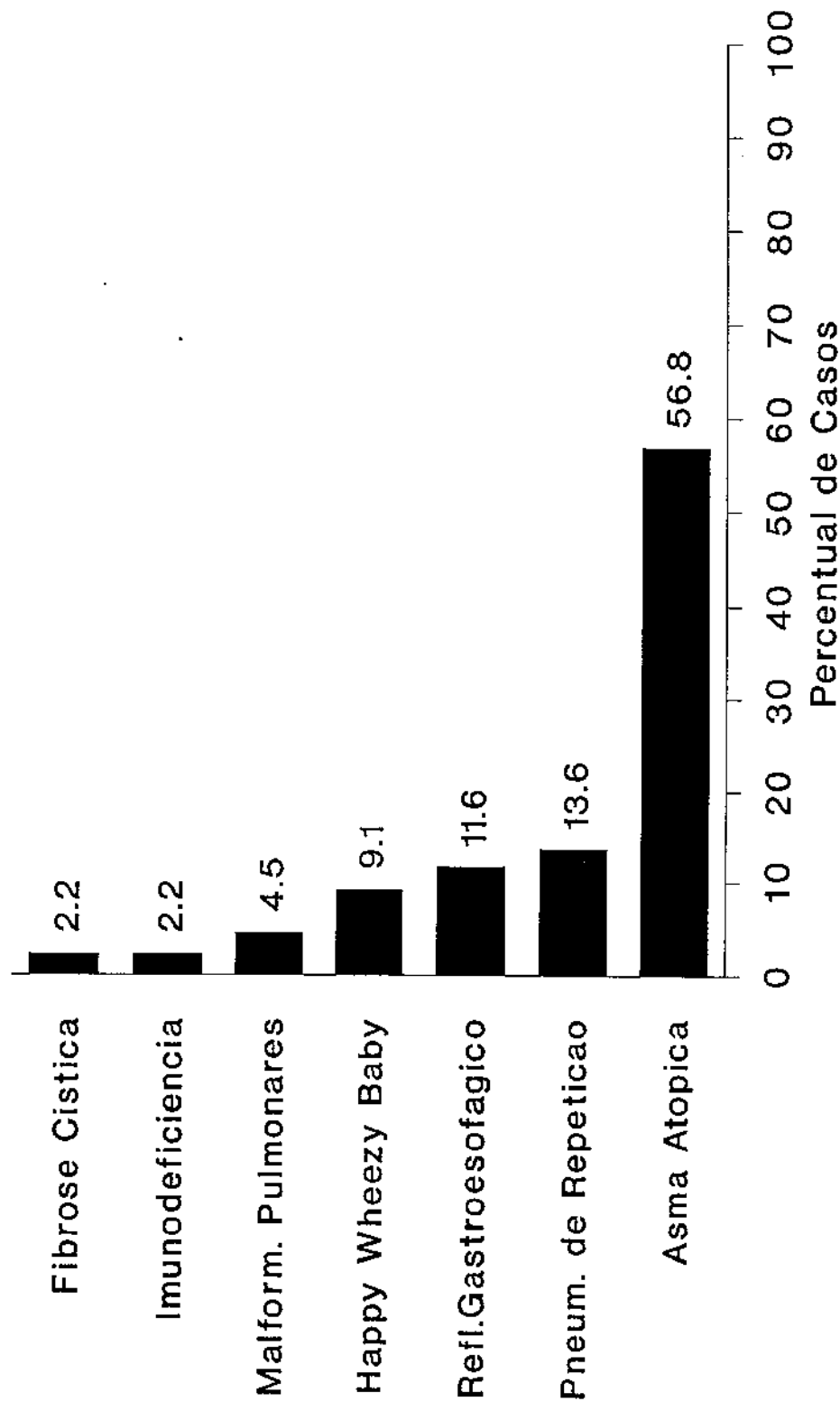


Figura 4

Analisando a relação entre o grau de HB em asmáticos atópicos e não atópicos observou-se que a maioria das crianças de ambos os grupos apresentava HB moderada e que 3 das 4 crianças com HB ausente era do grupo não atópico. Não foi observada nenhuma relação entre atopia e o grau de HB (Tabela 14).

tabela 14

GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA (HB) E O DIAGNÓSTICO DE ASMA ATÓPICA OU NÃO ATÓPICA NO GRUPO "BEBE CHIADOR".

Diagnós- tico	GRAU DE H.B.							
	Negativa		Leve		Moderada		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Asma Atópica	1	4,0	5	20,0	19	76,0	25	100,0
Asma N.Atópica	3	15,8	4	21,0	12	63,2	19	100,0
Total	4	9,1	9	20,4	31	70,5	44	100,0

N = Número de crianças

Teste qui-quadrado

$X^2 = 1.909$; g.l. = 2 p = 0,385

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo confirmam a hipótese de que os asmáticos representam uma população hiperreativa distinta da distribuição normal de reatividade de vias aéreas; e que "Bebês Chiadores" manifestam Hiperreatividade Brônquica nas mesmas concentrações de metacolina que crianças mais velhas (PRENDIVILLE e col 1987).

Há porém três aspectos que merecem discussão. Primeiramente a medida e interpretação das variações nos graus de HB; segundo os fatores considerados prognósticos para a HB na síndrome do "Bebê Chiador"; e terceiro a relação existente entre a HB e a atopia.

Considerou-se como limite superior de HB a concentração máxima de 12 mg/ml de metacolina. Mais de 90% das crianças do grupo BC apresentaram HB, sendo que a maioria delas respondeu entre as concentrações de 0,5-2,0 mg/ml e foram consideradas como portadoras de HB de grau moderado. Não houve nenhum caso de HB elevada (PCW inferior a 0,5 mg/ml); apenas 3 crianças responderam a concentração superior a 8 mg/ml de metacolina (casos 44, 46, 48) e todas haviam apresentado sua última crise de "chiado" há mais de 1 ano.

Qualquer nível para o qual a HB seja definida é considerado arbitrário. Em geral os limites são definidos dependendo da metodologia e da população avaliadas. Estudos populacionais

de HB, através de testes provocativos com metacolina têm estabelecido como indicativo de responsividade aumentada um PC20 inferior a 8 mg/ml (COCKCROFT e col., 1977). JOSEPHS e col. (1989), estudando a reatividade de vias aéreas em crianças e adultos consideram como limite de HB um PD20 inferior a 12,8 μ mol (3,5 mg) de metacolina. MALLOZI (1989), avaliando HB em crianças brasileiras asmáticas e normais, encontrou como limite superior para crianças asmáticas um PC20 VEF1 de metacolina igual a 2,0 mg/ml.

Por outro lado, 4 crianças do grupo BC não responderam ao teste (casos 9,11,25,32), e com exceção dos casos 25 e 32, as duas outras crianças só apresentavam clínica de "chiado" durante infecções de vias aéreas. SEARS e col. (1986) e VAN ASPEREN e col. (1990) também encontraram nos seus trabalhos crianças com história de sintomas asmáticos não responsivas à metacolina.

No grupo controle, apenas 1 criança (caso 2) apresentou responsividade brônquica no limite dos asmáticos (PCW=8 mg/ml de metacolina). Esta criança apesar de nunca ter apresentado sintomas asmáticos, tinha pai e irmão asmáticos. Para LONGO e col. (1987), a HB é um fator herdado de caráter autossômico dominante e para RAMSDALE e col. (1985) e WOOLCOCK e col. (1989), a hiperresponsividade das vias aéreas em indivíduos assintomáticos pode estar associada à asma subclínica.

Neste estudo, a maioria das crianças do grupo BC desenvolveram tosse e aumento da frequência respiratória durante o TBP com as concentrações mais altas de metacolina, ou na concen-

tração anterior à que determinou o PCW. Mas, nenhuma criança mostrou sinais de insuficiência respiratória ou tornou-se visivelmente hipóxica; uma recuperação espontânea foi observada em torno de 15 a 20 minutos após a interrupção do teste ou prontamente à nebulização com uma droga beta-agonista que foi feita em todos os que desenvolveram quadro de sibilância. Em 3 crianças do grupo BC (casos 9,12,32) e em uma criança do grupo controle (caso 2), o teste foi repetido com um intervalo não inferior a 1 mês, utilizando-se em um dos testes um nebulizador com circuito fechado "DeVilbiss 645" com fluxo de oxigênio, obtendo-se resultados idênticos nos dois testes.

A maioria dos BC ficam livres dos seus sintomas com o crescimento (FOUCARD & SJBERG, 1984; PARK e col., 1986). Entretanto alguns continuam com sintomas de asma por toda a infância e até a vida adulta, não se sabendo ao certo que fatores poderiam estar ligados ao seu prognóstico.

Uma relação entre prognóstico de asma brônquica e idade de início dos sintomas apesar de ter sido demonstrada em trabalho realizado por McNICOLL & WILLIAMS (1973), não foi confirmada nos trabalhos subseqüentes de BLAIR (1977) e de PARK e col. (1986). No presente trabalho, apesar da idade de início dos sintomas asmatiformes terem variado entre 1 e 20 meses, nenhuma relação foi encontrada entre ela e o grau de HB entre os 4 e 6 anos de idade.

O sexo masculino predominou no grupo BC numa relação de 3:1. Já é bem estabelecido uma maior prevalência de afecções

respiratórias em crianças do sexo masculino (GOLD e col. 1989). Segundo TAUSSIG e col (1981), as vias aéreas de meninos, até a idade dos 5 anos, são menores do que as vias aéreas de meninas, o que os torna mais predispostos a doenças respiratórias nesta faixa etária. A ausência de relação entre o grau de HB e o sexo, encontrada neste trabalho, concorda com os resultados obtidos nos trabalhos de HOPP e col (1985) e BRITTON e col. (1986).

A HB tem sido correlacionada com a gravidade dos sintomas asmáticos (HOPP e col., 1985; JOSEPHS e col., 1989) e a quantidade de medicação necessária para o controle dos sintomas (JUNIPER e col., 1981; MURRAY e col., 1981; YAN e col., 1983). PARK e col. (1986) demonstraram que quanto maior a frequência de crises entre os 4 e 5 anos de idade maior é a possibilidade desta criança permanecer sibilando na infância tardia. A análise prognóstica da gravidade clínica dos BC deste estudo realizada em função da terapêutica necessária para o controle dos sintomas nos 2 primeiros anos de vida, da frequência e gravidade das crises na idade pré-escolar e da persistência de imagem radiológica de hiperinsuflação pulmonar nesta idade, sugere um bom prognóstico para a maioria delas. Em torno de 55% (27/49) dos BC apresentavam gravidade clínica moderada (em função da terapêutica utilizada para o controle dos sintomas nos 2 primeiros anos de vida) e apenas 8 crianças eram graves. Além do que, em torno de 75% (36/49) delas já haviam reduzido a frequência e a intensidade de suas crises e somente 4 crianças graves apresentavam alterações radiológicas permanentes, representadas por sinais de hi-

perinsuflação pulmonar. Foi bem evidente a correlação entre o grau de HB e a gravidade clínica da síndrome. 54

A ausência de uma relação temporal entre a última crise de "chiado" e o grau de HB encontrada neste trabalho pode em parte ser explicada pelos seguintes fatores: a maioria das crianças havia sibilado nos últimos 2 meses; o tratamento efetivo destas crianças em confronto com 31% das crianças assintomáticas há mais de 6 meses; os pequenos intervalos de tempo utilizados neste trabalho, desconhecendo-se o período pós crise no qual a reatividade diminui ou retorna ao normal; e a heterogeneidade de etiologias do grupo estudado. JOSEPHS e col. (1989), estudando a relação entre reatividade de vias aéreas e sintomas de asma através de TBP com metacolina, encontraram que os pacientes que apresentavam níveis mais altos de HB eram de fato os pacientes que apresentavam clinicamente asma grave, no entanto não encontrou-se nenhuma relação temporal entre a crise de asma e o grau de HB.

O fator desencadeante de crise de "chiado" mais relacionado pela mãe foi a infecção respiratória (31/44) confirmando referências da literatura de que o fator precipitante mais comum de asma no lactente é a infecção respiratória (McINTOSH, 1976). Não foi possível demonstrar nenhuma associação entre o grau de HB e o fator desencadeante. Para O'CONNOR e col. (1989), a infecção respiratória e a exposição a poluentes do ar podem causar aumento temporário na responsividade das vias aéreas, porém sua influência a longo prazo na responsividade é incerta.

É descrito na literatura formas atópicas e não atópicas de asma, baseadas na presença ou ausência de reatividade cutânea para 1 ou mais aeroalérgeno considerado capaz de induzir a doença e na presença ou ausência de concentração elevada de IgE sérica. Existe ainda trabalhos que definem atopia baseado apenas na presença do antecedente familiar de atopia (STICK e col, 1991). Mais de 70% dos nossos "Bebês Chiadores" tinham antecedentes de atopia pessoais e/ou familiares.

A determinação do nível sérico de IgE total, apesar de ser citado em alguns trabalhos como o exame mais significativo, seja para a predição, seja para o diagnóstico de atopia, tem valores limitados uma vez que pode estar normal em alguns casos de hipersensibilidade imediata mediada por IgE, ou estar aumentado em numerosas situações distintas de doenças atópicas (SAARINEN e col. 1982).

Teve-se o cuidado de só realizar o referido exame 30 dias após as crianças terem recebido o tratamento com a associação mebendazol-tiabendazol. Mais de 40% (16/36) das crianças do grupo BC apresentaram nível sérico de IgE total elevado.

Na interpretação destes resultados foram utilizados os valores referenciais de crianças normais encontrados por KJELLMANN e col (1976) e SAARINEN e col (1982), visto que não dispomos de valores nacionais de referência. A metodologia utilizada na dosagem de IgE das crianças deste estudo, diferiu da utilizada pela literatura referenciada. No entanto, trabalhos demonstram resultados comparáveis de nível sérico de IgE em indivíduos

normais, quando quantificados por diferentes métodos (NYE e col. , 1975). Nenhuma correlação foi encontrada entre o nível sérico de IgE total e o grau de HB. BURROWS e col. (1989), demonstraram associação entre a frequência de asma e o nível sérico de IgE total em todos os grupos etários, tanto em atópicos como em não atópicos. FOUCARD & SJBERG (1984), encontraram níveis séricos de IgE total elevados em 24% de BC aos 12 anos de idade; e dentre os não atópicos 16% apresentavam IgE tão elevado quanto os atópicos. Os resultados destes trabalhos reduzem o valor preditivo da IgE sérica para a atopia, como dado isolado. Para REED (1989-a), a IgE pode estar elevada tanto na asma atópica como na asma não atópica, explicando que ela não é anticorpo específico e sim, resultado da produção elevada de IL-4 pelos linfócitos brônquicos.

Segundo PLATTS-MILLS e col (1983), a população atópica que é principalmente reativa ao ácaro da poeira doméstica, tem mais asma do que os reativos a outros alérgenos. Com relação ao presente trabalho, 81,4% das crianças que realizaram os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, apresentaram reação positiva aos antígenos da poeira doméstica. Nenhuma correlação foi encontrada entre o resultado desta reação e o grau de HB. CHARPIN e col (1987) diagnosticando atopia através de positividade aos TCHI a vários antígenos e utilizando o TBP com o carbacol para medir responsividade brônquica, também não encontraram correlação entre o grau de HB e atopia.

Definiu-se atopia em função da positividade a pelo me-

nos 2 dos 3 critérios acima referidos. A prevalência de asma atópica encontrada foi de 56,8% (25/44). No lactente a asma atópica é a causa mais comum de "chiado" (MORRIS & BERMAN, 1980; CARNEIRO-SAMPAIO e col., 1986), no entanto outras condições mór-bidas podem determinar o estreitamento de vias aéreas e promover o aparecimento de sibilância. A partir de dados clínico-evolutivo e laboratoriais, outros diagnósticos foram encontrados. Quatro crianças que sibilaram apenas com IVAS durante os 2 primeiros anos de vida, foram consideradas como "Happy Wheezy Baby" (PARK e col. 1986; WILSON, 1989). Refluxo gastro-esofágico (RGE) foi evidenciado através do esôfagograma em 5 crianças, destas, 3 também eram atópicas. A prevalência de RGE em pacientes com doença pulmonar recorrente varia de 16 a 75% (DANNUS e col., 1976; BRIERE col., 1979; CASAR e col., 1979; NAVARRO e col., 1981), entretanto o papel preciso do RGE na asma é questionado (MANSFIELD e col., 1989). Levando-se em consideração, que o esofagograma só demonstra positividade por RGE em torno de 50% dos casos (ARASU e col, 1980), é possível que outros casos possam existir neste grupo de pacientes.

Imunodeficiência foi encontrada em apenas 1 caso e tratava-se de uma imunodeficiência seletiva de IgA (DSIgA). Em trabalhos com crianças portadoras de broncopneumopatias recidivantes SOLE e col. (1985) e FERNALD e col, (1986) encontraram uma prevalência de DSIgA de 2% e 7% respectivamente.

A fibrose cística foi diagnosticada em 1 caso também. Das 2 crianças portadoras de malformações pulmonares submetidas

ao TBP, 1 tinha hipoplasia pulmonar direita com quadros de pneumonias de repetição, estando assintomática há mais de 1 ano; a outra criança apresentava bronquiectasias congênita.

Seis crianças apresentavam pneumonias de repetição sem nenhuma etiologia estabelecida até o final deste trabalho. Estas continuam sendo acompanhadas pelo serviço e sua evolução deverá trazer subsídios que esclareçam um diagnóstico. FERNALD e col. (1986) estudando 184 crianças com sintomatologia pulmonar crônica, encaminhadas para um hospital de referência, encontraram um diagnóstico específico em apenas 22% delas.

Apesar da literatura demonstrar maior incidência de HB em atópicos (COCKCROFT e col., 1984; TURNER e col., 1986), no presente trabalho nenhuma correlação foi encontrada entre o grau de HB e a atopia. Estes resultados sugerem que a atopia e a HB são de fato fenômenos independentes.

CONCLUSÕES

1. OS "BEBES CHIADORES" NA IDADE PRÉ-ESCOLAR REPRESENTAM UMA POPULAÇÃO HIPERREATIVA DISTINTA DA DISTRIBUIÇÃO NORMAL DE REATIVIDADE DE VIAS AÉREAS..
2. O GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA DE "BEBES CHIADORES" NA IDADE PRÉ-ESCOLAR NÃO TEM RELAÇÃO COM SEXO, IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS, RELAÇÃO TEMPORAL COM A ÚLTIMA CRISE DE CHIADO E NEM COM A ATOPIA
3. O GRAU DE HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA DE "BEBES CHIADORES" NA IDADE PRÉ-ESCOLAR CORRELACIONA-SE COM A GRAVIDADE CLÍNICA DA SÍNDROME.
4. A UTILIZAÇÃO DO PCW (CONCENTRAÇÃO DE METACOLINA CAPAZ DE PRODUIR SIBILÂNCIA) COMO ÍNDICE-RESPOSTA DE TESTE DE BRÔNCO-PROVOCAÇÃO, É UM MÉTODO PRÁTICO REPRODUTÍVEL E SEGURO PARA AVALIAR HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA EM CRIANÇAS DE BAIXA IDADE.
5. A HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA (HB) NEM SEMPRE É UM FATOR PERMANENTE E EXCLUSIVO DE ASMÁTICOS; EXISTEM ASMÁTICOS SEM HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA E INDIVÍDUOS COM HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA SEM TEREM MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE ASMA.
6. A HIPERREATIVIDADE BRÔNQUICA E A ATOPIA SÃO FENÔMENOS INDEPENDENTES OU NÃO CORRELACIONADOS.

BIBLIOGRAFIA

1. AAS, K.: Comparison between bronchial challenge and skin tests. Eur. J. Respir. Dis., 1986; 68:48.
2. AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS - American Thoracic Society Joint Committee on Pulmonary Nomenclature. Pulmonary terms and symbols. CHEST, 1975; 67:583.
3. ARASU, T.S.; WYLLIE, R.: Gastroesophageal reflex in infants and children-comparative accuracy of diagnostic methods. J. Pediatr., 1980;96:798.
4. AVITAL, A; BAR-YISHAY, E; SPRINGER, C.; GODFREY, S.: Bronchial provocation tests in young children using tracheal auscultation. Pediatr., 1988; 112:591.
5. BARBATO, A.; PISETTA, F.; NORBIATO, M.; RAGUSA, A; MESIRCA, P.; PESENTI, P.; MARCER, G.: Influence of aeroallergens on bronchial reactivity in children sensitized to grass pollens. Ann. Allergy, 1986; 56:138.
6. BARNES, P.J.: New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1989-a, 83:1013.
7. BARNES, P.J.: Airway neuropeptides and asthma. IN: VANE, J.R.

& HIGGS, G.A. (Ed) Asthma Basic mechanisms and therapeutic perspectives. Pythagora Press, Roma-Milan 1989-b, cap.7 p.127.

8. BARNES, P.J.; The new approach to the treatment of asthma. 1989-c; 321:1517. N. Engl. J. Med.

9. BARNES, P.J.; BARANIUR, J.N.; BELVISI, M.G.: Neuropeptides in the respiratory tract. Am. Rev. Respir. Dis., 1991, 144:1187.

10. BATLOUNI, M. Farmacologia dos bloqueadores do cálcio. Rev. Bras. Clín. Terap., 1991; vol.20:83.

11. BLAIR, H.: Natural history of wheezing in childhood. J. R. Soc. Med., 1979; 72:42.

12. BRAQUET, P.G.: Mediators and Vascular endothelium IN: HOFFMAN, P. - Lung & Respiration. 1990, 7:3.

13. BRIERE, G.G.; LAGOS, A.Q.; PACHECO, J.Z. & LABBE, A.A.: Asma Bronquial en el niño menor de dos años. Bol. Med. Hosp. Infant. Méx. 1979; 36:679

14. BRITTON, W.J.; WOOLCOCK, A.J.; PEAT, J.K.; SEDGWICK, C.J.; LLOYD, D.M.; LEEDER, S.R.: Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in children: The relationship between asthma and skin reactivity to allergens in two communities. Int. J. Epidemiol., 1986; 15:202.

15. BURROWS, B.; MARTINEZ, F.D.; HALONEN, M.; BARBEE, R.A.; CLINE, M.G.: Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. N Eng. J. of Med., 1989; 320:271.
16. CAMUSSI, G. Acute lung inflammation induced in the rabbit by local instillation of 1-O-octadecyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine or of native platelet-activating factor. Am. J. Pathol., 1983; 112:78.
17. CARNEIRO-SAMPAIO; CAMARGO, M.M.A.; PORTO, M.H.O.: Quadros Asmatiformes em lactentes. J. Ped., 1986; 61:243.
18. CASAR, C.; DIAZ, A.; CERUTI, E.; DANUS, O.; VILDOSOLA, C.: Bronquitis obstructiva recidivante del lactente. Bol. Med. Hosp. Infant. Méx., 1979; 36:653.
19. CHAI, H.; FAN, R.S.; FROELICH, L.A.; MATHISON, D.A.; MACLEAN, J.A.; ROSENTHAL, R. R.; SHEFFER, A. L.; SPECTOR, S. L.; TOWNLEY, R. G.: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J. Allergy Clin. Immunol., 1975, 156:323.
20. CHAPMAN, I.D.; ANDERSON, G.P.; MORLEY, J.: Neuropéptidos, un área emergente en la farmacología del asma. Trían. Rev. Sandoz de Cien. Med., 1989; 27:55.
21. CHARPIN, D. BADIER, M.; HEMON, Y.; LAGIER, F.; VERVLOET, D.;

- CHARPIN, J. Relationship between skin reactions to common allergens and non-specific bronchial reactivity in young healthy subjects. Clin. Allergy. 1987; 17:425.
22. COCKCROFT, D.W.; KILLIAN, D.N.; MELLON, J.J.A.; HARGRAVE, F. E. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. Clin. Allergy, 1977;7:235.
23. COCKCROFT, D.W.; MURDOCK, K.Y.; BERSCHEID, B.A.: Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. Ann. Allergy, 1984; 53:26.
24. CROMWELL, O. Specific IgE antibodies to platinum salts in sensitized workers. Clin. Allergy, 1979; 9:109.
25. DAL NEGRO, R.W.: Respuesta anormal de las vias respiratorias en la atopia. Trian. Rev. Sandoz Ciên. Med, 1989; 27:27.
26. DANTAS-BEZERRA, V.M : Análise de fatores de risco intrínsecos e extrínsecos na Síndrome do "Bebê Chiador". (Tese de Mestre da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas) 1989.
27. DANNUS, O.; CASAR, C.; LARRAIN, A.; POPE, C.E.: Esofageal reflux - an unrecognized cause of recurrent obstructive bronchitis in children. J. Ped., 1976; 89:220.

28. DEHAUT, P.; RACHIELE, A.; MARTIN, R.R., MALO, J. L.: Histamine dose-response curves in asthma: reproducibility and sensitivity of different indices to assess response. Thorax, 1983; 38:516.
29. FERNALD, G.W.; DENNY, F.W.; FAIRCLOUGH, D.L.; HELMS, R.W.; VOLBERG, F.M.: Chronic Lung disease in children referred to a teaching hospital. Pediatr. Pulmonol. 1986; 2:27.
30. FISH, J.E. ROSENTHAL, R.R.; BATRA, G.; MENKES, H.; SUMMER, W.; PERMUT, S.; NORMAN, P.: Airway responses to methacholine in allergic and nonallergic subjects. Am. Rev. Respir. Dis., 1976; 113:579.
31. FITZGERALD, M.F. & WHITTLE, B.J.R.: The involvement of inflammation in airway responsiveness. IN: VANE, J.R. & HIGGS, G.A. Asthma: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. Pythagora Press Roma-Milan, 1989. cap.6, p.103.
32. FOUCARD, T. & SJÖBERG, O.: A prospective 12-year follow-up study of children with wheezy bronchitis. Acta Paediatr. Scand., 1984; 73:577.
33. FRASER, C.M.; HARRISSON, L.C.; KALINER, M.A.; VENTER, J.C. Autoantibodies to the beta-adrenergic receptor are associated with the beta-adrenergic hiporesponsiveness. Clin. Res. 1980; 28:236.

34. GERRITSEN, J.; KOETER, G.H.; POSTMA, D.S.; SCHOUTEN, J.P.; KNOL, K.: Prognosis of asthma from childhood to adulthood. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140:1325.
35. GLEZEN, W. & DENNY, F.: Epidemiology of acute lower respiratory disease in childhood. N. Engl. J. Med., 1973; 288:498.
36. GOLD, R.D. TAGER, I.B.; WEISS, S.T.; TOSTESON, T.D.; SPEIZER, F.E.: Acute lower respiratory illness in childhood as a predictor of lung function and chronic respiratory symptoms. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140:877.
37. GORDON, J.R.; BURD, P.R.; GALLI, S.J.: Mast cells as a source of multifunctional cytokines. Immunol. Today, 1990; 11; 458.
38. GURWITZ, D.; COVEY, M.; LEVISON, H.: Pulmonary function and bronchial reactivity in children after croup. Am. Rev. Respir. Dis. 1980;122:95.
39. GURWITZ, D.; MINDORFF, C.; LEVISON, H.: Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of bronchiolitis. J. Pediatr. 1981; 98:551.
40. HARGREAVE, F.E. DOLOVICH, J.; O'BYRNE, P.M.; RAMSDALE, E.H.; DANIEL, E.E.: The origin of airway hyperresponsiveness. J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78:825.

41. HARGREAVE, F.E. & RAMSDALE, E.H.: Airway Hyperresponsiveness to methacholine or histamine in asthma: mechanisms. IN: MIDDLETON, E.-Allergy Principles and Practice. Third Edition, Mosby Co., St.Louis, 1988.Vol 2, p.999.
42. HOLGATE, S.T. & CLIFFORD, R.: Role of inflammatory mediators in the regulation of airway caliber in asthma. IN: TINKELMAN, D. G.; FALLIERS, C.J. and NASPITZ, C.K. (ed) - Childhood Asthma: Pathophysiology and treatment. Marcel Dekker, N. York, 1987, p.101.
43. HOPP, R.J.; BEWTRA, A.; NAIR, N.M.; TOWNLEY, R.G.: The effect of age on methacholine response. J. Allergy Clin. Immunol., 1985; 76:609.
44. HOROWITZ, L.: Chronic obstructive bronchopulmonary disease (enphysema?) In Children with asthma. J. Asthma Res., 1969; 6:211.
45. JENKINS, C.R. & BRESLIN, A.B.X.: Upper respiratory tract infections and airway reactivity in normal and asthmatic subjects. Am. Rev. Respir. Dis., 1984; 130:879.
46. JOSEPH, M.;; A new function for platelets: IgE dependent killing of schistosomes. Nature 1983; 303:310.

47. JOSEPHS, L.K.; GREGG, I.; MULLEE, M.A.; HOLGATE, S.T.: Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma - a longitudinal study. Am. Rev. Resp. Dis., 1989; 140:350.
48. JOSEPHS, L.K.; GREGG, I.; HOLGATE, S.T.: Does non-specific bronchial responsiveness indicate the severity of asthma? Eur. Respir. J., 1990; 3:220.
49. JUNIPER, E.F.; FRITH, P.A.; HARGREAVE, F.E.: Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. Thorax, 1981; 36:575.
50. KAMANI, N.R. & BONAGURA, V.R.: Development Immunology of the lung. IN: SCARPELLI, E.M. (ed). Pulmonary physiology of fetus and newborn. Medsi Ed., Philadelphia, 1990, p. 140.
51. KARIMAN, K.: Beta-adrenergic receptor binding in lymphocytes from patients with asthma. Lung 1980; 158:41.
52. KJELLMAN, M.; JOHANSSON, S.G.O; ROTH, A.: Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin. Allergy, 1976;6:51.
53. LAITINEM L.A.; HEINO, M; LAITINEM, A; KAVA, T: Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. Am. Rev. Respir. Dis., 1985;131:599.

54. LEMANSKE, R.F. & KALINER, M.A.: Autonomic nervous system abnormalities and asthma. Am. Rev. Respir. Dis., 1990; 141:S157.
55. LONGO, G.; STRINAT, R.; POLI, F.; FUMI, F.: Genetic factors in nonspecific bronchial hiperreactivity - an epidemiologic study. Am. J. Dis. Child., 1987; 141:331.
56. MALLOZI, M.C.: Broncoprovocação com histamina e metacolina em crianças com e sem asma brônquica. (Tese de Mestrado da Escola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil), 1989..
57. MANSFIELD, L.E.: Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: a review. Ann. Allergy, 1989; 62:158.
58. MARSH, D.G.; MEYERS, D.A.; BIAS, W.B.: The epidemiology and genetics of atopic allergy. N. Engl. J. Med., 1981; 305:1551.
59. McINTOSH, K.: Bronchiolitis and asthma - possible common pathogenic pathways. J. Allergy Clin. Immunol., 1976; 57:595.
60. McNICOL, K.M. & WILLIAMS, H.B.: Spectrum of asthma in children - clinical and physiological components. Br. Med J., 1973; 4:7.
61. MARTINEZ, D.F. MORGAN, W.J.; WRIGHT, A.L.; HOLBERG, C.J.; TAUSSIG, L.M.: Diminished lung function as a predisposing factor

for wheezing respiratory illness in infants. N. Engl. J. Med., 1988; 319:1112.

62. MIDDLETON, E.J.R.: Calcium antagonists and asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 1985; 76:341.

63. MORLEY, J.; SANJAR, S.; PAGE, C.P.: Platelet activation as a basis for asthma exacerbation. Lancet 1984; 2:1142.

64. MORLEY, S. & SMITH, D.: Lung inflammation, its significance for asthma therapy. In: BIRKHAUSEN - agents and actions, AG, Basel, Switzerland, 1989. Vol. 26, pag. 31.

65. MORRIS, M. & BERMAN, B.A.: The Wheezing infant. IN: BIERMAN, C.W. & PEARLMAN, D.S. (ed) - Allergic diseases of infancy childhood and adolescence. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1980. p.101.

66. MURPHY, S.: Lung injury and repair. IN: TINKELMAN, D.G.; FALLIERS, C.J. and NASPITZ, C. K. (ed) - Childhood asthma pathophysiology and treatment. Marcel Dekker, N. York, 1987; p.39.

67. MURRAY, A.B.; FERGUSON, A.C.; MORRISON, B.: Airway responsiveness to histamine as a test for overall severity of asthma in children. J. Allergy Clin. Immunol., 1981; 68:119.

68. NAVARRO, J.M.; PERABA, J.G.; FELIPE, P.G.; TORRES, P.M.: Re-

fluxo gastroesofágico em niños asmáticos. Allergol. et immunopathol., 1981; 9:289.

69. NIJKAMP, F.: The effect of mediators on Beta-receptor Down-Regulation. IN: HOFFMAN, P. - Lung & Respiration, 1990, 7:1.

70. NYE, L.; MERRET, T.G.; LANDON, J.; WHITE, R.J.: A detailed investigation of circulating IgE levels in a normal population. Clin. Allergy, 1975; 5, 13.

71. O'BYRNE, P.M.; WALTERS, E.H.; GOLD, B.D.; AIZAWA, H.A.; FAB-BRI, L.M.; ALPERT, S.E.; NADEL, J.A.; HOLTZMAN, M.J.: Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure in dogs. Am. Rev. Respir Dis 1984; 130:214.

72. O'CONNOR, G.T.; SPARROW, D.; WEISS, S.T.: The Role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir Dis., 1989; 140:225.

73. PARK, E.S.; GOLDING, J.; CARSWELL, F.; STEWART-BROWN, S.: Preschool Wheezing and prognosis at 10. Arch. Dis Child, 1986; 61:642

74. PAUWELS, R.; JOOS, G; VAN DER STRAETEN, M.: Bronchial hyper-responsiveness is not bronchial asthma. Clin. Allergy, 1988; 18: 317.

75. PLATS-MILLS, T.A.E; CHAPMAN, N.D.; TOVEY, E.R.; MITCHELL, E. B.: Dust mite allergens, immune responses and bronchial hyper-reactivity. IN: Proceeding from the XII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Rome, 1983; 123.
76. PRENDIVILLE, A.; GREEN, S.; SILVERMAN, M.: Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional B-adrenergic receptors. Thorax 1987; 42:100.
77. RAMSDALE, E.H.; MORRIS, M.M.; ROBERTS, R.S.; HARGREAVE, F.E. : Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol., 1985; 75:573.
78. REED, C.E.: What I would like to learn about the pathogenesis of asthma. Ann Allergy. 1989-a; 63:556.
79. REED, C.E. Aspectos combinantes del asma. Triun. Rev. Sandoz de Cien. Med., 1989-b; 27:1.
80. ROGERS, D.: WEB2086 blocks plasma leakage into the airways induced by PAF bradykinin. IN: HOFFMAN, P. - Lung & Respiration, 1990; 7:5.
81. SAARINEN, U.M.; JUNTUNEN, K.; KAJOSAARI, M.; BJÖRKSTEIN: Serum immunoglobulin E in atopic and non-atopic children aged 6 months to 5 years. Acta Paediatr. Scand., 1982; 71:489.

82. SCADDING, J.G.: Definition and Clinical categorisation. IN: E.B. Weiss, & M.S. Segal (eds). Bronchial asthma: mechanisms and therapeutics. Little Brown, Boston, 1976, p.19.
83. SEARS, M.R. JONES, D.T.; HOLDAWAY, M.D: Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. Thorax, 1986; 41:283
84. SIBILLE, Y. & REYNOLDS, H.V.: Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. Am. Rev. Respir. Dis., 1990; 141:471.
85. SOKAL, R.R. & ROHLF, F.J.: Biometry. Freeman & Co., San Francisco, 1981.
86. SOLÉ, D.; CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.S. & NASPITZ, C.K.: Níveis Séricos de IgG, IgA, IgM e IgE em crianças atópicas. Rev. Ass. Med. Bras., 1985; 31:236.
87. SPEIGHT, A.N.P.; LEE, D.A.; HEY, E.N.: Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. Br. Med. J., 1983; 286:1253.
88. STĂNESCU, D.C. & FRANS, A.: Bronchial asthma without increased airway reactivity. Eur. J. Respir. Dis., 1982, 63:5.

89. STEVENS, R.L. & AUSTEN, K.F.: Recent advances in the Cellular and molecular biology of mast cells. Immunol. Today, 1989; 10:381.
90. STICK, S.M., STICK, S.M.; ARNOTT, J.; TURNER, D.J.; YOUNG, S.; LANDAU, L. I.; LESOUEF, P.N.: Bronchial responsiveness and lung function in recurrently wheezy infants. Am. Rev. Resp. Dis., 1991; 144:1012.
91. SZENTIVANYI, A.: The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. J. Allergy, 1968; 42:203.
92. TAUSSIG, L.M.: Clinical and physiologic evidence for the persistence of pulmonary abnormalities after respiratory illness in infancy and childhood. Pediat. Res., 1977; 11:216.
93. TAUSSIG, L.M.; COTA, K.; KALTENBORN, W.: Different mechanical properties of the lung in boys and girls. Am. Rev. Resp. Dis., 1981; 123:640.
94. TEPPER, R.; MORGAN, W.; COTA, K.; WRIGHT, A.; TAUSSIG, L.: Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. Am. Rev. Respir. Dis., 1986; 134:513.
95. TOWNLEY, R.G. BEUTRA, A.K.; NAIR, N.M.; BRODKEY, F.D.; WATT, G.D.; BURKE, K.M.: Methacholine inhalation challenge studies. J. Allergy Clin. Immunol., 1979; 64:569.

96. TRINDADE, J.C.; Sorologia da Reação Alérgica. Cad. Imuno-Alergol. Ped., 1989; 4:40.
97. TURNER, K.J.; DOWSE, G.K.; STEWART, G.A.; APERS, M.P.: Studies on bronchial hyperreactivity, allergic responsiveness, and asthma in rural and urban children of the highlands of Papua New Guinea. J. Allergy Clin. Immunol., 1986; 77:558.
98. UCHIDA, D.A.; BRUGMAN, S.; LARSEN, G.L.: New insights into the mechanisms and treatment of childhood asthma. Sem. in Respir. Med., 1990; 11:211.
99. VAN ASPEREN, P.P.; KEMP, A.S.; MUKHI, A.: Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. J. Allergy Clin. Immunol., 1990; 85:790.
100. VAN DER LENDE, R.;: Possible indicators of endogenous factors in the development of Asthma. IN: VAN DER LENDE R. (ed). Bronchitis. Royal Vangorum, Netherlands, 1970, p.52.
101. VANE, J.R.: The use of isolated organs for detecting active substances in the circulating blood. Br. J. Pharmacol., 1964; 23:360.
102. VOTER, K.Z.; HENRY, M.M.; STEWART, P.W.; HENDERSON, F.W.: Lower respiratory illness in early childhood and lung func-

tion and bronchial reactivity in adolescent males. Am. Rev. Respir. Dis., 1988; 137:302.

103. WANNER, A. ABRAHAM, W.M.; DOUGLAS, J.S.; DRAZEN, J.M.; RICH-
CHERSON, H.B.; RAM, J.S.: Models of airway hiperresponsiveness.
Am. Rev. Respir. Dis., 1990; 141:253.

104. WEISS, S.T.; TAGER, I.B., MUNOZ, A.; SPEIZER, K.: The rela-
tionship of respiratory infections in early childhood to the oc-
currence of increased levels of bronchial responsiveness and
atopy. Am. Rev. Respir. Dis., 1985; 131:573.

105. WILKINSON, L.: SYSTAT - The System for Statistics. SYSTAT
INC., Evanston, IL, 1987.

106. WILSON, N.M.: Wheezy bronchitis revisited. Arch Dis.
Child., 1989; 64:1194.

107. WOOLCOCK, A.J.; PEAT, J.K.; KEENA, V.A.; SALOME, C.M.: Son
equivalentes hiperreactividad bronquial y asma ? Trian. Rev.
Sandoz de Cien. Med., 1989, 27:7.

108. YAN, K.; SALOME, C.M.; WOOLCOCK, A.J.: Rapid method for
measurement of bronchial hyperresponsiveness. Thorax 1983;
38:760.

ANEXO 1

CARACTERÍSTICAS DAS CRIANÇAS DO GRUPO "BEBÊ CHIADOR"

N	CRIANÇA Sexo	Idade (Meses)	Ant. Atopia	Gravidade Clínica	Última crise de sibilância (meses)	PCW mg/ml	Diagnós- tico etiolo- gico
01	M	50	+	moderada	<1	0,5	A.A.
02	M	66	+	leve	7	2,0	A.A.
03	F	50	-	grave	<1	0,5	P.R.
04	M	50	-	leve	>12	2,0	H.W.B.
05	F	70	+	moderada	3	0,5	A.A.
06	M	71	-	leve	>12	8,0	M.Pulm.
07	M	48	-	moderada	2	2,0	A.A.
08	M	72	+	leve	2	8,0	A.A.
09	F	50	+	leve	<1	-	P.R.
10	M	72	+	leve	>12	8,0	R.G.
11	M	72	-	moderada	<1	-	F.C.
12	M	72	-	moderada	<1	2,0	A.A.
13	M	72	+	moderada	2	2,0	A.A.
14	M	56	+	moderada	2	2,0	P.R.
15	F	53	+	moderada	2	0,5	R.G.
16	M	70	+	moderada	2	2,0	A.A.
17	M	58	+	grave	2	0,5	M.Pulm.
18	M	68	+	moderada	<1	2,0	A.A.
19	M	72	+	moderada	>12	2,0	R.G.
20	M	72	+	leve	2	2,0	A.A.
21	F	61	+	moderada	<1	0,5	A.A.
22	M	71	+	moderada	2	2,0	A.A.
23	M	66	+	leve	4	8,0	A.A.
24	F	72	+	moderada	3	2,0	A.A.
25	M	72	+	leve	2	-	A.A.
26	M	72	+	leve	4	8,0	A.A.
27	M	51	-	moderada	<1	2,0	A.A.
28	M	49	+	moderada	<1	2,0	A.A.
29	F	64	+	grave	2	2,0	A.A.
30	M	50	+	grave	2	2,0	A.A.
31	M	68	-	moderada	8	8,0	P.R.
32	M	72	+	leve	9	-	A.A.
33	M	60	+	moderada	3	2,0	A.A.
*34	M	60	+	grave	<1	N.R.	A.A.
*35	F	64	+	grave	<1	N.R.	A.A.
*36	F	56	+	grave	<1	N.R.	P.R.
*37	M	52	+	grave	<1	N.R.	M.Pulm.
*38	M	54	+	moderada	>12	N.R.	P.R.
39	F	50	+	moderada	3	0,5	I.
40	M	53	+	moderada	7	0,5	R.G.
41	F	48	+	moderada	>12	2,0	R.G.
42	M	48	-	leve	<1	8,0	P.R.
43	F	48	+	moderada	<1	2,0	A.A.
44	M	51	-	moderada	>12	-	P.R.
45	M	60	+	moderada	<1	0,5	A.A.
46	F	51	+	leve	>12	12,0	H.W.B.
47	F	49	+	moderada	>12	2,0	H.W.B.
48	F	52	+	moderada	>12	12,0	H.W.B.
49	M	48	+	leve	>12	2,0	A.A.

(N) Criança; (M) Masculino; (F) Feminino; (+) Presente; (-) Ausente; (*) Não realizaram o TBP; (PR) Pneumonia de Repe-
tição; (AA) Asma Atópica; (I) Imunodeficiência; (RG) Refluxo Gastroesofágico; (H.W.B.) "Happy Wheezy Baby"; (M.Pulm)
Malformações Pulmonares

ANEXO 2

CARACTERÍSTICAS DAS CRIANÇAS DO GRUPO CONTROLE

N	GRUPO CONTROLE			
	Sexo	Idade (meses)	Antecedente Atopia	PCW (mg/ml)
01	M	72	+	-
02	M	48	+	8,0
03	F	65	-	-
05	F	68	-	-
06	F	57	+	-
07	F	57	+	-
08	M	49	+	-
09	F	72	+	-
10	M	60	-	-
11	M	64	-	-
12	M	48	-	-
13	M	48	-	-
14	F	65	+	-
15	F	72	+	-
16	M	48	+	-
17	F	48	-	-
18	M	60	-	-
19	M	60	+	-
20	M	48	+	-
(M) masculino			(+) Presente	
(F) Feminino			(-) Ausente	

ANEXO 3

DISTRIBUIÇÃO DO NÍVEL SÉRICO DE IgE TOTAL NO GRUPO DE BEBÊ CHIADOR (BC)

N	Idade (ANOS)	Nível Sérico de IgE Total (UI/ml)
01	04	N.R.
02	05	1029
03	04	0.96
04	04	N.R.
05	05	N.R.
06	05	1.98
07	04	N.R.
08	06	N.R.
09	04	64.9
10	06	74
11	06	100
12	06	193
13	06	83
14	04	28
15	04	589
16	05	461
17	04	1470
18	05	1634
19	06	85
20	06	669
21	05	N.R.
22	05	N.R.
23	05	N.R.
24	06	577
25	06	79
26	06	2000
27	04	695
28	04	498
29	05	987
30	04	184
31	05	37
32	06	564
33	05	741
34	05	398
35	05	19
36	04	60
37	04	65
38	04	N.R.
39	04	12
40	04	N.R.
41	04	50
42	04	31
43	04	36
44	04	N.R.
45	05	63
46	04	N.R.
47	04	N.R.
48	04	27
49	04	24

N = Criança; N.R. - Não Realizada a dosagem