

# Resposta à Inalação de Broncodilatador na Asma e na Bronquite Crônica

Ricardo Marques Dias<sup>1</sup>, Elizabeth Cristina Coelho Soares<sup>2</sup>, João Mariné Neto<sup>3</sup>,  
Magali Garcia Brum<sup>4</sup>, Antonio Monteiro da Silva Chibante<sup>5</sup>, José Roberto de Brito Jardim<sup>6</sup>,

- 1 - Prof. Adjunto da UNI-Rio
- 2 - Pós-graduada da UNI-RIO
- 3 - Médico do Hospital Gaffrée e Guinle
- 4 - Prof. Auxiliar da UNI-RIO
- 5 - Prof. Assistente da UNI-RIO
- 6 - Prof. Adjunto da EPM

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Escola de Medicina e Cirurgia da UNI-RIO  
Hospital: Graffrée e Guinle  
Endereço para correspondência:  
Ricardo Marques Dias  
Rua Barão da Torre 388/104 - CEP 22411 RJ Brasil

Pulmão - RJ - 1; 21 - 27, 1993

## Resumo:

Com o objetivo de avaliar a resposta broncodilatadora a 400 mcg de Salbutamol, analisamos 100 indivíduos com Asma (A) e 100 com Bronquite Crônica (B). O grupo A foi constituído de não fumantes e o B de fumantes ou ex-fumantes de mais de 20 maços-anos ( $x = 52$ ). Com um espirógrafo do tipo Stead-Wells, modelo Survey (Collins) foram obtidos a CVF, o VEF1 e o FEF 25-75%. A resposta broncodilatadora (RBd) foi analisada por meio das variações absolutas (-abs) e relativas (percentual do valor inicial = -%). Os resultados significantes ( $p < 0.05$ ) foram: o grupo A foi mais jovem, apresentando melhor nível basal dos parâmetros de função pulmonar (PFP), assim como melhor RBd para o VEF1 e o FEF25-75%. As mulheres deste grupo apresentaram pior -abs que os homens para o VEF1 ( $H=0.46L$ ;  $M=0.29L$ ). Foi também observada correlação negativa entre a RBd em -% e os valores basais de CVF, VEF1 e FEF25-75%, assim como entre -abs de VEF1, e FEF25-75% e idade: uma correlação positiva entre altura e a RBd em -abs foi identificada entre os homens. No grupo B ocorreu uma correlação negativa entre os valores basais e a RBd para CVF (-abs. -%) e VEF1 (-%). Concluímos que, apesar de considerável superposição de respostas entre os dois grupos, há importantes diferenças na RBd, principalmente quando analisadas as -abs.

**Palavras-Chave:** Resposta Broncodilatadora Teste de Função Pulmonar, Asma, Bronquite Crônica -

## Summary

In order to evaluate the response to 400 mcg of inhaled albuterol, we analysed 100 subjects with asthma (A) and 100 with chronic bronchitis (B). The A group consisted of non-smokers and the B group of smokers or ex-smokers of more than 20 pack-years (mean = 52). With a Survey Spirometer (Collins) we measured FVC, FEV1 and FEF25-75% of both groups. Broncodilator response (BDR) was established in terms of absolute (-abs) and relative (percent of initial value = -%) differences. The significant results ( $p < 0.05$ ) were: group A was younger, had a better baseline pulmonary function, and a large BDR for FEV1 and FEF25-75%. The women in this group showed a smaller -abs for FEV1 ( $M = 0.46L$ ;  $W = 0.29L$ ). We also observed a negative correlation between BDR (-%) and baseline values for FVC, FEV1 and FEF25-75% as well as between absolute response in FEV1 and FEF25-75% and age: a positive correlation between height and -abs was observed in men. Concerning B, we noticed a negative correlation between baseline values and BDR for FVC (-abs: -%) and for FEV1 (-%). We conclude that despite considerable overlapping between the two groups, there are important differences in BDR, mainly in -abs values.

**Key Words:** Broncodilatador Response, Pulmonary Function Testing, Asthma, Chronic Bronchitis

## Introdução

A aferição de parâmetros funcionais, antes e após o uso de substância broncodilatadora, constitui um dos exames mais utilizados no laboratório de função pulmonar. Na verdade, desde a definição de Asma, Bronquite Crônica e Enfisema, proposta pela American Thoracic Society (ATS)<sup>1</sup>, em 1962, a prova broncodilatadora se impõe, como meio de avaliação da reversibilidade do processo obstrutivo. Apesar da simplicidade de execução, a prova broncodilatadora é de interpretação complexa, com inúmeras

variáveis. Dentre os diversos aspectos a destacar, podem ser salientados os seguintes: 1 - a valorização da resposta broncodilatadora negativa; 2 - o poder de discriminação da resposta entre indivíduos com Asma e com Bronquite Crônica; 3 - a importância de variáveis como sexo, idade, altura, peso, nível basal dos parâmetros funcionais e método de análise da resposta broncodilatadora; 4 - o poder prognóstico da prova broncodilatadora.

Quanto ao primeiro aspecto, pode-se ressaltar que a forma habitual de determinação da resposta broncodilatadora, através dos resultados dos parâmetros da manobra de capacidade vital forçada (CVF), pode não ser comparável ao de outros testes funcionais. Em decorrência da ação do fármaco e de fatores mecânicos, característicos das manobras ventilatórias, os resultados das curvas volume-tempo e fluxo-volume podem diferir das aferições pleto-gráficas da resistência de vias aéreas<sup>11</sup>. Quatro mecanismos são responsabilizados por tais diferenças: redução da pressão de retração elástica<sup>17</sup>; aumento da compressibilidade brônquica (6); dependência do tempo na alteração do tônus muscular brônquico<sup>13</sup> e distribuição não uniforme do broncodilatador na árvore traqueobrônquica<sup>25</sup>. Portanto, a determinação da manobra da CVF não constitui um exame completo, sendo improdutivo a pesquisa de não respondedores, não só pela necessidade de ampla bateria de testes, mas, também, por exigir uma análise temporal<sup>7,10,19</sup> e curvas de dose-resposta ao medicamento<sup>20,27</sup>.

A diferença espirográfica básica, entre a Asma e outras doenças limitantes ao fluxo aéreo, é a reversibilidade do distúrbio obstrutivo<sup>1</sup>. Contudo, há uma consciência crescente a respeito da prevalência de asmáticos não respondedores, mesmo em estudos longitudinais<sup>8</sup>. O poder de discriminação da broncodilatação ou broncoconstrição, nas diversas doenças limitantes ao fluxo aéreo, vem sendo questionado e, assim, a própria definição dessas doenças, o que é bem abordado por Gross<sup>14</sup>. Na verdade, a expe-



riência clínica da reversibilidade dos quadros de Asma, fundamentada em pacientes jovens, não vem encontrando respaldo nas investigações dirigidas.

O estudo dos fatores que influenciam a resposta broncodilatadora tem, no trabalho de Eliasson e Degraff<sup>12</sup>, um ponto de referência. Neste estudo, são abaliadas as influências de sexo, idade, altura, peso, nível basal dos parâmetros funcionais e tipo de análise da broncodilatação. Pode-se constatar que a resposta broncodilatadora, em percentual de variação do valor-inicial, é sobremaneira influenciada pelo valor basal do parâmetro. Este critério tende a ampliar a resposta broncodilatadora de indivíduos com disfunção pulmonar mais intensa, ao passo que a variação em valor absoluto tende a fazê-lo com indivíduos mais altos e do sexo masculino, no grupo com Bronquite Crônica. O que é evidente é que as características do grupo a ser analisado favorecem a previsão de um padrão de respostas.

O papel da resposta broncodilatadora, como elemento de prognóstico da Asma e da Bronquite Crônica, não está bem definido e os resultados apresentados são, de certo modo, surpreendentes. Barter e col. (5), Kanner (15) e Vollmer e col.<sup>26</sup> mostram uma correlação negativa entre a resposta broncodilatadora e a sobrevida, independente do nível basal dos parâmetros, enquanto Anthonisen e col. (4) mostram o oposto. O certo é que a área de pesquisa é complexa, pela existência de múltiplos fatores intervenientes.

O objetivo deste trabalho é o de verificar, numa amostra de pacientes ambulatoriais e brasileiros, os seguintes fatos: 1 - o poder de discriminação da resposta broncodilatadora entre indivíduos com Asma e com Bronquite Crônica; 2 - as correlações entre os métodos de análise da broncodilatação e as variáveis sexo, idade, altura, peso e valores basais de parâmetros espirográficos; 3 - as características dos asmáticos não respondedores.

## Material e Métodos

Foram selecionados 100 indivíduos com diagnóstico de asma e 100 de Bronquite Crônica, esta associada ou não a Enfisema (BC-E). O diagnóstico clínico antecedeu a espirografia e foi realizado pelo médico assistente.

Com o objetivo de quantificar o tabagismo, afastar doenças associadas e detalhar a sintomatologia, foi aplicado, no Laboratório de Função Pulmonar, um questionário padronizado sobre sintomas respiratórios, tabagismo e história cardiopulmonar progressiva<sup>2</sup>, adaptado e traduzido para o português. Assim foi possível registrar alguns dados pertinentes ao diagnóstico para poste-

rior análise. Confirmou-se, também, que os indivíduos com Asma tinham quadro clínico caracterizado por crises recorrentes de dispnéia, sibilos e tosse, habitualmente manifestas em conjunto, e que aqueles com Bronquite Crônica apresentavam tosse produtiva costumeira, segundo critérios da ATS<sup>1</sup>. Como a prova broncodilatadora tem sido utilizada para auxílio ao diagnóstico diferencial entre Asma e BC-E, alguns casos não tinham diagnóstico confirmado, devido à superposição de tabagismo e quadros recorrentes de dispnéia, sibilos e tosse, iniciados na idade adulta. Assim, objetivando reduzir a suspeita diagnóstica, foram aceitos como asmáticos apenas os indivíduos não fumantes, segundo critério arbitrado no questionário, ou seja, menos de 20 maços acumulados por todo o período de tabagismo, e como bronquíticos crônicos aqueles fumantes de mais de 20 maços-anos. Tal critério excluiu 12 pessoas da amostra encaminhada pelos médicos assistentes.

Os registros gráficos foram obtidos em espirógrafo do tipo Steady Wells, modelo Survey da Warren E. Collins, a partir da manobra de capacidade vital forçada. A determinação dos parâmetros seguiu a padronização da ATS<sup>3</sup>, sendo necessário, em acréscimo, que o valor do tempo da capacidade vital forçada não diferisse de mais de 10% da fase pós em relação à pré-broncodilatação<sup>18</sup>. Os exames foram realizados no Hospital Universitário Graffrée e Guinle, da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO).

Os parâmetros analisados foram: a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1), a relação VEF1/CVF e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF (FEF 25-75%). Os valores previstos foram obtidos através das equações apresentadas por Knudson e col.<sup>16</sup>.

A prova broncodilatadora constou da repetição das manobras de CVF, após o uso de substância adrenérgica. O fármaco utilizado foi o Salbutamol (Aerolin), na forma de "spray", na dose cumulativa de 400 mcg. O paciente foi instruído a proceder a inalação

da substância, numa inspiração lenta e total, seguida de apneuse de cerca de 5 segundos. A primeira e a terceira inalações do fármaco foram feitas com 5 minutos de diferença e com a inspiração iniciada a partir do volume residual. Um minuto após a segunda e a quarta, efetuadas com a inspiração iniciada a partir da capacidade residual funcional. Após 15 minutos da última inalação, foram reiniciadas as determinações da CVF.

A análise da broncodilatação para CVF, VEF1 e FEF25-75%, foi efetuada de três maneiras: 1 - pela variação em valor absoluto (pós - pré BD (L ou L'seg)); 2 - pela variação do valor previsto (pós - pré BD (%P)) e 3 - pela variação percentual do valor final em relação ao inicial (Pós - pré BD/pré BD (%)).

Em semelhança ao trabalho de Vollmer e col. (26), foram considerados respondedores o grupo de indivíduos asmáticos com resposta broncodilatadora, em percentual de variação, para o VEF1, superior ou igual a 10%.

Constituiu uma recomendação aos candidatos a avaliação funcional, que não fumassem e se abastivessem do uso de substância beta-adrenérgica na manhã do exame.

A análise estatística foi feita por meio dos testes de Mann-Whitney e qui-quadrado (21). As diferenças foram significantes, e assinaladas por asterisco, quando  $p < 0,05$ . A medida de correlação utilizada foi a de Pearson (24), em semelhança com outros trabalhos a comparar (12,15). As correlações foram significativas quando superiores a 0,30. As equações de regressão múltipla, para ajuste da influência das variações independentes, foram obtidas por método de incremento (Stepwise) com aceite dos coeficientes de regressão diferentes de zero, a nível de  $p < 0,05$ <sup>28</sup>.

## Resultados

A tabela I mostra as características das amostras, por doença e sexo. Pode-se observar, quanto ao sexo, que há uma diferença significativa na constituição das amostras

**Tabela I - Características, por sexo, das amostras de doentes com Bronquite Crônica (BC-E) e Asma.**

	BC-E		Asma	
	M	F	M	F
sexo				
número	87	13	31	69
idade (anos)	59,9%	55,4%	40,5	41,3
altura (cm)	165,5*	155,3	169,9	155,0
peso (kg)	60,8*	53,5	71,5	59,7
tabagismo (maços-anos)	57,2	45,9	-	-
tagismo (anos)		40,5	32,7	--

M = Masculino, F = Feminino; \*  $p < 0,05$  (BC-E x Asma)



**Tabela II - Comparação de valores espirográficos e resposta broncodilatadora, entre os grupos com Bronquite Crônica (BC-E) e Asma.**

		BC-E	Asma	Z
CVF	pré BD (1)	2,84	3,00	-0,892
	pré BD (%P)	85,9	88,3	-0,743
	pós-pré BD (1)		0,24	0,29
	pós-pré BD (%P)	7,5	8,5	-0,585
	pós-pré/pré BD (%)	11,2	11,5	-0,445
UEF1	pré BD (1)	1,56	1,89	-3,114*
	pré BD (%P)	57,3	65,4	-2,481*
	pós-pré BD (1)	0,14	0,34	-5,501*
	pós-pré BD (%P)	5,1	11,7	-5,680*
	pós-pré/pré BD (%)	11,8	22,3	-3,802*
FEF25-75%	pré BD (1/seg)		0,98	1,18
	pré BD (%P)	32,8	35,6	-2,568*
	pós-pré BD (1/seg)	0,13	-6,166*	
	pós-pré BD (%P)	4,3	-6,017*	
	pós-pré/pré BD (%)	18,8	-5,551*	
VEF1/CVF	pré BD (%)	52,1	61,3	-3,968*
	pré BD (%P)	63,2	71,0	-2,930*
	pós-pré BD (%)	0,7	-5,951*	
	pós-pré BD (%P)	1,0	-5,807*	

\* p 0,05

de doentes. O grupo com BC-E é constituído por indivíduos mais velhos, sendo os homens, sexo predominante neste grupo, mais baixos e magros.

A tabela II mostra as médias dos valores basais dos parâmetros funcionais e das respostas broncodilatadoras, para os dois grupos. Pode-se observar que, exceto para a CVF, as diferenças entre os grupos são significativas. O grupo com BC-E apresenta menor resposta broncodilatadora e maior intensidade de distúrbio funcional.

As tabelas III, IV e V mostram a frequência acumulada de indivíduos com resposta broncodilatadora inferior a determinado limite, respectivamente, em valor absoluto e em percentual de variação em relação ao valor inicial para CVF, VEF1, FEF25-75%, ou diferença para a relação VEF1/CVF. Como exemplo, podemos verificar na tabela 7, que o número de indivíduos com resposta broncodilatadora inferior a 15%, para o VEF1, foi de 66, no grupo com BC-E, e de 46, no grupo com Asma. De outro modo, pode-se dizer que 34% dos doentes com BC-E e 54% daqueles com Asma apresentam resposta igual ou superior a 15%.

Exceto para a CVF, os grupos se diferenciaram pela frequência de respostas inferiores aos limites estabelecidos. A significância dessas diferenças é maior, quando da análise das respostas em valor absoluto, do que em percentual de variação.

O dispersograma das respostas broncodilatadoras e os gráficos de frequência acumulada, para os parâmetros CVF, VEF1 e FEF25-75%, podem ser vistos nos gráficos do apêndice 1.

**Tabela III - Indivíduos com Bronquite Crônica (BC-E) e Asma com resposta broncodilatadora, em valor absoluto, inferior ao limite especificado.**

pós-pré BD (1) (1/seg)	CVF			VEF1			FEF25-75%		
	BC-E	Asma	qui	BC-E	Asma	qui	BC-E	Asma	qui
0,10	39	33	NS	43	17	16,10*	59	22	28,41*
0,15	44	40	NS	55	26	16,33*	68	24	38,97*
0,20	51	48	NS	72	40	20,78*	75	33	35,51*
0,25	57	57	NS	81	46	26,43*	79	41	30,08*
0,30	64	64	NS	88	52	30,86*	82	43	32,45*
0,35	69	70	NS	93	59	31,69*	86	46	35,65*
0,40	74	74	NS	95	66	26,79*	90	47	42,85*

**Tabela IV - Indivíduos com Bronquite Crônica (BC-E) e Asma com resposta broncodilatadora, em percentual de variação do valor inicial, inferior ao limite especificado.**

pós-pré BD (%)	CVF			VEF1			FEF25-75%		
	BC-E	Asma	qui	BC-E	Asma	qui	BC-E	Asma	qui
10	59	62	NS	50	31	7,49*	38	17	11,06*
15	70	71	NS	66	46	8,12*	48	23	13,65*
20	77	78	NS	79	60	8,52*	58	27	19,66*
25	82	84	NS	86	65	11,92*	70	34	15,96*
30	89	88	NS	91	72	11,97*	80	37	38,08*
35	91	94	NS	94	79	9,63*	84	42	37,84*
40	94	95	NS	95	81	9,28*	86	49	31,20*

As tabelas VI a X apresentam os resultados das correlações da verificação do efeito do tabagismo atual e a determinação das características dos asmáticos não respondedores. Face ao grande número de dados, aos poucos resultados significativos e à presença de resultados isolados de significado duvidoso ou óbvio, a análise de todos os elementos dessas tabelas é pouco produtiva e exaustiva, devendo ser as mesmas utilizadas apenas para verificações individuais.

A tabela VI apresenta a matriz de corre-

lação entre idade, altura e peso e os parâmetros funcionais, em valor absoluto e em percentual do previsto, assim como a resposta broncodilatadora pelos três métodos de análise. Pode-se observar que a CVF e o VEF1, em valor absoluto, apresentam correlação significativa com as variáveis em estudo. Como era de se esperar, a correlação com a idade é negativa. A utilização do valor em percentual do previsto anula a significância destas correlações.

No grupo de asmáticos, para o VEF1, pode-se verificar a existência de correlação positiva entre a altura e a resposta broncodilatadora, em valor absoluto. Esta correlação foi a única considerada significativa entre as características, altura e peso, e o tipo de resposta.

Para o FEF25-75%, em ambos os grupos, há correlação negativa entre a resposta broncodilatadora, em valor absoluto, e a idade. Para o mesmo parâmetro, pode ser constatado, no grupo com BC-E, a existência de correlação negativa entre a idade e o valor em percentual do previsto.

**Tabela V - Indivíduos com Bronquite Crônica e Asma com resposta broncodilatadora, em percentual, inferior ao limite especificado.**

pós-pré BD (%)	VEF1		
	BC-E	Asma	qui
1	42	18	13,71*
2	57	26	19,79*
3	68	27	33,70*
4	78	37	34,39*
5	85	50	27,92*
6	90	60	24,00*



**Tabela VI - Matriz de correlação da idade, da altura e do peso com os valores basais dos parâmetros pulmonares e o tipo de resposta broncodilatadora.**

		BC-E			Asma		
		idade	altura	peso	idade	altura	peso
idade	-	0,07	0,21	-	0,25	0,01	
altura		-0,07	-	0,41*	-0,25	-	0,51*
peso		-0,21	0,41*	-	0,01	0,51*	-
CVF	pré BD (1)	-0,36*	0,45*	0,39*	-0,36*	0,65*	0,39*
pré BD (%P)		-0,04	-0,08	0,12	0,03	-0,04	0,11
pós-pré BD (1)		0,12	0,03	-0,01	-0,08	0,22	0,16
pós-pré BD (%P)		0,18	-0,15	-0,11	0,01	0,05	0,10
pós-pré/pré BD (%)		0,13	-0,07	-0,17	0,01	0,08	0,06
VEF1	pré BD (1)	-0,49*	0,30*	0,37*	-0,36*	0,52*	0,31*
pré BD (%P)		-0,28	-0,02	0,22	-0,05	0,08	0,13
pós-pré BD (1)		-0,13	0,16	0,22	-0,39*	0,32*	0,08
pós-pré BD (%P)		-0,03	0,00	0,12	-0,31*	0,09	-0,02
pós-pré/pré BD (%)		0,11	0,07	0,00	-0,23	0,12	-0,01
FEF25-75%	pré BD (1/seg)	-0,49*	0,17	0,29	-0,36*	0,38*	0,20
pré BD (%P)		-0,36*	0,01	0,21	-0,17	0,18	0,14
pós-pré BD (1/seg)		-0,35*	0,00	0,12	-0,46*	0,25	-0,03
pós-pré BD (%P)		-0,32*	-0,05	0,12	-0,34*	0,12	-0,08
pós-pré/pré BD (%)		-0,04	0,09	0,12	-0,27	0,05	-0,11
VEF1/CVF	pré BD (%)	-0,42*	0,00	0,26	-0,24	0,11	0,07
pré BD (%F)		-0,36*	0,04	0,26	-0,11	0,17	0,14
pós-pré BD (%)		-0,19	0,21	0,26	-0,39*	0,08	-0,12
pós-pré BD (%P)		-0,19	0,20	0,24	-0,36*	0,10	-0,11

**Tabela VII - Matriz de correlação entre os valores basais dos parâmetros pulmonares e o tipo de resposta broncodilatadora.**

		BC-E			Asma		
		pós-pré BD		pós-pré pré-BD	pós-pré BD		pós-pré pré-BD
		(1)	(%P)	(%)	(1)	(%P)	(%)
CVF	pré BD (1)	-0,41*	-0,47*	-0,58*	-0,16	-0,28	-0,35*
pré BD (%P)		-0,44	-0,40*	-0,60*	-0,44*	-0,43*	-0,56*
pós-pré BD (1)		-	0,95*	0,90*	-	0,96*	0,92*
pós-pré BD (%P)		0,95*	-	0,91*	0,96*	-	0,94*
pós-pré/pré BD (%)		0,90*	0,91*	-	0,92*	0,94*	
VEF1	pré BD (1)	0,04	-0,03	-0,37*	-0,10	-0,21	-0,41*
pré BD (%P)		-0,03	0,04	-0,43*	-0,34*	-0,34*	-0,60*
pós-pré BD (1)		0,96*	0,78*	-	0,94*	0,85*	
pós-pré BD (%P)		0,96*	-	0,80*	0,94*	-	0,87*
pós-pré/pré BD (%)		0,78*	0,80*	-	0,85*	0,87*	
FEF 25-75%	pré BD (1/seg)	0,23	0,19	-0,18	0,23	0,18	-0,30*
pré BD (%P)		0,19	0,16	-0,21	0,16	0,17	-0,38*
pós-pré BD (1/seg)		-	0,97*	0,60*	-	0,96*	0,66*
pós-pré BD (%P)		0,97*	-	0,67*	0,96*	-	0,65*
pós-pré/pré BD (%)		0,60*	0,67*	-	0,66*	0,65*	
VEF1/CVF	pré BD (%)	0,24	0,24	-	0,10	-0,11	
pré BD (%P)		0,26	0,26	-	-0,16	-0,16	
pós-pré BD (%)		-	0,99*	-	-	1,00*	
pós-pré BD (%P)		0,99*	-	-	1,00*		

A tabela VII apresenta a matriz de correlação entre as três formas de análise da broncodilatação e os níveis basais dos parâmetros funcionais. Pode-se constatar que, entre os tipos de resposta, aqueles em valor absoluto e em percentual do previsto apresentam maior correlação entre si.

No grupo com BC-E, há correlação significativa e negativa entre os tipos de resposta e os níveis basais da CVF. No caso do

VEF1, é evidente a correlação negativa com a resposta em percentual de variação, o que não ocorre para o FEF25-75% e a relação VEF1/CVF.

No grupo com Asma, para a CVF e o VEF1, observa-se correlação negativa entre o nível basal, em percentual do previsto e os tipos de resposta. Com relação ao FEF25-75%, é evidente a correlação negativa com a resposta em percentual de variação.

A tabela VIII permite observar as diferenças entre os sexos, para uma mesma doença. O sexo feminino, no grupo com BC-E, apresenta menor intensidade de distúrbio obstrutivo, enquanto que os asmáticos são comparáveis, em percentual do previsto.

Pode-se constatar que a única diferença significativa, entre as formas de resposta à prova broncodilatadora, encontra-se no grupo dos asmáticos e indica que a resposta, em valor absoluto do VEF1 é maior entre os homens. Como não foi observada uma correlação positiva, entre o valor absoluto inicial do VEF1 e resposta em valor absoluto, tal achado pode indicar que esta análise é discriminatória em relação às mulheres, ou que a distribuição das respostas seja bimodal. É interessante observar que já havia sido constatada uma correlação significativa entre este tipo de resposta e a altura, característica que habitualmente discrimina homens de mulheres.

A tabela IX permite verificar a diferença entre os indivíduos asmáticos respondedores ou não à broncodilatação.

Pode-se observar que ambos os grupos são constituídos, predominantemente, por mulheres: entretanto, a proporção deste sexo é bem superior no grupo de não respondedores. O critério de classificação, utilizando, exclusivamente, o percentual de variação do VEF1, selecionou dois subgrupos de asmáticos com respostas broncodilatadoras significativamente diferentes para outros parâmetros e modalidades de análise.

## Discussão

Com base nos resultados apresentados, podemos dizer que é evidente a capacidade da resposta broncodilatadora em distinguir Asma e BC-E, na análise de grupo. Contudo, face à superposição de resultados e ao considerável número de asmáticos não respondedores, não é possível distinguir pacientes, em análise individual: entretanto, a partir do resultado, pode-se verificar em qual as doenças a resposta é mais prevalente. Deve-se ressaltar que o método de análise da resposta e o parâmetro utilizado influenciam a capacidade de discriminação. De qualquer modo, os resultados observados não nos permitem compartilhar da idéia emergente de que a Asma e a BC-E possam ser indistinguíveis, muito embora os resultados tenham sido algo surpreendentes. O que, de certo modo, pode ser questionado é o valor das gradações usuais da resposta broncodilatadora.



# ASMA BRÔNQUICA



**ÚNICO MEDICAMENTO QUE PREVINE E TRATA  
O BRONCOESPASMO.**

APRESENTAÇÃO:

TEOFILINA BERMÁCIA RETARD — CAIXAS COM 20 CÁPSULAS DE LIBERAÇÃO PROGRAMADA.  
TEOFILINA BERMÁCIA SOLUÇÃO — FRASCOS CONTENDO 210ml



CIA. INDUSTRIAL FARMACÊUTICA  
Rua Figueira de Melo n.º 301 - Rio de Janeiro





# clenil

## BECLOMETASONA 250 mcg. dipropionato

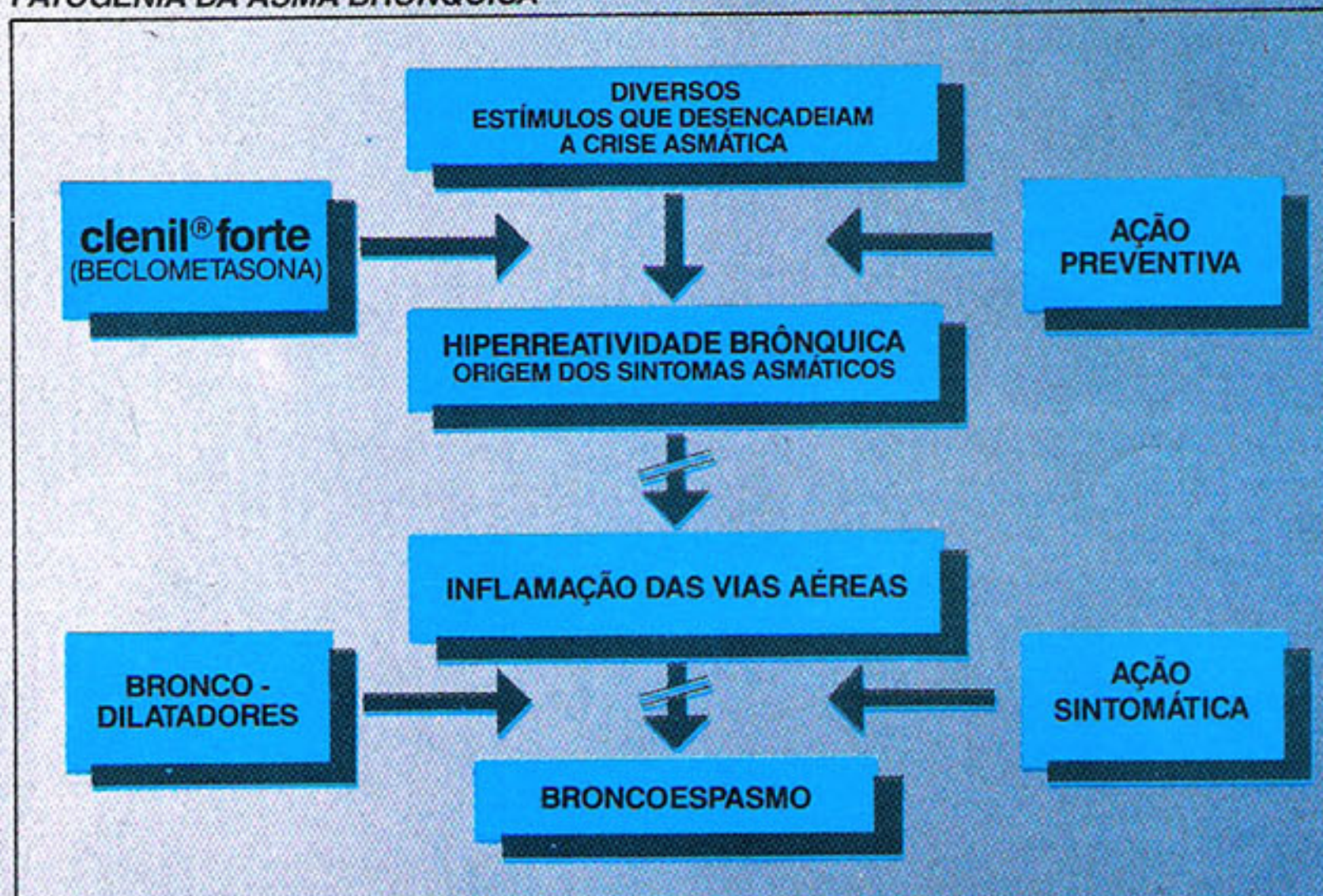
O aumento da dose diária do dipropionato de Beclometasona proporciona um nítido aumento da melhora do quadro clínico dos pacientes asmáticos - Toogood e Col. - J. Allergy. Clin. Immunol. - 59(4), 298-308 - 1977.

### Referências Bibliográficas

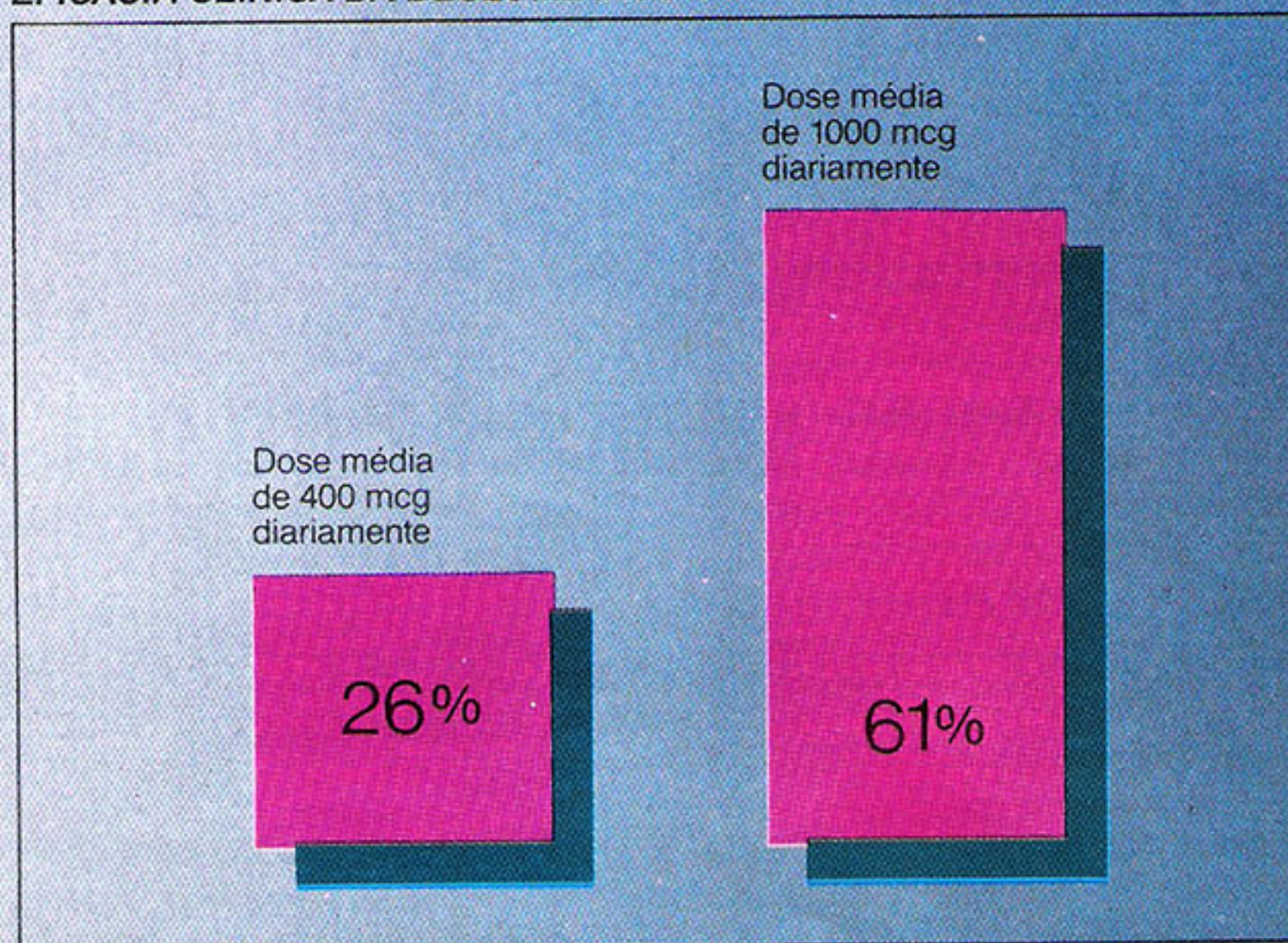
- 1 - Toogood J.H., Lefcoe N.M., Haines D.S.M., Jennings B.A., Errington N., Baksh L. e Chuang L. - A Graded Dose Assessment of the Efficacy of Beclomethasone Dipropionate Aerosol for Severe Chronic Asthma - J. Allergy. Clin. Immunol. - 59(4), 298-308, 1977.
- 2 - Smith M.J. - The Place of High - Dose Inhaled Corticosteroids in Asthma Therapy - Drugs 33: 423-429, 1987.
- 3 - Francis R.S. - Adrenocortical Function During High-Dose Beclomethasone Aerosol Therapy - Clinical Allergy - 14: 49-53, 1984.
- 4 - Smith M.J., Hodson M.E. - High - Dose Beclomethasone Inhaler in the Treatment of Asthma - The Lancet 1: (265-268), 1983.
- 5 - Francis R.S. - High - Dose Beclomethasone Aerosol for Severe Asthma - British J. Diseases Chest - 73(4): 424, 1979.
- 6 - Robertson A.S., Gove I.R., Wieland G.A., Sherwood Burge P. - A Double - Blind - Comparison of oral Prednisolone 40 mg/day with Inhaled Beclomethasone Dipropionate 1500 mg/day in Patients with adult onset chronic obstructive airways disease. European Journal of Respiratory Diseases - 69: 138, 1986.
- 7 - Taytard A., Guerin J.C., Godard Ph., Renon D., Henry-Amar M., Salmeron S. - High Doses of Inhaled Steroids Maintain the Benefit of a short course of oral Prednisolone in chronic asthma: A Double Blind Multicentric Study. American Review of Respiratory Disease - 135(4): 398, 1987.
- 8 - Editorial - High dose Corticosteroid Inhalers for Asthma. The Lancet 1: 23, 1984

À disposição da classe médica.

### PATOGENIA DA ASMA BRÔNQUICA



### EFICÁCIA CLÍNICA DA BECLOMETASONA EM ALTA DOSAGEM





# forte spray

INCLUIDO  
NA LISTA DE  
PRODUTOS  
ESSENCIAIS  
DA  
O.M.S



- 1 - Eficácia comprovada cientificamente e substância universalmente aceita pelos especialistas.
- 2 - Obtendo-se resposta favorável em 4-7 dias, pode-se diminuir as doses, proporcionando uma redução global do quadro bronco-obstrutivo, com menor necessidade dos antiasmáticos de uso sintomático.
- 3 - Possibilita associação com os diversos medicamentos sintomáticos disponíveis: beta 2 estimulantes, teofilinas, inalações, etc.
- 4 - Utilização clínica documentada cientificamente.
- 5 - Efeitos colaterais limitados praticamente à candidíase oral e disfonia. Virtual ausência de efeitos sistêmicos.
- 6 - Menor incidência de efeitos colaterais em comparação aos corticosteróides administrados via oral, durante mesmo período.
- 7 - Nas doses recomendadas não inibe a função supra-renal, o que pode ocorrer com a corticoterapia sistêmica.
- 8 - Até hoje insuperável para o tratamento a longo prazo do paciente asmático. Não induz hábito ou dependência.
- 9 - A Beclometasona exerce seu efeito através da regularidade e manutenção da terapêutica, a longo prazo, efeito progressivo.

Tratamento padrão para melhor  
qualidade de vida do asmático.

Farmalab  
UMA EMPRESA DO GRUPO CHIESI



# Normas para publicação

- 1.** Os trabalhos enviados à publicação na Revista PULMÃO-RJ, editoriais, conferências, artigos originais, relatos de casos, atualizações, ensaios terapêuticos e notas prévias — devem ser relacionados à pneumologia, inéditos ou originais e redigidos em português. Artigos em outros idiomas somente serão aceitos quando os autores forem estrangeiros ou, se brasileiros, estiverem radicados no exterior.
- 2.** A redação em português deve obedecer à grafia oficial, com a alteração ortográfica determinada pela lei número 5 765, de 18 de dezembro de 1971. As palavras peculiares à linguagem biomédica, não registradas no Pequeno Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa ou no Novo Dicionário Aurélio, devem seguir a orientação dos dicionários especializados. Os vocábulos da linguagem biomédica ainda não dicionarizados devem ser escritos segundo a grafia de uso mais generalizado, evitando-se, sempre que possível, os neologismos e estrangeirismos desnecessários, ainda não absorvidos pelo nosso idioma, assim como as palavras ou expressões mal formadas. A redação deve ser clara e concisa.
- 3.** Os trabalhos devem ser datilografados em espaço duplo, papel encapado, e **enviados em duas vias** (exceto ilustrações).
- 4.** Os artigos originais devem conter, sucessivamente: a) título, com tradução em inglês; b) nome(s) completo(s) do(s) autor(es); c) resumo em português, palavras chave, resumo em inglês, key words, incluindo obrigatoriamente os dados principais da metodologia, resultados e conclusões, sem ultrapassar o limite de 250 palavras, essa norma aplica-se também aos relatos de casos, ensaios terapêuticos e notas prévias; d) introdução, incluindo o objetivo do trabalho; e) material ou casuística e métodos, incluindo a estatística empregada, ou descrição do(s) caso(s); f) resultados; g) discussão ou comentários; h) resumo em inglês (summary); os trabalhos em outro idioma, que não o português ou inglês, devem conter, também, resumo no idioma original; i) agradecimentos, quando pertinentes; j) bibliografia; k) legendas, figuras e quadros.
- 5.** É indispensável a citação, no rodapé, do Serviço no qual foi realizado o trabalho, bem como endereço para correspondência.
- 6.** As ilustrações — figuras e gráficos — devem ser apresentadas sob a forma de desenho a nanquim, ou fotografias, que permitam boa reprodução gráfica, e referidas em números arábicos. As respectivas legendas, numeradas, devem constar de folhas separadas, uma para cada ilustração. É indispensável que as ilustrações sejam mencionadas no texto, para melhor escolha do local onde devam ser intercaladas.
- 7.** Tabelas e quadros devem ser referidos em números romanos, seguidos dos respectivos títulos explicativos, e datilografados em folhas separadas do texto, no qual devem ter assinalado o local de entrada. As unidades utilizadas para exprimir as variáveis descritas devem figurar na parte superior de cada coluna e a identificação das abreviaturas no rodapé da tabela ou quadro. Em geral, tabelas e quadros têm finalidade de tornar o artigo mais conciso e, portanto, dispensam sua descrição no texto.
- 8.** Caberá ao Conselho Editorial julgar o excesso de ilustrações, tabelas e quadros, adequando-os às disponibilidades de espaço e devolvendo o trabalho para reformulação, quando necessário.
- 9.** As referências bibliográficas devem ser numeradas por ordem alfabética. Todas as citações mencionadas no texto devem ter sua correspondente referência bibliográfica e vice-versa.
  - a) As citações de artigos em revistas médicas consistirão de: sobrenome do(s) autor(es) (somente a inicial em maiúscula), seguido de inicial(is) do(s) prenome(s) em maiúscula, utilizando-se vírgula apenas para separar os nomes completos dos autores, título do artigo, nome da revista (abreviado segundo regras do World Medical Periodicals), número do volume, seguido de dois pontos; número da página inicial e final, seguido de vírgula; ano de publicação. Quando existirem duas ou mais revistas com o mesmo nome, indique-se, entre parêntese, o local de sua publicação. A citação do suplemento de determinada revista far-se-á com a abreviação (supl.), após o número do volume.
  - b) A citação de livro deve incluir: autor ou editor(es), este seguido da abreviatura (ed), título do livro, número da edição (quando houver mais de um) e página inicial.
  - c) O capítulo de um livro deverá ser assim citado: autor(es), título do capítulo, ponto. Preposição In, seguida de dois pontos e da citação completa do livro de acordo com o item b).
- 10.** As cartas aos editores devem constituir num comentário ou crítica a metodologia, resultados, conclusões ou bibliografia, porém, não devem representar uma publicação em paralelo. A extensão da carta não deve ultrapassar três páginas datilografadas em espaço duplo e as citações bibliográficas, quando couber, limitadas a 10. A resposta do autor, ao qual a carta será submetida, deve obedecer às mesmas normas.
- 11.** Todos os artigos serão submetidos a apreciação do Editor, Conselho Editorial e um ou mais Revisores Científicos. Somente serão aceitos para publicação os que obedecem às presentes normas quer na apresentação, quer no conteúdo.
- 12.** O envio de matéria para publicação, desde que aceita, implica na transferência do copyright dos autores para a Revista PULMÃO-RJ, recebendo o(s) autor(es) 2 (dois) exemplares da revista da PULMÃO-RJ no qual estiver publicado o seu artigo.
- 13.** Os originais somente serão devolvidos mediante solicitação do autor principal.



**Tabela VIII - Comparação de valores espirográficos e resposta broncodilatadora entre diferentes sexos para a mesma doença.**

sexo		BC-E			Asma		
		M	F	Z	M	F	Z
CVF	pré BD (1)	2,90	2,40	1,753	3,81	2,64	5,254*
	pré BD (%P)	86,0	84,8	0,256	89,4	87,8	0,190
	pós-pré BD (1)	0,26	0,12	1,727	0,43	0,23	1,215
	pós-pré BD (%P)	7,9	4,7	1,276	10,3	7,7	0,265
	pós-pré/pré BD (%)	11,6	8,3	1,163	15,1	9,9	0,395
VEF1	pré BD (1)	1,54	1,65	0,702	2,40	1,66	3,197*
	pré BD (%P)	55,4	70,1	-1,722	67,3	64,6	0,060
	pós-pré BD (1)	0,15	0,10	1,051	0,46	0,29	2,568*
	pós-pré BD (%P)	5,3	4,2	0,430	12,8	11,1	1,073
	pós-pré/pré BD (%)	12,3	8,5	0,984	27,4	20,0	1,129
FEF25-75%	pré BD (1/seg)	0,93	1,31	-0,717	1,51	1,04	1,673
	pré BD (%P)	30,1	51,3	-2,286*	38,6	34,2	0,149
	pós-pré BD (1/seg)	0,12	0,20	-0,933	0,54	0,42	1,342
	pós-pré BD (%P)	3,7	8,0	-1,281	14,0	13,4	0,473
	pós-pré/pré BD (%)	18,9	17,8	0,282	53,8	49,9	0,771
VEF1/CVF	pré BD (%)	50,0	65,8	-2,833*	60,1	61,9	-0,317
	pré BD (%P)	60,9	78,6	-2,634*	71,6	70,7	0,380
	pós-pré BD (%) 0,7	0,9	-0,405	5,8	5,4	0,399	
	pós-pré BD (%P)	1,9	1,2	-0,364	6,1	7,0	-0,678

**Tabela IX - Comparação entre asmáticos respondedores ou não ao broncodilatador.**

sexo		sim		Asma não		Z
		M	F	M	F	
número		27	42	4	27	(qui) 6,878*
número total		69		31		
idade	(anos)	37,5		48,9		-3,499*
altura	(cm)	160,9		156,9		1,867
peso	(kg)	63,9		62,3		0,872
CVF	pré BD (1)	3,12		2,73		2,463*
	pré BD (%P)	88,1		88,5		-0,037
	pós-pré BD (1)	0,34		0,17		1,878
	pós-pré BD (%P)	9,6		6,0		1,301
	pós-pré/pré BD (%)	13,3		7,4		1,189
VEF1	pré BD (1)	1,96		1,75		1,416
	pré BD (%P)	64,9		66,6		0,440
	pós-pré BD (1)	0,45		0,09		6,272*
	pós-pré BD (%P)	15,1		4,0		6,078*
	pós-pré/pré BD (%)	29,0		7,2		5,306*
FEF25-75%	pré BD (1/seg)	1,22		1,09		0,686
	pré BD (%P)	35,6		35,5		0,406
	pós-pré BD (1/seg)	0,63		0,06		6,734*
	pós-pré BD (%P)	18,5		2,7		6,547*
	pós-pré/pré BD (%)	69,4		10,4		6,827*
VEF1/CVF	pré BD (%)	60,8		62,5		-0,652
	pré BD (%P)	70,2		72,9		-0,887
	pós-pré BD (%)	8,0		0,1		6,346*
	pós-pré BD (%P)	9,1		0,2		6,301*

Podemos concluir, também, que a resposta broncodilatadora tem correlação com a idade e o nível basal dos parâmetros ventilatórios. Esta influência é dependente do tipo de doença e é variável, em função do parâmetro e do método de análise da resposta broncodilatadora. O achado de correlação negativa entre o nível basal do VEF1 e a resposta, em percentual de variação, é

concordante com outros autores (4, 12, 15) e com resultados prévios do nosso Laboratório (9). Tal fato possibilita a previsão da resposta broncodilatadora, em função do valor inicial do VEF1. Para exemplificar, pode-se prever que, para obtermos uma média de variação de 15% na resposta broncodilatadora, devemos selecionar indivíduos com BC-E apresentando cerca de 800

ml de VEF1 (4). Outro fato que podemos prever é que a resposta broncodilatadora, ao mesmo fármaco, será superior quando da seleção de indivíduos com maior acentuamento da função pulmonar.

A resposta broncodilatadora, em valor absoluto, pode apresentar correlação negativa fraca (12), ou positiva (4), com o valor basal do VEF1. No presente trabalho, observamos uma tendência à correlação negativa, em relação ao percentual do valor previsto (%P), apenas no grupo dos asmáticos.

A diferença entre os sexos, constatada no grupo dos asmáticos, foi semelhante àquela evidenciada por Eliasson e Degraff (12) no grupo com DPOC, ocorrendo apenas para a resposta em valor absoluto. No nosso grupo, tal achado se justificou pela existência de uma distribuição bimodal entre as mulheres, o que não foi constatado quando da avaliação da distribuição dos valores da análise em percentual de variação. O certo é que, para a análise global da broncodilatação, devem ser utilizados valores absolutos e percentuais de variação. O método proposto por Sourk e Nugent (23) nos parece mais indicado, por considerar limites de variação para diversos parâmetros, em valores absolutos e percentuais. Este método consiste em considerar broncodilatação significativa a variação absoluto/percentual, mesmo isolada, que exceda aos seguintes limites, modificados para análise monocaudal: CVF = 0,288 1 / 12,6%; VEF1 = 0,151 1 / 10,4%. FEF 25-75% = - / 37,6%. Se observarmos as tabelas 3 e 4, podemos constatar que, por este método, teremos a broncodilatação analisada pelos usuais CVF e VEF1. O FEF25-75% contribuirá pouco e apenas em asmáticos. Tal resultado já era esperado, tendo em vista a excessiva variabilidade do parâmetro, até na própria marcação dos registros (22).

Em relação à capacidade da broncodilatação em distinguir duas amostras, pode-se constatar que a presença de diferenças significativas, para idade e nível basal dos parâmetros, acaba por prejudicar a comparação de resultados. Uma tentativa de análise, paralela, foi feita com a utilização de respostas estimadas por equações de regressão, tendo como variáveis a idade e o nível basal do parâmetro. Tal ajuste, que é dependente da doença, demonstrou o que era óbvio, a influência das variáveis sobre as respostas e que grandes diferenças, como ocorridas entre os grupos de Asma e BC-E, não são anuladas. O objetivo deste procedimento foi verificar a tendência de influências opostas na resposta broncodilatadora, como: maior idade e menor nível basal dos parâmetros de função pulmonar.

Os asmáticos respondedores foram selecionadas pela variação em percentual do



Gráfico de dispersão da variação percentual do valor final em relação ao inicial (pós-pré/pré BD), para o VEF 1, no grupo com BC-E.

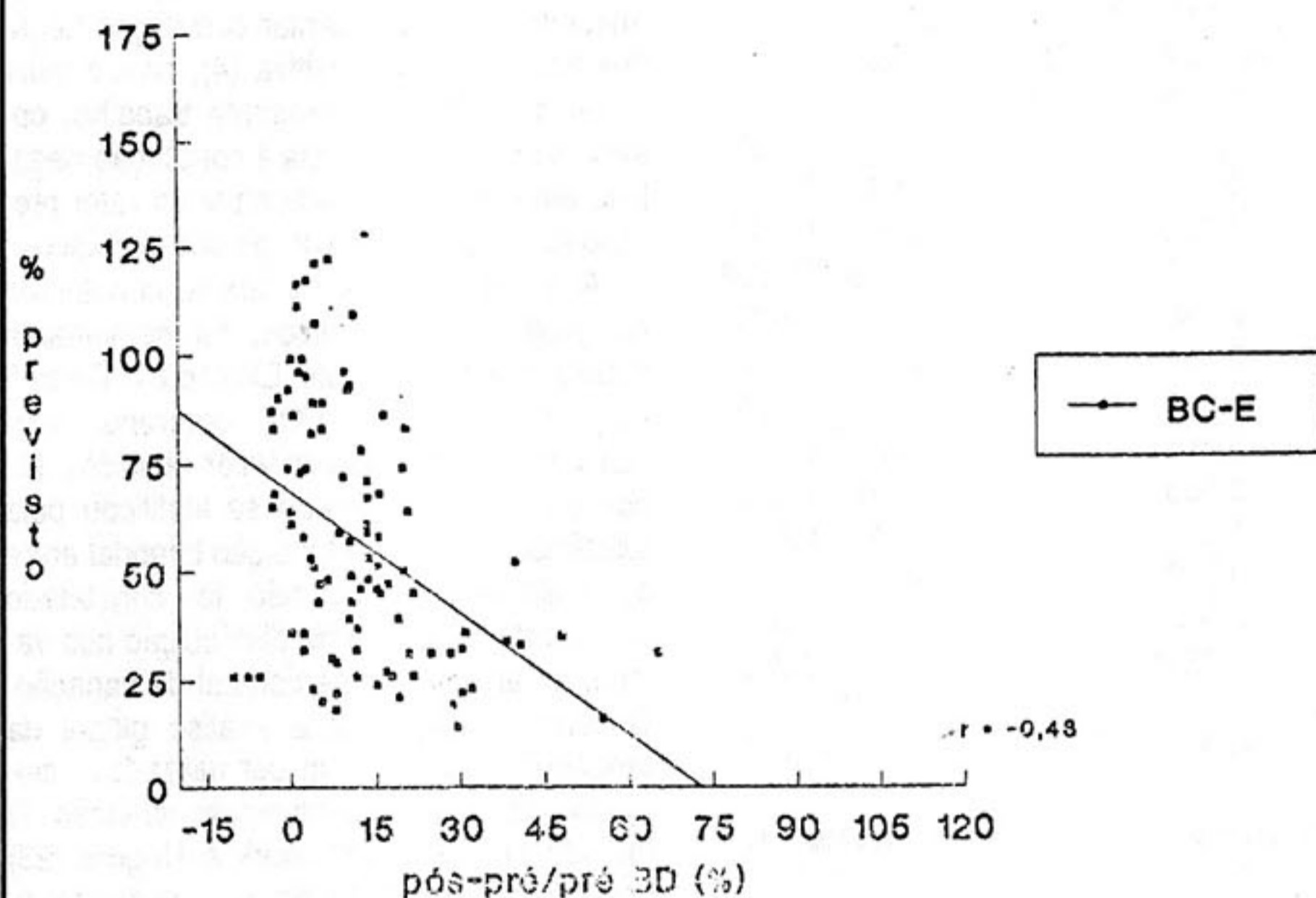
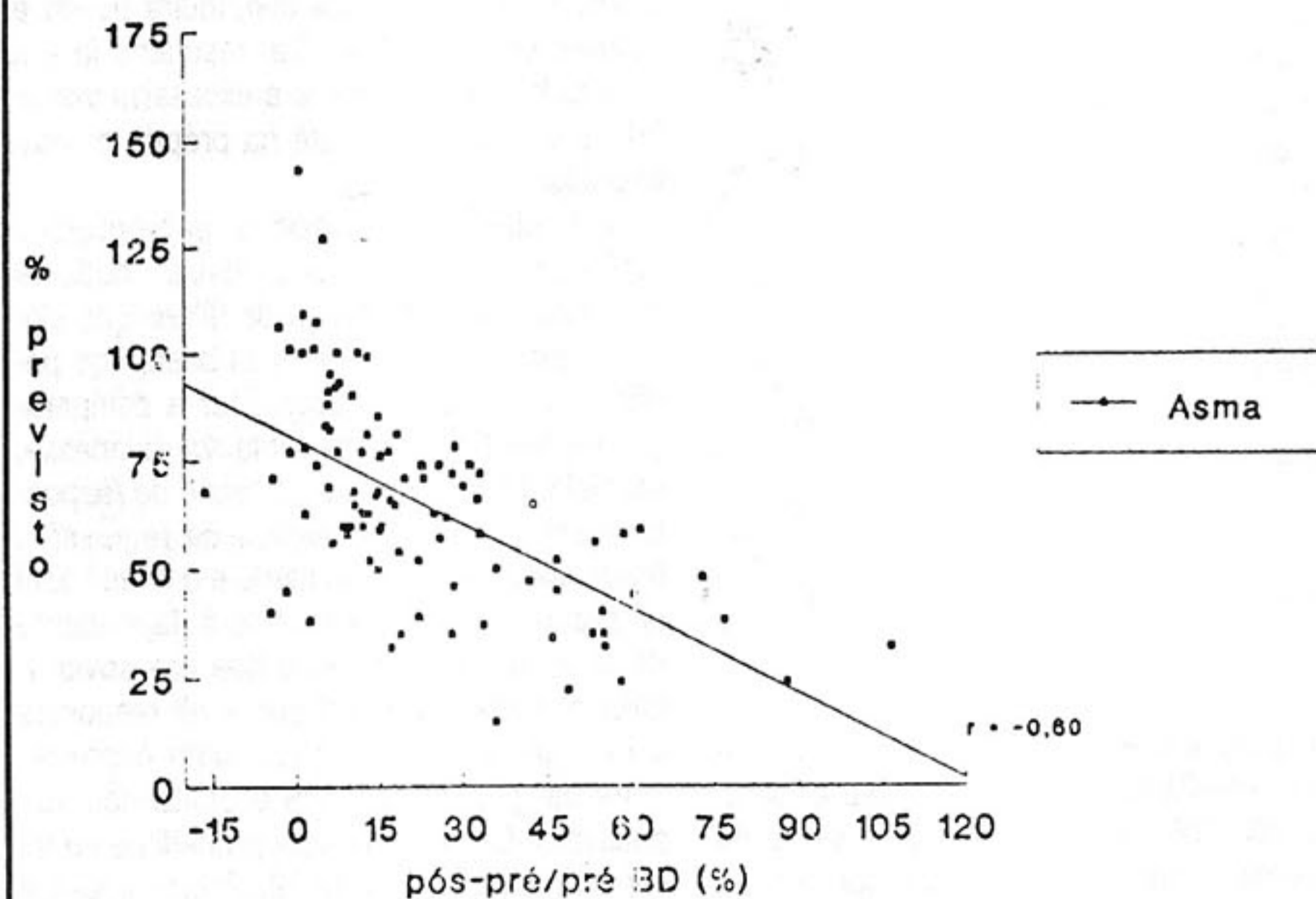


Gráfico de dispersão da variação percentual do valor final em relação ao inicial (pós-pré/pré BD), para o VEF1, no grupo com Asma.



valor inicial do VEF1. A verificação dos resultados individuais demonstrou a existência de alguns casos com melhora isolada pela CVF e, outros, pelo FEF25-75%. Ao menos para a análise de grupo, este método foi seletivo, demonstrando a existência de uma maior prevalência de mulheres mais idosas como não respondedoras. Como era de se esperar, há um número considerável de mulheres com Asma iniciada na idade adulta, ou com agravamento das crises nesta fase. Neste grupo, a limitação ao fluxo aéreo não parece ser dependente do broncospasmo, justificando a distribuição bimodal da frequência da resposta em valores absolutos e a distinção entre homens e mulheres. O que deve ser investigado, face às características de reversibilidade deste grupo, é a adequação da designação de Asma.

Concluimos que a resposta broncodilatadora permite a distinção entre asmáticos e bronquíticos crônicos apenas quando são analisadas as diferenças entre grupos de doentes e não na análise entre indivíduos, em razão da ampla superposição de respostas, sendo também influenciada pelos métodos de análise, pelas características do indivíduo, pelos valores basais dos parâmetros funcionais e pelo tipo de doença.

## Referências Bibliográficas

1. American Thoracic Society - Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 85: 762-768, 1962.
2. American Thoracic Society - Epidemiology standardization project. II. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiologic research. *Am. Rev. Respir. Dis.* 118 (supl.): 7-53, 1978.
3. American Thoracic Society - Standardization of spirometry - 1987 update. *Am. Rev. Respir. Dis.* 136: 1285-1298, 1987.
4. Anthonisen, N.R. Wright E.C., Hodgkin, J.E., IPPB Trial Group - Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 133: 14-20, 1986.
5. Barter, C.E., Campbell, A.H., Tandon, M.K. - Factors affecting the decline of FEV1 in chronic bronchitis. *Aust. NZ J. Med.*, 4: 339-345, 1974.
6. Bouhuys, A., Van de Woestijne, K.P. - Mechanical consequences of airway smooth muscle relaxation. *J. Appl. Physiol.*, 30: 670-676, 1971.
7. Boushy, S.F. - The use of expiratory forced flows for determining response to bronchodilator therapy. *Chest.* 62: 534-541, 1972.
8. Brown, P.J., Greville. H. W., Finucane,



K.E. - Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax*, 1984, 39: 131-136.

9. Brum, M.G., Dias, R.M., Soares E.C.C., Chibante, A.M.S., Dias, L., Bethlem, N. - Padrões de resposta broncodilatadora em pacientes com limitação crônica ao fluxo aéreo. *J. Pneumol.*, 1986, 12 (supl.): 22.

10. Curtis, J.K., Liska, A.P., Rasmussen, H.K., Cree, E.M. - The bronchospastic component in patients with chronic bronchitis and emphysema, 1966, *JAMA*, 197: 693-696.

11. Dias, R.M., Coutinho, Z.P. - Broncodilatação: análise dos parâmetros ventilatórios. *J. Pneumol.*, 1986, 12(3): 157-166.

12. Eliasson, O., Degraff, A.C. Jr. - The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 132: 858-864.

13. Green, M. Mead. J. - Time dependence of flow-volume curves. *J. Appl. Physiol.*, 1974, 37: 793-797.

14. Gross, N. J. - COPD: a disease of reversible air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 133: 725-726.

15. Kanner, R.E. - The relationship between airways responsiveness and chronic

airflow limitation. *Chest*, 1984, 86: 54-57.

16. Knudson, R.J., Lebowitz M.D., Holberg C.J., Burrows, B. - Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983, 127 (6): 725-734.

17. MaFaden, E.R., Jr., Newton-Howes, J., Pride, N.B. - Acute effects of inhaled isoproterenol on the lung in normal man. *J. Clin. Invest.* 1970, 49: 779-790.

18. Morris, A.H., Kanner, R.E., Crapo, R.O., Gardner, R.M. - Clinical pulmonary function testing: a manual of uniform laboratory procedures. Salt Lake City, UT: Intermountain Thoracic Society. 2nd ed., 1984, p. 24.

19. Payne, C.B. Jr., Chester, E.H., Hsi, B. P. - Airway responsiveness in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1967, 42: 554-567.

20. Popa, V.T., Wegner, P. - Dose-related dilation of airway after inhalation of metaproterenol sulfate. *Chest*, 1976, 70: 205-211.

21. Siegel, S. - Estatística não-paramétrica. Ed. McGraw-Hill do Brasil Ltda. 1981, p. 117.

22. Soares, E.C.C., Dias, R.M., Brum M.G., Mariné Neto, J., Chibante, A.M.S. - Es-

tudo da variabilidade do método manual na obtenção dos valores do registro da manobra da CVF. *J. Pneumol.*, 1988, 14 (supl.): 47-48.

23. Sourk, L., Nugent, M. - Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, 128: 153-157.

24. Spiegel M.R. - Estatística. Coleção Schaum. Ed. McGraw-Hill do Brasil Ltda, 13ª reimpressão. 1979, p. 401.

25. Stam A.M., Clausen, J.L., Tisi, G.M. - Effect of aerosolized isoproterenol on resting myogenic tone in normals. *J. Appl. Physiol.* 1976, 40: 525-532.

26. Vollmer, W.M., Johnson, L.R., Buist, A.S. - Relationship of response to a bronchodilator and decline in forced expiratory volume in one second in population studies. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 132: 1186-1193.

27. Widholz, U., Bachofen, H., Scherrer M. - Inhalation of bionship. *Lung*, 1978 154: 237-282.

28. Wonnacott, T.H., Wonnacott, R.J. - Introductory Statistics. John Wiley & Sons: Inc. New York, 1972, p. 287.

---

# IV CONGRESSO BRASILEIRO DE ALERGIA E IMUNOLOGIA EM PEDIATRIA

## 2 – 5 DE MAIO DE 1993

### HOTEL NACIONAL Rio de Janeiro

Secretaria Executiva do Evento:

**Jobe Promoções e Turismo Ltda.**

Rua Correia Dutra, 126 - 1º Andar - CEP 22210 - Rio de Janeiro - RJ

Telefone: (021) 265-5060 - Fax: (021) 205-4040