

Hiperreactividade Brônquica em Asmáticos Jovens

Comparação entre o exercício e soluções não -isotónicas nebulizadas ultrassonicamente

M. GRAÇA CASTEL-BRANCO * - JOSÉ PEDRO M. SILVA ** - HELENA FALCÃO *** - JOSEFINA RODRIGUES *** - INÊS LOPES *** - FRANCISCO CARBALLADA *** - CARLOS CUESTA *** - PALMIRA LIMA **** - MARIANELA VAZ***** - Porto - Portugal

RESUMO

Estudámos 26 asmáticos jovens (idade média - 13,8 anos) que foram submetidos a 104 testes de provocação brônquica, no sentido de avaliar o papel das alterações da osmolaridade na patogenia da asma induzida pelo exercício (AIE). Todos responderam positivamente à prova de Metacolina (M) (média PC20-0,46 ± 3,83 mg/ml) e nenhum fazia medicação profiláctica ou imunoterapia. Cada doente foi submetido a um teste do exercício em "treadmill" (ET) e a provocações com água destilada (AD) e solução salina hipertónica (SH) (NaCl a 5%) administradas em nebulização ultrassónica, em 3 dias diferentes, separados por intervalos de uma semana. Verificaram-se respostas positivas para o ET em 21 asmáticos (80,7%), queda % de média VEMS - 33,6 ± 18,3%; para a AD em 8 doentes (30,8%), média PD20 - 7,46 ± 2,29 ml; e para a SH em 14 doentes (53,8%), média PD20 - 2,12 ± 1,48 ml. A concordância entre os resultados das 3 provas foi a seguinte: ET/AD - 42,3%; ET/SH - 57,6%; AD/SH - 38,4%.

A correlação linear entre os valores mais baixos do VEMS como percentagem do previsto foi de: ET/SH-r=0,50 (p<0,05); AD/SH - r=0,80 (p<0,001); não havia correlação entre ET/AD.

Concluimos que o ET é muito sensível na detecção de hiperreactividade brônquica em asmáticos jovens, e os solutos não isotónicos não são bons testes nesta população. As fracas correlações encontradas entre o ET, a AD e a SH sugerem que as alterações da

osmolaridade não são provávelmente o único mecanismo envolvido na AIE.

PALAVRAS CHAVE: Asma; Hiperreactividade Brônquica; Exercício; Soluções não-isotónicas.

SUMMARY

BRONCHIAL HYPERREACTIVITY IN YOUNG ASTHMATICS: COMPARISON BETWEEN EXERCISE AND ULTRASONICALLY NEBULIZED NONISOTONIC SOLUTIONS

Twenty six young asthmatics (mean age - 13.8 ys) were submitted to 104 bronchial challenges in order to evaluate the role of osmolarity changes in exercise induced-asthma (EIA). All of them had a positive challenge with methacoline (mean PC20-0.46±3.83 mg/ml and none had been treated with prophylatic medication or immunotherapy. Each one was challenged with treadmill exercise (TE) ultrasonically nebulized distilled water (UNDW) and hypertonic saline (UNHS - 5% NaCl) in 3 different days, a week apart. TE was positive in 21 asthmatics (80,7%), mean % fall in FEV1 33.6 ± 18.3%; UNDS was positive in 8 patients (30.8%), mean PD20 7.46 ± 2.29 ml; UNHS was positive in 14 patients (53.8%), mean PD20 2.12 ± 1.48 ml. The agreement among the 3 challenges was: TE/UNDW - 42.3%; TE/UNHS - 57.6%; UNDS/UNHS - 38.4%. The linear correlation between the lowest level of FEV1 as % predicted was: TE/UNHS - r = 0.50 (p<0.05); UNDS/UNHS - r = 0.80 (p<0.001); no correlation was found between TE/UNDW.

We conclude that TE is very sensitive to detect bronchial hyperreactivity in young asthmatics and nonisotonic solutions are not good screening tests in this population. The weak correlations between TE, UNHS and UNDS suggest that osmolarity changes are not the only mechanism involved in EIA.

KEY - WORDS: Asthma; Bronchial Hyperreactivity; Exercise; Nonisotonic Solutions.

* Assistente Hospitalar Graduada em Chefe de Serviço

** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia

*** Interno Complementar de Imunoalergologia

**** Médica do Centro de Medicina Desportiva

***** Chefe de Serviço

Unidade de Imunoalergologia do H. S. João (Directora: Drª Marianela Vaz)

Centro de Medicina Desportiva (Director: Prof. Doutor Falcão de Freitas)

INTRODUÇÃO

A relação do exercício com a asma é um velho problema enriquecido com ideias novas surgidas na última década. Aretaeus da Capadócia (1) já se referia a ele no Sec. II: "Se ao correr, ao fazer ginástica ou qualquer outro trabalho, a respiração se tornar difícil, isto chama-se Asma ...". No Séc. XVII Sir John Floyer no seu "Tratado da Asma" dedicava-lhe algum espaço (2). Herxheimer em 1946, publica o primeiro artigo científico (3). Jones e cols. (4,5) no início dos anos 60, são os pioneiros da investigação científica neste campo.

Questão há muito levantada e ainda não resolvida é a natureza do estímulo desencadeante e seu mecanismo de acção, assunto que tem estado em intensa discussão nos últimos 20 anos. Três grupos de investigadores têm-se dedicado persistentemente a este problema, liderados por Godfrey, Deal e McFadden e Anderson, sendo numerosas as suas publicações científicas.

Em 1966 McNeill e cols. (6) chamavam a atenção para o facto de a repetição do exercício diminuir progressivamente a intensidade do broncospasma em alguns asmáticos (3). Desde então obtiveram-se alguns dados definitivos sobre o chamado período refractário: definição, período durante o qual menos de 50% da resposta inicial será provocada por uma segunda prova (7); independência em relação à gravidade da primeira resposta e à função pulmonar pré-exercício (8-10); e a incidência na população asmática, 50% são refractários numa segunda prova, realizada nos 60 minutos seguintes (11). Face às correntes de opinião sobre o mecanismo da asma induzida pelo exercício (AIE) este fenómeno tem sofrido diferentes interpretações e o seu estudo tem feito aparecer ideias novas sobre este assunto.

Outro aspecto polémico da AIE é a existência de reacção tardia (12,13). As reacções tardias após inalação de alergénios são conhecidas há 50 anos e na década de 70 foram exaustivamente estudadas retirando-se destes estudos importantes conclusões sobre as suas características, incidência, patogénese, consequências e modulação farmacológica.

Bierman e cols. em 1980 (14), referem-nas em relação ao exercício, mas a sua existência como "verdadeiras" reacções tardias continua a ser posta em causa (12,13). Em resposta à questão clássica, "se elas ocorrem, porque não foram referidas antes?", Bierman e cols. formulam algumas hipóteses (15): a multiplicidade de factores que influenciam a AIE tornaria difícil, quer ao doente quer ao médico, relacionar a asma surgida 4 a 12 horas após o exercício, com este estímulo, o que se torna muito mais fácil com a asma desencadeada por alergénios e, por outro lado, a raridade de estudos do exercício, em ambientes controlados, em que se possa excluir a existência de outros factores influenciando a reactividade brônquica.

Novas ideias foram surgindo acerca do estímulo desencadeante do broncospasma no exercício: a perda de calor e/ou água da mucosa respiratória (16); o arrefecimento das vias aéreas (17-21); a hiperosmolaridade (22-26); as

alterações de temperatura e osmolaridade influenciadas pelo aumento súbito do fluxo sanguíneo (27,28).

Entusiasmados pela polémica surgida na década de 80 e interessados no estudo da hiperreactividade brônquica (HRB) na asma e noutras patologias respiratórias, resolvemos estudar a resposta ao exercício em "treadmill" (ET), em jovens asmáticos e compará-la com a resposta à Me a solutos não isotónicos nebulizados ultrassónicamente, já que os três estímulos alteram a osmolaridade a nível da mucosa brônquica (25,26,29-34).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 26 asmáticos, com uma idade de 13,8 anos (compreendida entre os 9 e os 20 anos), 13 do sexo feminino e 13 do sexo masculino. O diagnóstico de asma foi estabelecido clinicamente e com base na positividade da prova de M. (Quadro 1). Nove tinham asma ligeira, com crises esporádicas (necessitando apenas de terapêutica simpaticomimética por via inalatória nas crises), e 13 asma moderada (requerendo medicação regular). Em 4 não foi possível definir a gravidade, dado o curto período de duração da doença. Vinte e cinco tinham história de AIE. Faziam apenas esporádica ou regularmente simpaticomiméticos por via inalatória. Nenhum fazia imunoterapia ou medicação profiláctica. Estes doentes foram submetidos em 4 dias, separados por intervalos de uma semana, a provas de provocação inespecífica com M, ET, AD e SH nebulizadas ultrassónicamente. Todos se apresentavam em situação clínica estável, não referiam nenhuma infecção respiratória nas 4 semanas que

QUADRO 1
Características da população

Nº	26
Sexo (M / F)	13/13
Idade (anos) Média	9-20 13.8
VEMS (% Previsto)	75% em todos
Metacolina Positiva em todos	PC20 0,46 ± 3,83 mg/ml

precederam o estudo e suspenderam os fármacos susceptíveis de interferirem nos resultados, pelos períodos habitualmente recomendados nestas situações (35). Todos os doentes apresentavam VEMS basal (% do previsto para sexo, idade e altura) superior a 75%.

A prova da M foi realizada segundo protocolo proposto por Cockcroft (36), usando um nebulizador Atomizor N3 com 2 ml de solução no copo nebulizador e um fluxo de ar comprimido de 7 l/min.. Este método consiste na inalação de uma solução salina isotónica durante 2 minutos, com

medição do VEMS aos 30 e 90 segundos, seguidos de inalações sequenciais de M, em concentrações crescentes, em progressão geométrica de 0,03 a 8 mg/ml, administradas com intervalos de 5 minutos (Figura 1). A prova é suspensa quando se obtém uma queda de VEMS > 20% do valor mais baixo obtido após a inalação da solução salina isotônica, e o PC20M é determinado a partir de uma curva dose-resposta.

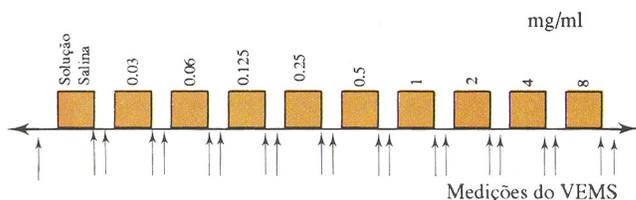


Figura 1 - Diagrama esquemático ilustrativo da prova de provocação com Metacolina

O teste do ET foi realizado com o tapete a uma inclinação constante de 15°, partindo de uma velocidade de 2,7 milhas/hora, que foi sendo aumentada progressivamente de 2 em 2 minutos, até ser atingida 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade ($Fc_{Max} = 210 - Idade$) (35), a partir da qual o exercício era mantido durante 6 minutos. A temperatura do meio ambiente oscilou entre 21° e 24°C e a humidade entre 50 e 60%. Foi determinado o VEMS basal e repetido aos 0,5, 10, 15, 20 e 30 minutos após o fim do exercício. A prova era considerada positiva quando a queda do VEMS era > 15% do valor basal (Figura 2). Os testes de provocação

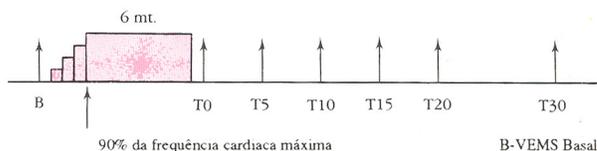


Figura 2 - Diagrama esquemático ilustrativo do teste do exercício em "treadmill"

com AD e SH foram efectuados usando inalações sequenciais de água bidestilada, esterilizada, ou solução salina hipertônica a 5%, à temperatura ambiente, administradas por um nebulizador Heyer USE 77, fazendo variar o débito de 2 para 4 ml e o tempo de cada inalação: as duas primeiras duravam 1 minuto, as duas seguintes 2 minutos e a última 4 minutos. Administravam-se doses cumulativas de AD ou SH de 2,4,8,16 e 32 ml (Figura 3). A prova era suspensa quando se obtinha uma queda no $VEMS > 20\%$ do valor basal. O volume de AD ou SH nebulizadas necessário para provocar queda de 20% no VEMS (PD20) foi calculado a partir de uma curva dose resposta.

Os resultados foram analisados através do teste T de Student para séries independentes e da correlação linear

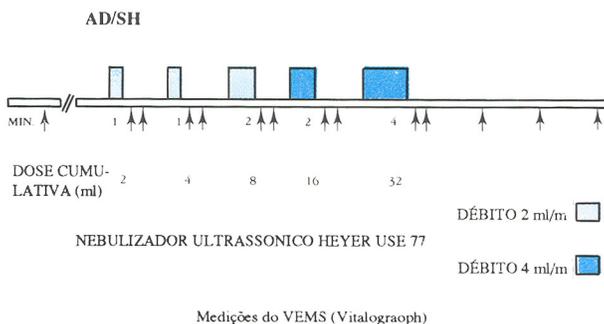


Figura 3 - Diagrama esquemático ilustrativo da prova de provocação com soluções não isotônicas nebulizadas ultrassonicamente

de Pearson. Foi feita transformação logarítmica de todos os valores de PC20M, PD20AD e PD20SH. Um valor de $p < 0,05$ foi aceite como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Todos os doentes responderam à prova de M, com valores de PC20M que variaram entre 0,02 e 5,6 mg/ml (média geométrica \pm DP: $0,46 \pm 3,83$ mg/ml), não se verificando diferença estatisticamente significativa entre os resultados do grupo de asmáticos ligeiros e moderados.

Vinte e um asmáticos (80,7%) tiveram uma resposta positiva ao ET, tendo a queda percentual do VEMS variado entre 15 e 77,7% (média geométrica \pm DP: $33,6 \pm 18,3\%$) e foi atingida durante os 20 minutos que seguiram a suspensão do exercício. A prova de AD foi positiva em 8 doentes (30,8%), tendo o PD20AD como média geométrica \pm DP: $7,46 \pm 2,92$ ml. Catorze asmáticos (53,8%) tiveram uma resposta positiva à SH, tendo o PD20SH a média geométrica \pm DP: $2,12 \pm 1,48$ ml

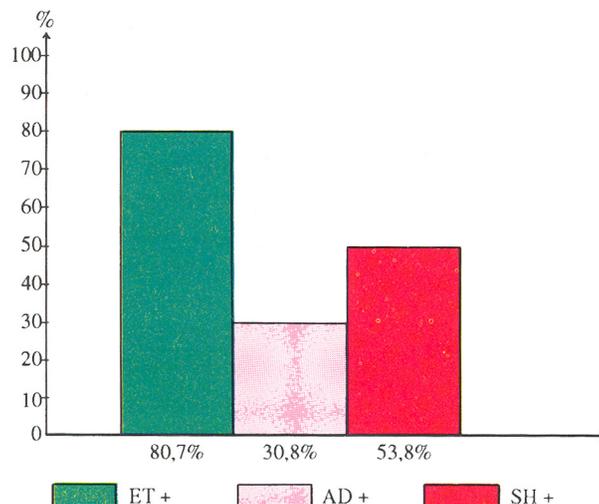


Figura 4 - Percentagens dos doentes com resposta positiva ao exercício em "treadmill" (ET), à água destilada (AD) e à solução salina hipertônica (SH).

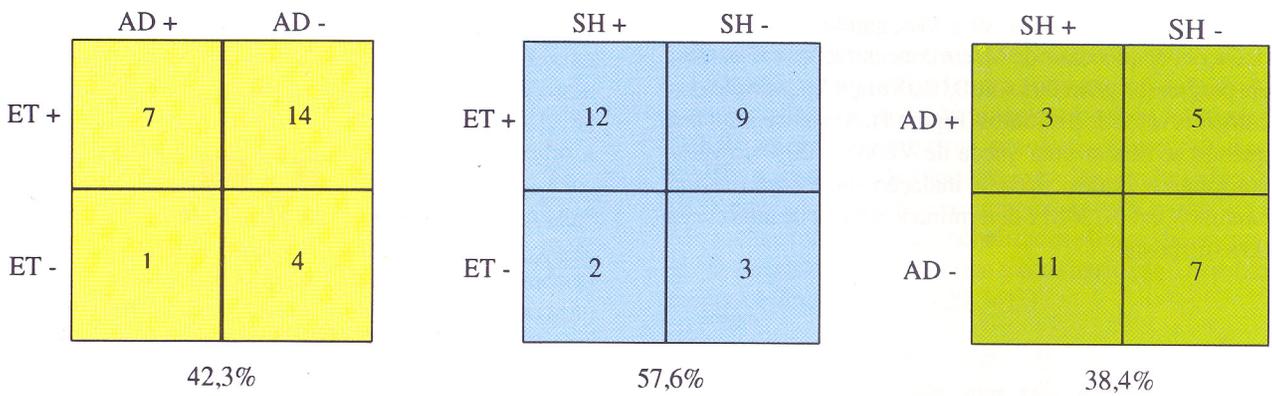


Figura 5 - Percentagens de concordância entre as três provas

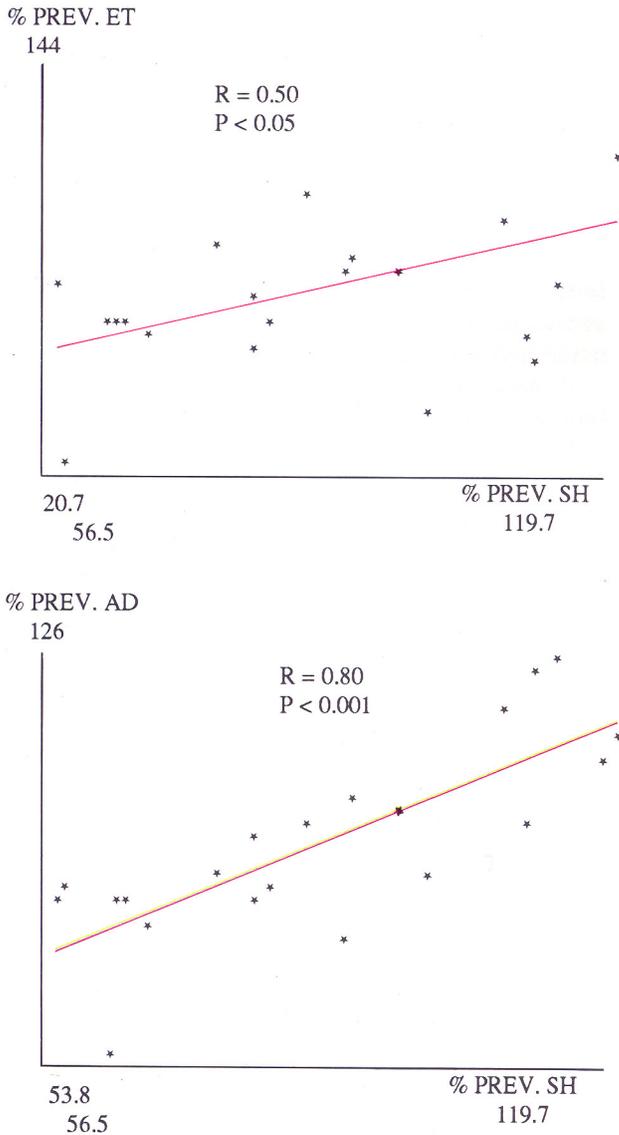


Figura 6 - Correlação linear entre os valores mais baixos do VEMS como percentagem do valor teórico previsto entre as provas do exercício em "treadmill" (ET) e da solução salina hipertônica (SH) e entre a prova de água destilada (AD) e da solução salina hipertônica (SH).

A concordância entre as provas foi a seguinte: ET/AD - 42,3%; ET/SH - 57,6%; AD/SH - 38,4% (figura 5). A correlação linear entre os valores mais baixos do VEMS como percentagem do valor teórico previsto foi de: ET/M - $r = 0,53$ ($p < 0,05$); ET/SH - $r = 0,50$ ($p < 0,05$); AD/SH - $r = 0,80$ ($p < 0,001$); não se verificou correlação estatisticamente significativa entre ET/AD (figura 6).

DISCUSSÃO

Chen e Horton (16) foram os percussores das novas ideias acerca do estímulo desencadeante do broncospasmo no exercício: o facto de verificarem que a asma não aparecia se o exercício fosse desenvolvido numa atmosfera quente e húmida, levou-os a propor em 1977, que a perda de calor e/ou água da mucosa respiratória, aumentada pela hiperventilação que acompanha o exercício, era provavelmente o estímulo inicial.

Um outro grupo de investigadores, Strauss, McFadden, Deal e Cols., (17-21) desenvolvem esta ideia, estudando a resposta ao exercício em vários ambientes de temperatura e humidade controladas e medindo a temperatura em vários segmentos da árvore traqueobrônquica. Propuseram então, o arrefecimento das vias aéreas como estímulo desencadeante do broncospasmo, (17-21). Foi demonstrada a existência de relação dose/resposta entre a perda de calor respiratória e a ocorrência de obstrução brônquica, (objectivada por alterações no VEMS), assim como o efeito da hiperpneia voluntária, em diferentes condições de temperatura e humidade, notando-se uma maior queda do VEMS com a respiração de ar frio e seco e a ausência de broncospasmo com ar à temperatura corporal e completamente saturado (19).

Nos últimos anos, a hipótese da perda de calor é posta em causa por outros grupo de investigadores liderados por Anderson (22-24). Estes autores sugerem que a perda de calor, por si só, não é uma explicação adequada, com base numa série de estudos que mostram que a hiperpneia ou o exercício com ar quente e seco são um estímulo tão potente como com ar frio e seco, que naturalmente condiciona maior perda de calor. Reunindo estas observações,

Anderson considera que a perda de água a um ritmo anormalmente acelerado é o estímulo inicial. A hiperosmolaridade, consequência natural, é apoiada pela resposta broncoconstritora desencadeada pela inalação dos solutos hiperosmolares em asmáticos (25,26).

Sheppard (27) interpreta os últimos dados, atribuindo papel importante quer às alterações de temperatura, quer da osmolaridade, chamando a atenção para o efeito do exercício no fluxo sanguíneo, como elo de ligação. Refere também que a asma de exercício estudada no laboratório, em que as alterações de temperatura e osmolaridade das vias aéreas são importantes, exclui outros factores também influentes nas actividades do dia-a-dia (ex: poluentes atmosféricos, alergénios, nevoeiro) (27). A polémica continua e McFadden em 1988, na sequência da medição da temperatura nas vias aéreas intratorácicas, sugere um novo mecanismo patogénico baseado em dados obtidos "in vivo" e "in vitro". Segundo este autor as alterações de tonicidade que ocorrem em todas as formas de hiperpneia são demasiado pequenas para terem consequências fisiológicas e não suportam a teoria que considera a desidratação das vias aéreas como desencadeador principal. Para ele, a circulação brônquica é térmicamente reactiva e a broncoconstrição seria explicada pela hipertermia e edema da parede, induzida por um aumento súbito do fluxo sanguíneo, consequência de um reaquecimento que nos asmáticos é duas vezes mais rápido que na população normal, após exercício (28). Se quisermos resumir as ideias defendidas no início e no fim da década de 80, acerca do mecanismo da AIE, basta-nos consultar as edições do ALLERGY PRINCIPLES AND PRACTICE, de 1983 e 1988 (10,37) e ler os esquemas propostos por Cropp e Anderson, que assinam os dois capítulos sobre "Asma induzida pelo exercício".

Para Cropp (37), apoiado nos conceitos do grupo de McFadden, a hiperpneia provocada pelo exercício condicionaria, por um lado, o aumento da actividade simpática, o que levaria a broncodilatação por produção de catecolaminas, por outro, uma perda de calor que provocaria a libertação de mediadores e a estimulação dos receptores vagais, com broncoconstrição, que durante o exercício não se manifestaria pelo controle exercido pelo simpático. Com o desaparecimento do efeito bloqueante das catecolaminas, após o exercício, as forças broncoconstritoras produziriam o seu efeito natural. Para Anderson (10), as vias através das quais a desidratação da mucosa e a consequente hiperosmolaridade desencadeiam broncospasmo, são provavelmente as seguintes: a) libertação de mediadores pelos mastócitos intraluminais (estes podem actuar directamente no músculo liso, estimular os receptores vagais, resultando em broncoconstrição reflexa e podem atrair células inflamatórias); b) produção de mediadores derivados do ácido araquidónico pelas células epiteliais; c) abertura de junções epiteliais permitindo um acesso mais fácil dos

mediadores ao músculo liso. O papel dos receptores e o efeito benéfico dos antagonistas na AIE e na asma induzida pela hiperventilação é também esquematizado, admitindo-se que a sua acção vasodilatadora da circulação pulmonar e brônquica condicionaria um retorno rápido da água à mucosa, impedindo as alterações na temperatura e na osmolaridade.

Assim, em 1988 apresentamos os nossos primeiros resultados, em 25 asmáticos e 8 controles, sujeitos a ET e AD (38).

O grupo de asmáticos era constituído por doentes com asma de duração e gravidade variadas, sujeitos a diferentes esquemas terapêuticos.

OET foi positivo em 32% dos doentes e a prova de AD em 44%, encontrando-se uma correlação linear estatisticamente significativa ($r = 0,66$; $p < 0,01$) entre as duas provas, quando se usou a labilidade brônquica ($> VEMS - < VEMS \times 100 / VEMS \text{ BASAL}$) como parâmetro de avaliação (38,39).

Em 1989 aumentou-se o número de doentes estudados para 41 e um grupo de 29 foi sujeito a provocação com M (40). O ET foi positivo em 36,5% e a AD em 52,3%. O ET foi positivo exclusivamente nos asmáticos com história de AIE, encontrando-se também uma correlação estatisticamente significativa ($r = 0,54$; $p < 0,05$) entre as duas provas, quando analisada a labilidade brônquica. Não houve correlação entre os resultados do ET e AD com a M, o PC20M foi significativamente mais baixo nos asmáticos com resposta positiva à AD (40).

Os nossos dois primeiros trabalhos (38,40) revelaram uma fraca sensibilidade à prova do ET (32% e 36,5% respectivamente) e da AD (44% e 52,3% respectivamente), o que poderá ser explicado pelo facto de a população seleccionada estar previamente submetida a diversas formas de tratamento (cromoglicato dissódico, corticoterapia inalatória, imunoterapia) que são susceptíveis de alterar a HRB. No entanto, outros autores (41,42) têm encontrado valores semelhantes de sensibilidade para a prova da AD, considerando-a um teste sem interesse para o despiste de HRB em asmáticos.

Surpreendeu-nos a baixa percentagem de respostas ao exercício, dado o conceito clássico de que é um dos estímulos que mais frequentemente desencadeia broncospasmo em jovens asmáticos (43-46).

Estes factos levaram-nos a desenvolver um terceiro trabalho em que a selecção de doentes exigia que não estivesse em curso qualquer medicação que pudesse interferir com a reactividade brônquica. Por outro lado, alterou-se a técnica usada na prova do ET, com a introdução da mola de oclusão nasal, o que não tinha sido feito anteriormente. Usou-se também um modelo de tapete rolante de características técnicas diferentes do primeiro. Neste estudo, que englobou 26 asmáticos, a sensibilidade ao exercício aumentou para 80,7%, mantendo-se a prova de AD com 30,8%. O teste de SH mostrou 53,8% de

sensibilidade. Estes resultados permitiram-nos concluir que nesta população, os solutos não isotónicos não são bons testes de detecção de HRB, ao contrário do ET que revelou grande sensibilidade. Todos estes doentes tinham respondido positivamente à provocação com M, (média geométrica \pm DP: 0,46 \pm 3,83 mg/ml), o que veio confirmar os resultados de outros autores (36,37,44,45), que a consideram a melhor prova de selecção em asmáticos (35,36,47,48).

As fracas correlações por nós encontradas entre a prova de ET e as provas de AD e SH, põem em causa a ideia de que as alterações da osmolaridade sejam o mecanismo principal responsável pelo broncospasmo na AIE, posição defendida pelo grupo de Anderson (31, 32 e 41). Estes mesmos autores, no entanto, ao reflectirem sobre a discordância encontrada nos resultados de um estudo de 18 asmáticos sujeitos a provas de AD e SH, admitem que estes dois estímulos possam induzir asma por mecanismos diferentes (49). Não encontramos relação entre o grau de gravidade da asma (classificada de um ponto de vista clínico) e os resultados obtidos em qualquer das provas, em desacordo com o que está descrito noutros trabalhos (36, 50-54), o que pensamos poder atribuir-se ao pequeno número de doentes. A multiplicidade de factores envolvidos na patogenia da asma, o número reduzido e a heterogeneidade dos doentes incluídos nas várias séries publicadas, as diferenças de técnicas e de parâmetros de avaliação usados pelos numerosos grupos de investigadores, tornam difícil somar esforços e tirar conclusões e provavelmente explicam as discrepâncias observadas quer dentro da mesma série quer entre as diferentes séries estudadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Sit in Bierman CW: Exercise-Induced Asthma. *NER Allergy Proc* 9 (3): 193-197, 1988.
2. Floyer J: *Treatise of the Asthma*. Wilkins R, Innis W, London, 1698
3. Herxheimer: *Hyperventilation in asthma*. *Lancet* 1: 83, 1946
4. Jones RS, Buston MH, Wharton MJ: The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *BR J Dis Chest* 56: 78, 1962.
5. Jones RS, Warton MJ, Buston MH: The place of physical exercise and bronchodilator drugs in the assessment of the asthmatic child. *Arch Dis Child* 38: 539, 1963.
6. McNeil RS, Nairn JR, Millar JS, et al: Exercise induced asthma. *Quart J Med* 35: 35-67, 1966.
7. Schoeffel RE, Anderson SD, Gillam I et al: Multiple exercise and histamine challenge in asthmatic patients. *Thorax* 35: 164, 1980.
8. Ben-Dov I, Bar-Yishay E, Godfrey S: Refractory period after exercise-induced asthma unexplained by respiratory heat loss. *Am Rev Respir Dis* 125: 530, 1982.
9. Henriksen JM, Dahl R, Lundqvist GR: Influence of relative humidity and repeated exercise on exercise-induced bronchoconstriction. *Allergy* 36: 463, 1981.
10. Anderson SD: Exercise-Induced Asthma. In *Allergy Principles and Practice*: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al; 3ª Ed, Vol II. Toronto. The C. V. Mosby Company, 1156-75, 1988.
11. Anderson SD: Exercise-Induced Asthma. The state of the art. *Chest* 87 (suppl) 191S, 1985.

12. Godfrey S: Late response to exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 76: 876, 1985.
13. McFadden ER: Exercise and asthma. *N Engl J Med* 317(8): 502-504, 1987.
14. Bierman CW, Spiro SG, Petheram I: Late response to exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 65: 206, 1980 (abst).
15. Bierman CW: A comparison of late reactions to antigen and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 73: 654-659, 1984.
16. Chen WY, Horton DJ: Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration* 34: 305, 1977.
17. Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH et al: Influence of heat and humidity on the airways obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest* 61: 433, 1978.
18. Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH et al: Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med* 297: 743, 1977.
19. Deal EC, McFadden ER, Ingram RH et al: Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 46: 467, 1979.
20. McFadden ER, Pichurko BM, Bowman HF et al: Thermal mapping of the airways in humans. *J Appl Physiol* 58: 564, 1985.
21. McFadden ER, Pichurko BM: Intraairway thermal profiles during exercise and hyperventilation in normal man. *J Clin Invest* 76: 1007, 1985.
22. Hahn A, Anderson SD, Morton AR et al: A re-interpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 130: 575, 1984.
23. Anderson SD, Schoeffel RE, Black JL et al: Airway cooling as the stimulus to exercise-induced asthma. A reevaluation. *Eur J Respir Dis* 67: 20, 1985.
24. Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R et al: Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis* 63: 459, 1982.
25. Schoeffel RE, Anderson SD, Altounyan RE: Bronchial hyperactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulized solution of distilled water and saline. *Br Med J* 283: 1285-1287, 1981.
26. Magyar P, Dervaderics M, Toth A: Bronchial challenge with hypertonic KCl solution in the diagnosis of bronchial asthma. *Schweiz Med Wochenschr* 114: 910-13, 1984.
27. Sheppard D: What does exercise have to do with "Exercise-induced" asthma? *Am Rev Respir Dis* 136: 547-549, 1987.
28. McFadden ER: Exercise-induced asthma. Recent approaches. *Chest* 93(6): 1282-1283, 1988.
29. Allegra L, Bianco S: Non-specific broncho-reactivity obtained with an ultrasonic aerosol of distilled water. *Eur J Respir Dis* 61: 41-9, 1980.
30. Anderson SD: Bronchial challenge by ultrasonically nebulized aerosols. *Clin Rev Allergy* 3: 427-39, 1985.
31. Anderson SD: Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 73: 660-5, 1984.
32. Smith CM, Anderson SD: Hyperosmolarity as the stimulus to asthma induced by hyperventilation? *J Allergy Clin Immunol* 77: 729-36, 1986.
33. Eschenbacher WL, Sheppard D: Respiratory heat loss is not the sole stimulus to bronchoconstriction induced by isocapnic hyperpnea with dry air. *Am Respir Dis* 131: 894-901, 1985.
34. Tabka Z, Ben Jebria A, Vergeret J: Effect of dry warm air on respiratory water loss in children with exercise-asthma. *Chest* 94: 81-6, 1988.
35. Townley RJ, Hopp RJ: Inhalation methods for the study of airways responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 80(2): 111-124, 1987.
36. Cockcroft DW, Killiam DN, Mellon JJA et al: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 7: 235, 1977.
37. Cropp GJ: Exercise-induced asthma. In *Allergy Principles and Practice*: Middleton E, Reed CE and Ellis FE; 2ª ed, vol II. The C.V. Mosby Co, 1003-1014, 1983.
38. Castel-Branco MG, Silva JPM, Falcão H et al: Bronchial hyperactivity: Comparison of exercise and UNDW inhalation in young asthmatics (abst). *Allergy* 43 (suppl 7): 27, 1988.

39. **Anderton RC, Cuff MT, Frith PA et al:** Bronchial responsiveness to inhaled histamine and exercise. *J Allergy Clin Immunol*: 63 (5): 315-320, 1979.

40. **Castel-Branco MG, Lopes I, Silva JPM et al:** Bronchial hyperreactivity: Comparison between bronchial response to exercise, distilled water and methacholine in young asthmatics (abst). *Allergie et Immunologie /suppl 5*: 29, 1989.

41. **Rebecca B, Beecker EJ:** Bronchoconstriction induced by distilled water. *Am Rev Respir Dis* 134: 248-253, 1986.

42. **Fourie PR, Joubert JR:** Determination of airways hyper-reactivity in asthmatics children: A comparison among exercise, nebulized water and histamine challenge. *Pediatr Pulmonol* 4:2-7, 1988.

43. **Anderson SD, Silverman M, Godfrey S et al:** Exercise-induced asthma: a review. *Br J Dis Chest* 69: 1, 1975.

44. **Cropp GJ:** Grading, time course and incidence of exercise-induced airways obstruction and hyperventilation in asthmatics children. *Pediatrics* 56: 868, 1975.

45. **Kattan M, Keens TG, Mellis CM et al:** The response to exercise, in normal and asthmatics children. *J Pediatr* 92: 718, 1978.

46. **Anderson SD, Seale JP, Fennis L et al:** An evaluation of pharmacotherapy for exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 64: 612, 1979.

47. **Chatham M, Bleecker ER, Smith PL et al:** A comparison of histamine, methacholine, and exercise airway reactivity in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 126: 235-240, 1982.

48. **Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM et al:** Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 74: 154-8, 1984.

49. **Smith CM, Anderson SD:** Inhalation provocation tests using monisotonic aerosols. *J Allergy Clin Immunol* 84: 781-90, 1989.

50. **Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC et al:** Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: Measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 68(5) -347-355, 1981.

51. **Townley RG, Rewtra AK, Nair NM et al:** Methacholine inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 64(6): 569, 1979.

52. **Townley RG, Weiss S, Lang W et al:** Mechanisms and management of bronchial asthma. In *Spittel Clinical Medicine*. Philadelphia: Harper & Row, 1986.

53. **Townley RG, Ryo UY, Lilotkin BM:** Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 56: 429, 1975.

54. **Falcão H, Lopes I, Silva JPM et al:** Clinical significance of bronchial reactivity to methacholine in the diagnosis and management of asthma (abst). *Schweiz Med Wschr* 121 (suppl 40/I): 71, 1991.

Regulamento do Prémio Thomé Villar- - Boehringer Ingelheim

1. A S.P.P.R. atribui, todos os anos, dois Prémios Thomé Villar-Boehringer Ingelheim, nos valores de 350.000\$00 e 150.000\$00, oferecidos pela Firma Boehringer Ingelheim. Os valores dos Prémios podem ser alterados segundo acordo entre a S.P.P.R e a Boehringer Ingelheim.
2. A instituição destes Prémios tem, como finalidade, premiar Trabalhos de Investigação Científica no âmbito da Pneumologia e incentivar a qualidade das apresentações feitas em Sessões Públicas da S.P.P.R.
3. Para a sua atribuição consideram-se duas Secções: A e B.
4. A Secção A destina-se aos trabalhos originais e inéditos de Investigação Pneumológica entregues na Sede da Sociedade durante o ano civil a que se refere o Prémio e aos trabalhos originais, desse foro, publicados ou aceites para publicação, nesse caso, nos Arquivos da S.P.P.R.
§ Único - Ao melhor trabalho será atribuído um Prémio de 350.000\$00.
5. A Secção B é destinada a premiar o melhor trabalho original apresentado durante o ano civil a que se refere o Prémio, sob qualquer forma, em qualquer tipo de Reunião Científica promovida pela Sociedade (Sessões, Jornadas, Congressos, etc.)
§ 1º - O valor deste Prémio é de 150.000\$00.
§ 2º - Serão considerados todos os trabalhos em que os Autores declaram, por qualquer forma, desejarem a ele concorrer, obrigando-se a cumprir o disposto no artigo 7º.
6. Podem concorrer quaisquer Sócios da S.P.P.R., isoladamente ou em colaboração.
§ Único - No caso de se tratar de colaboração é suficiente que seja Sócio o co-autor que encabeçar ou apresentar o trabalho.
7. Os trabalhos referentes às Secções A e B deverão ser entregues na Sede da S.P.P.R. até 31 de Dezembro de cada ano, em 4 exemplares dactilografados a dois espaços, excepto os publicados nos Arquivos da S.P.P.R.
8. O Júri do Prémio é formado por três Sócios Efectivos da Sociedade, para o efeito designados pela Direcção.
§ 1º - O Júri deverá ser nomeado pela Direcção da S.P.P.R. durante o mês de Janeiro do ano a que se refere o Prémio.
§ 2º - Os membros do Júri não podem candidatar-se aos Prémios.
§ 3º - As deliberações do Júri, unânimes ou por maioria, devem ser lavradas em acta pelo seu membro mais novo, assinadas por todos e enviadas até ao dia 31 de Janeiro do ano seguinte à Direcção da S.P.P.R..
§ 4º - Não há recurso das decisões do Júri.
9. Os Prémios serão entregues em Sessão Pública da S.P.P.R., previamente anunciada.
10. No caso de não atribuição de qualquer dos Prémios pelo Júri, competirá à Direcção da S.P.P.R. decidir sobre o destino das respectivas importâncias.
11. A Direcção da S.P.P.R. decidirá sobre todos os casos omissos.