

Significado Clínico da Hiperreactividade Brônquica*

MARIANELA VAZ ** - Porto - Portugal

A hiperreactividade brônquica (HB), definida como uma resposta exagerada das vias aéreas a uma série de estímulos, e que pode ser avaliada por provas que utilizam agentes farmacológicos ou físicos, é uma característica fundamental da asma. Mas se é uma característica fundamental da asma e é mesmo considerada como componente necessário na sua definição, a sua presença num determinado indivíduo não o classifica necessariamente como asmático (1, 2, 3).

Por um lado tem sido demonstrado que a distribuição da HB na população é unimodal, representando os indivíduos asmáticos a cauda mais reactiva da curva de distribuição geral e não uma população diferente (4), o que significa que pode existir sobreposição entre as respostas dos asmáticos e as da restante população aos estímulos habitualmente utilizados. Assim, não é possível definir limites absolutos entre asmáticos e não asmáticos no que respeita ao grau de reactividade brônquica (5, 6).

Por outro lado tem sido verificado que a HB pode ser detectada em indivíduos com outras situações clínicas: rinite alérgica, infecções víricas do tracto respiratório, fumadores, doença pulmonar obstructiva crónica, fibrose cística, insuficiência ventricular esquerda, exposição a irritantes inespecíficos e a substâncias sensibilizantes do ambiente profissional e doenças do interstício pulmonar como pneumonites de hipersensibilidade e sarcoidose.

I - HB NA ASMA BRÔNQUICA

A asma é a situação clínica em que a HB tem sido mais estudada e sobre a qual existem mais conhecimentos. Considera-se actualmente que as alterações inflamatórias do epitélio brônquico, que tem sido possível estudar

através de biópsias da mucosa e de lavados bronco-alveolares (BAL) desempenham um papel fundamental na géneses da HB.

Estas alterações inflamatórias resultam da acção de uma série de células: mastócitos, macrófagos, linfócitos, neutrófilos, eosinófilos, plaquetas e células epiteliais, que exercem interacções e se regulam entre si, e dos mediadores que libertam. Valoriza-se bastante hoje em dia o papel do PAF (*Factor Activador das Plaquetas*) que pode ser produzido por várias destas células e tem uma série de efeitos que contribuem para a HB, e do eosinófilo que, activado por várias das outras células, liberta substâncias (proteína básica major, PAF, proteína cationica, radicais de oxigénio, etc.) que são extremamente lesivas para o epitélio brônquico (7-17).

Também assumem um papel importante na génese da HB as alterações da regulação do sistema nervoso autónomo, nomeadamente a hiperestimulação das terminações irritativas vagais, expostas ao meio exterior pela desnudação do epitélio, e a estimulação das terminações não mielinizadas, as fibras C, com libertação de neuropeptídeos que vão interagir com células que participam na reacção inflamatória (16,18).

Dos vários estímulos que podem ser usados para detectar HB, a metacolina e a histamina são os mais utilizados e parecem ser os que apresentam maior sensibilidade (3, 19, 20). Entre os agentes físicos conta-se a água destilada administrada em nebulização ultrassónica, estímulo proposto pela primeira vez por Allegra e Bianco (21) e que tem sido alvo de estudo de outros autores (22-24).

No nosso serviço utilizamos há alguns anos a provocação brônquica com água destilada para estudar a HB inespecífica em doentes asmáticos.

A realização desta prova a um total de 102 indivíduos (15 controles, 23 doentes com rinite alérgica, 9 com crises de dispneia mal definidas e 55 asmáticos de gravidades

* Trabalho premiado com o Prémio Dome/Hollister Stier, 1989.

** Chefe de Serviço e Directora da Unidade de Imunoalergologia do H. S. João, Porto.

QUADRO I
Reatividade brônquica à água destilada
Grupos de indivíduos estudados

	N.º	SEXO		IDADE (média)	HÁB. TABÁGICOS	
		M	F		Fum.	Não Fum.
I - Controles	15	6	9	23-42 (31)	7	8
II - Rinite Alérgica	23*	11	12	14-62 (32,2)	4	19
III - Crises Dispneia (?)	9	2	7	26-54 (37,4)	3	6
IV - Asma Brônquica	55**	24	31	14-77 (31,8)	10	45

* 14 com sintomas brônquicos esporádicos.
** 26 com asma ligeira; 25 moderada; 4 grave.

diversas) com as características apresentadas no Quadro I permitiu-nos verificar que apenas os asmáticos tinham broncospasmo significativo (Fig. 1), estando a resposta dependente da gravidade da asma (Fig. 2) (25).

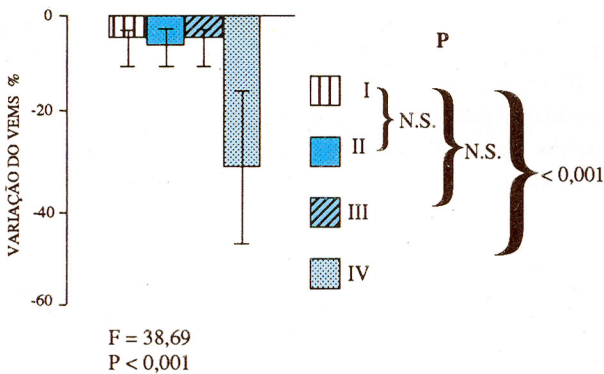


FIG. 1 - Reactividade brônquica à água destilada. Efeito produzido nos 4 grupos estudados.

Num outro trabalho destinado a comparar as respostas obtidas com água destilada e metacolina (26) foram estudados 43 asmáticos com as características resumidas no Quadro II. Verificou-se que todos os asmáticos reagiram a concentrações de metacolina inferiores a 4 mg/ml, enquanto que 16 (37%) não reagiram à água destilada (11 ligeiros e 5 moderados) (Fig. 3).

O PD₂₀AD dos que reagiram era inferior, embora não significativamente, no grupo das asma moderadas.

O PC₂₀M médio era significativamente mais baixo no grupo das asma moderadas do que no grupo das ligeiras (Fig. 3). Apesar de não se ter encontrado correlação significativa entre as respostas à água destilada e à metacolina (Fig. 4), o PC₂₀M era significativamente mais

baixo nos 27 doentes que reagiram à água destilada, do que nos 16 que não responderam (Fig. 5).

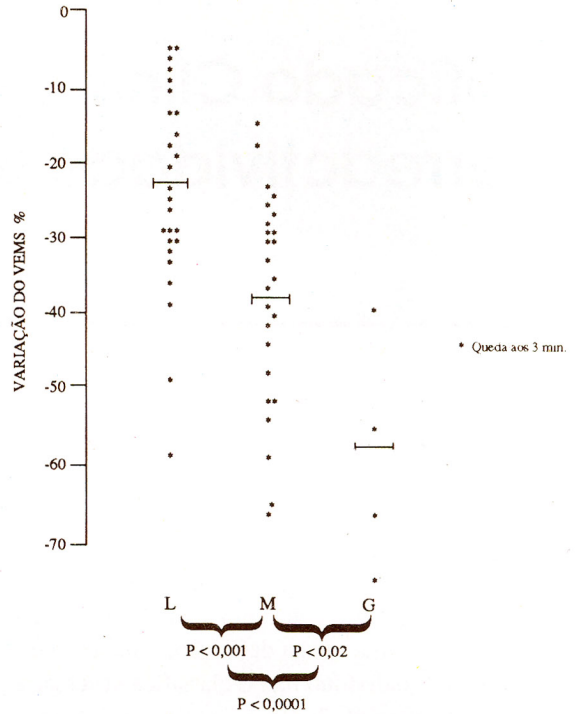


FIG. 2 - Reactividade Brônquica à água destilada no grupo de asmáticos (Ligeiros L; Moderados M; Graves G).

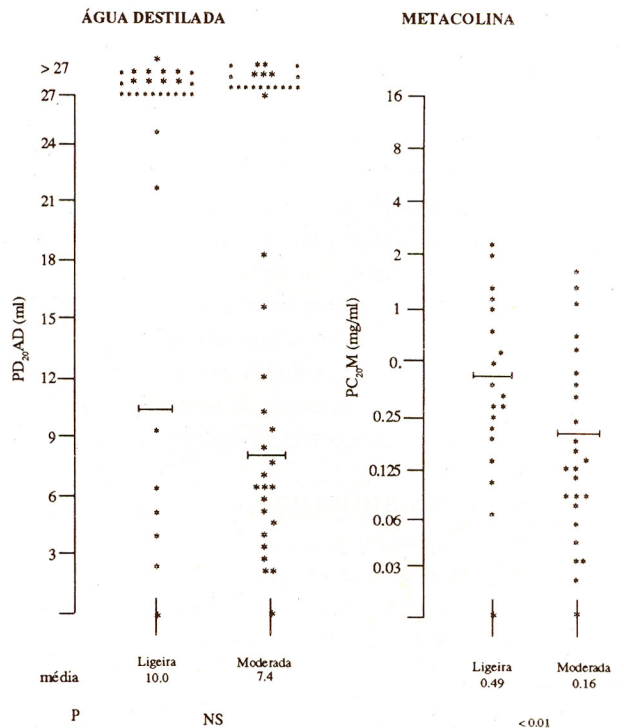


FIG. 3 - Resultados da provocação brônquica com água destilada e com metacolina.

QUADRO II
Características dos doentes

N.º	43
Sexo: M	18
F	25
Idade, anos (média)	16 - 50 (29,4)
Atópicos: Sim	32
Não	11
Gravidade: ligeira	18
moderada	25

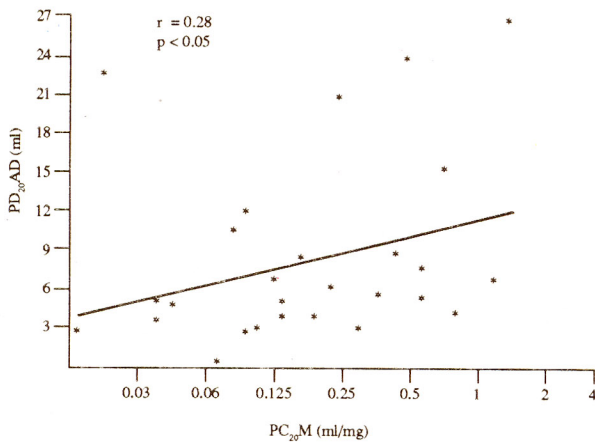


FIG. 4 - Comparação das respostas à água destilada e à metacolina nos doentes que reagiram à água destilada.

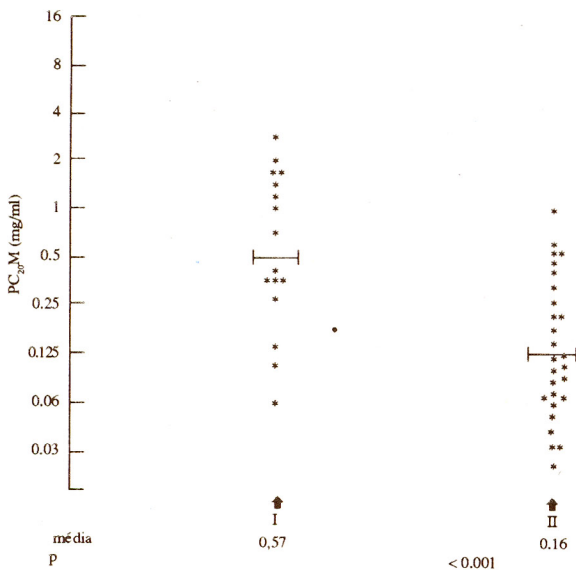


FIG. 5 - Respostas à metacolina nos 2 grupos de doentes que não reagiram (I) e que reagiram (II) à água destilada.

Num estudo idêntico feito em 78 crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 15 anos (27), todas com resposta positiva à metacolina, verificamos que 36 (46%) não responderam à água destilada (31 ligeiras e 5 moderadas) (fig. 6). Tal como nos adultos o $PC_{20}M$ era significativamente inferior nos que responderam à água destilada (fig. 7). A resposta à água destilada não estava dependente da idade (fig. 8).

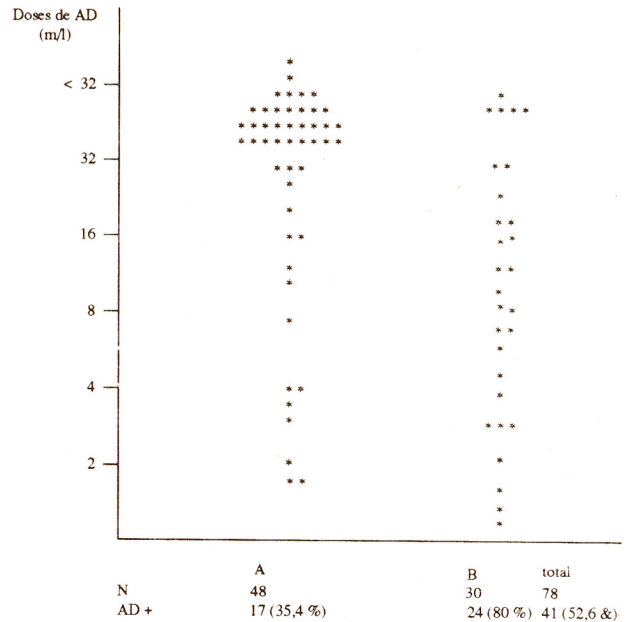


FIG. 6 - Respostas à inalação de AD em asmáticos ligeiros (A) e moderados (B).

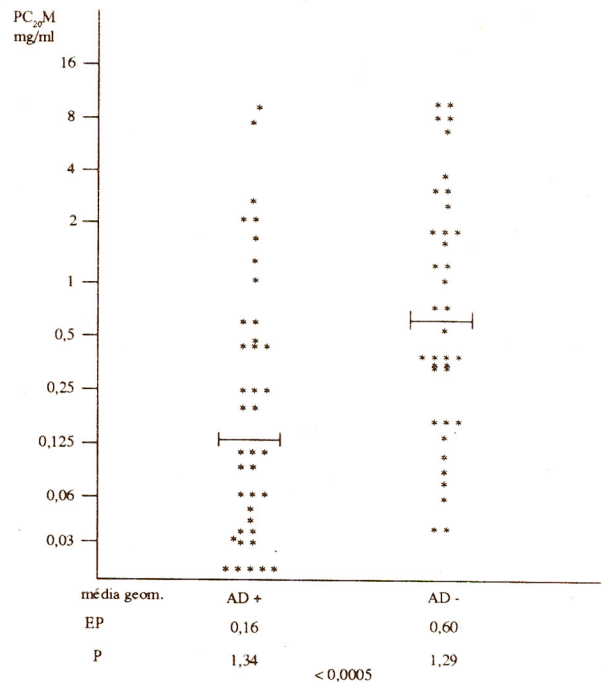


FIG. 7 - Respostas à metacolina em dois grupos AD+ e AD-

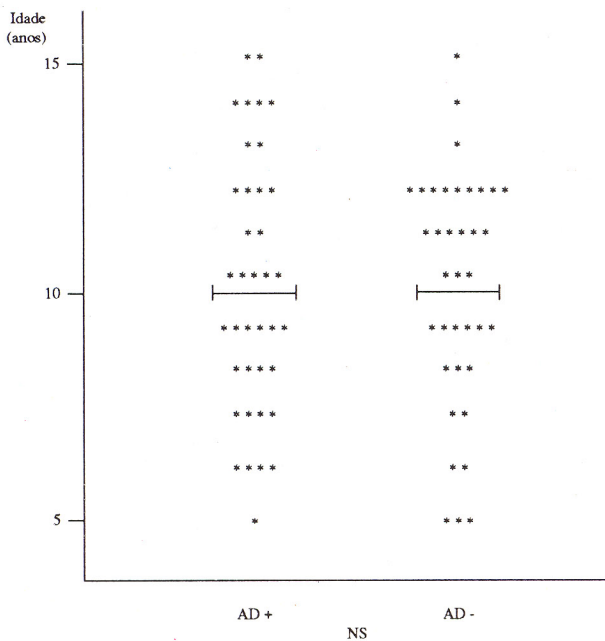


FIG. 8 - Idades de dois grupos AD⁺ e AD⁻.

Estes resultados permitiram-nos concluir que a prova de provocação com água destilada administrada em nebulização ultrassônica: **a)** é de execução simples, pouco dispendiosa e muito bem tolerada; **b)** existe uma grande variabilidade de doente para doente nas respostas obtidas; **c)** o grau de broncospasmo é influenciado pela gravidade clínica; **d)** é uma prova muito específica, mas com sensibilidade inferior à da metacolina, não sendo portanto adequada para diagnóstico diferencial, particularmente em crianças; **e)** parece correlacionar-se melhor do que as provas farmacológicas com a actividade da doença.

II - HB NA RINITE ALÉRGICA

Tem sido verificado que os doentes com rinite alérgica, mesmo sem sintomas brônquicos, podem apresentar HB, no entanto são menos reactivos do que os asmáticos (28).

Pensa-se que as alterações inflamatórias e o aumento da permeabilidade da mucosa das vias aéreas superiores podem facilitar a sensibilização a aeroalergénios, mesmo a nível das vias aéreas inferiores, que, não sendo suficientemente intensa para causar sintomas, vai no entanto levar progressivamente a um estado de HB inespecífica. Sabe-se que a rinite pode preceder a asma e que doentes que têm apenas rinite podem desencadear broncospasmo após provocação específica no laboratório com o alergénio a que estão sensibilizados (29).

Cockroft (3) verificou que um número significativo de doentes com rinite, sobretudo aqueles que tinham sintomas torácicos ocasionais, tinham valores de PC₂₀ de histamina sobreponíveis aos dos asmáticos mais ligeiros.

Num grupo de 23 doentes com rinite, 14 dos quais com sintomas brônquicos esporádicos, que submetemos a uma prova de água destilada (25), verificamos que nenhum respondia positivamente a este estímulo (fig. 9).

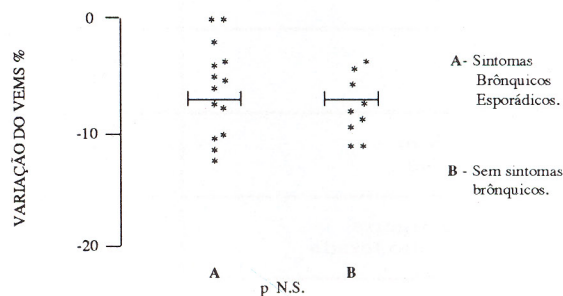


FIG. 9 - Reactividade brônquica à água destilada em doentes com rinite alérgica.

III - HB NAS INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

As infecções víricas do tracto respiratório associam-se ao aparecimento ou agravamento da HB. Nos indivíduos normais, que podem no decurso da infecção apresentar sintomas asmatiformes ligeiros, esta HB é habitualmente transitória. Nos asmáticos as infecções respiratórias víricas são muitas vezes um factor precipitante de crises graves.

Sabe-se que estas infecções podem assumir um papel muito importante na patogenia da asma, desencadeando uma HB permanente. É bem conhecido que muitas crianças com bronquiolites de repetição nos primeiros meses de vida podem vir a apresentar episódios subsequentes de asma e muitos adultos relacionam o início das suas crises de asma com uma infecção respiratória (29-33).

Os mecanismos responsáveis pelo aparecimento de HB são, para além das lesões inflamatórias do epitélio brônquico, a produção de anticorpos de tipo IgE contra antígenos víricos, a interferência na regulação da síntese da IgE, a produção de factores libertadores de histamina, o aumento da sensibilidade colinérgica das vias aéreas e a diminuição da função dos receptores beta-adrenérgicos (31, 33-36).

Welliver e cols (34) demonstraram pela primeira vez que os vírus respiratórios podem actuar como antígenos e estimular a produção de IgE específica. Estes autores verificaram que durante a fase aguda da doença, cerca de 75% dos doentes tinham IgE específica nas células epiteliais exfoliadas. O que se passava três semanas depois relacionava-se com o quadro clínico inicial, pois se tivesse sido asma ou bronquiolite quase todos os doentes mantinham IgE específica do vírus, enquanto que se tivesse sido uma infecção do tracto respiratório superior ou uma pneumonia isto verificava-se apenas em 50% dos casos.

Num estudo ulterior (35) os mesmos autores seguiram durante 48 meses 38 crianças que tinham apresentado um

quadro de bronquiolite por vírus sincicial respiratório. Tiveram oportunidade de verificar que o aparecimento de episódios recorrentes de pieira surgia em 70% das crianças com títulos elevados de anticorpos IgE para este vírus e apenas em 20% das que tinham títulos indoseáveis.

Em relação à interferência das infecções víricas com a síntese da IgE, Sakamoto e cols (36) demonstraram experimentalmente que os títulos de IgE anti-ovoalbumina que se desenvolviam em ratos sensibilizados com um aerosol deste alergénio eram muito mais elevados num grupo de animais infectados com vírus influenzae do que num grupo controle.

Estas diferenças são atribuídas ao aumento da permeabilidade epitelial para o alergénico causada pela infecção e consequente facilitação da sensibilização, modelo que poderá ser transferido para o homem.

IV - HB EM FUMADORES

Existem evidências de que a reactividade brônquica a estímulos inespecíficos é maior nos fumadores do que nos não fumadores (37). Sabe-se que só uma minoria dos fumadores sofrem uma deterioração progressiva da função pulmonar e tem sido demonstrado que as alterações da função pulmonar se associam à presença de HB à histamina ou à metacolina.

Questiona-se se é a HB que predispõe à deterioração da função pulmonar ou é uma consequência desta. Lim e cols (38) demonstraram num grupo de fumadores estudados ao longo de 4 anos o aparecimento de uma queda progressiva do PC₂₀ da histamina em relação com a deterioração dos valores do VEMS, enquanto que num grupo de ex-fumadores o VEMS sofria apenas a descida prevista em relação à idade e o PC₂₀ não se alterava.

Estes dados favorecem a hipótese da HB ser uma consequência das alterações da função pulmonar, mas não necessárias mais estudos iniciados muito mais precocemente para se tirarem conclusões definitivas.

Também tem sido demonstrado que a HB se pode relacionar com o padrão de inalação do fumo de cigarro (39).

Num grupo de 20 indivíduos assintomáticos e com valores funcionais normais, que estudamos com a prova da água destilada (25), não verificamos existirem diferenças significativas entre os 12 fumadores e os 8 não fumadores, não tendo nenhum deles resposta positiva (fig. 10).

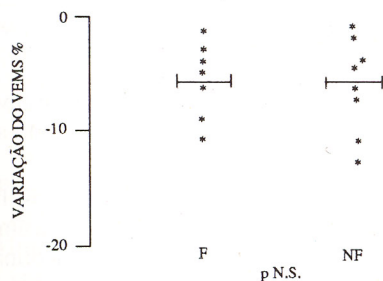


FIG. 10 - Reactividade brônquica à água destilada em controles fumadores (F) e não fumadores (NF).

V - HB NA DOENÇA PULMONAR CRÔNICA OBSTRUTIVA (DPCO)

Tem sido demonstrada a presença de HB em doentes com DPCO, particularmente naqueles em que predomina a bronquite crônica, no entanto Verma e cols (40) não verificaram existência de diferenças significativas no PC₂₀ da histamina entre 12 doentes com bronquite crônica e 13 doentes com enfisema predominante.

Na DPCO existe uma relação entre o grau de HB e o calibre das vias aéreas, ao contrário do que se passa na asma, em que pode haver resposta muito intensa a estímulos inespecíficos com valores funcionais basais normais. Pensa-se que os mecanismos de HB são diferentes nas 2 situações. Verma e cols (40) demonstraram existir uma correlação significativa entre o PC₂₀ da histamina e o valor do VEMS (% do teórico), o que favorece a hipótese da HB estar nestes doentes dependente fundamentalmente de factores geométricos e não tanto das alterações inflamatórias das paredes brônquicas.

Outras diferenças que se têm verificado é que estes doentes são mais sensíveis à histamina do que à metacolina e não reagem ao ar frio (41).

Dos 10 doentes com bronquite crônica que estudamos com a prova de água destilada nenhum teve resposta positiva.

VI - HB NA FIBROSE CÍSTICA

Tem sido detectada a existência de HB nos doentes com fibrose cística. Eggleston e cols (42) demonstraram a presença de HB em 20 de 40 doentes estudados com a prova da metacolina e verificaram que a existência de HB se relacionava com o prognóstico, pois estes doentes tinham exacerbações mais graves e frequentes.

Também nesta situação é questionável se os mecanismos que explicam a HB são dependentes das acentuadas alterações inflamatórias das paredes brônquicas ou apenas da redução do calibre brônquico. Dado que existe uma relação entre a severidade da obstrução brônquica e o grau de reactividade e que a obstrução e a reactividade progridem conjuntamente, parecem ser os factores geométricos a explicação fundamental.

VII - HB NA INSUFICIÊNCIA VENTRICULAR ESQUERDA

A obstrução das vias aéreas é frequente nos doentes com edema pulmonar e melhora, pelo menos parcialmente, com o tratamento da insuficiência ventricular esquerda.

A congestão e edema das paredes brônquicas, a acumulação de agentes broncoconstrictores e a estimulação das terminações vagais aferentes parecem ser os mecanismos responsáveis pela obstrução e pela HB, que se tem demonstrado existir e que podem contribuir para a dispneia sibilante observada frequentemente nestes doentes. Recentemente Cabanes e cols (43) demonstraram que a maioria dos doentes com alterações acentuadas da

função ventricular esquerda tinham HB demonstrada pela inalação de metacolina (que em 20% era sobreponível à dos asmáticos). Esta HB era prevenida pela inalação prévia de um agonista alfa-adrenérgico, a metoxamina, o que favorece a hipótese da vasodilatação e o edema serem importantes na patogenia desta resposta brônquica.

É interessante chamar a atenção para o facto da inalação de metoxamina prevenir parcialmente a asma de exercício, uma vez que há quem valorize actualmente a hiperemia e o edema das paredes das vias aéreas como o fenómeno patogénico fundamental nesta situação (44).

VIII - HN NA EXPOSIÇÃO A IRRITANTES INESPECÍFICOS E A SUBSTÂNCIAS SENSIBILIZANTES DO AMBIENTE PROFISSIONAL

É conhecido que a exposição a doses elevadas de poluentes atmosféricos como o ozono, o dióxido de azoto e o anidrido sulfuroso, induzem alterações na função pulmonar e o aparecimento de HB, resultantes da inflamação das vias aéreas e da libertação de mediadores semelhantes à fase tardia da provocação específica com alérgeno (45, 46).

A exposição aguda a concentrações elevadas de irritantes também pode condicionar o aparecimento de sintomas asmatiformes e de HB inespecífica. Brooks e cols (47) descreveram uma situação a que chamaram síndrome de disfunção reactiva das vias aéreas com características que a distinguiam da bronquiolite e da apresentação típica da asma ocupacional por sensibilização. Este quadro pode surgir com uma variedade de substâncias como perclorotileno, ácido sulfúrico, cloro, metasilicato de sódio, ácido clorídrico, etc. A exposição a grandes doses destes irritantes induz uma reacção inflamatória grave das vias aéreas que leva ao aparecimento da HB por um período de tempo prolongado (48).

A asma ocupacional resulta habitualmente da sensibilização a substâncias existentes no ambiente profissional, os sintomas surgem mais progressivamente e pode haver recuperação se o afastamento se fizer precocemente.

No momento actual não se sabe se a HB é um factor predisponente ao aparecimento de asma ocupacional ou é uma consequência da sensibilização ao agente causal.

Os dois casos da nossa experiência pessoal que se apresentam em seguida, sumariamente, favorecem a segunda hipótese:

1.º Caso - Indivíduo de 38 anos, exposto no ambiente profissional a poeira de madeira de samba, desenvolve ao fim de dois meses um quadro de asma imediata e tardia (49). Submetido a uma primeira prova com água destilada quando estava afastado há um mês e meio do ambiente profissional e praticamente assintomático não reagiu (fig. 11). Repetida a prova 48 horas depois duma provocação específica, a que reagiu com reacção dupla, verificou-se uma resposta fortemente postiva (fig. 11).

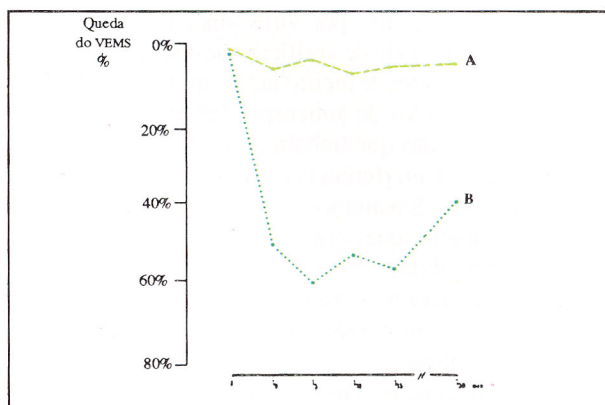


Fig. 11 - Pesquisa de HB inespecífica prova de água destilada em afastamento (curva A) e 48 horas após provocação específica (curva B).

2.º Caso - Mulher de 35 anos inicia sintomas de asma três anos após começar a trabalhar numa fábrica de espumas de borracha, aonde estava exposta à inalação de diisocianatos. Estudada numa fase em que apresentava sintomas diários, desencadeia resposta broncoespástica intensa a uma provocação com água destilada (fig. 12). Afastada do ambiente profissional, o que condicionou melhoria acentuada da sintomatologia, repete a prova de água destilada ao fim de 2 meses e há uma significativa atenuação da resposta brônquica (fig. 12).

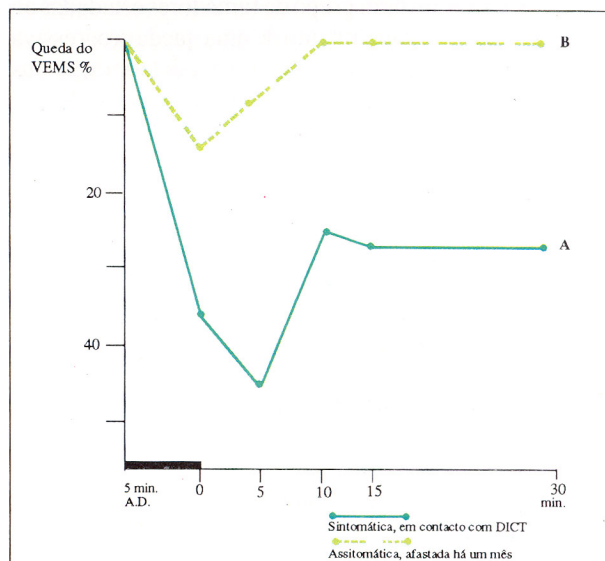


Fig. 12 - Prova de água destilada em mulher exposta a isocianetos a trabalhar (curva A) e 2 meses após afastamento (curva B).

Estes resultados sugerem que a HB nestes casos estava dependente da exposição ao agente causal, atenuando-se com o afastamento deste.

Num estudo realizado recentemente submetemos 10 indivíduos expostos a tintas contendo diisocianatos a uma prova com água destilada e a uma prova com metacolina. Destes indivíduos 5 não apresentavam qualquer sintoma, 4 tinham sintomas de asma e um queixas compatíveis com diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade.

Verificou-se resposta positiva para a metacolina em 7 casos: nos 4 asmáticos, em 3 dos assintomáticos e no caso de pneumonite de hipersensibilidade. À provocação com água destilada responderam apenas os doentes asmáticos e um indivíduo assintomático (fig. 13).

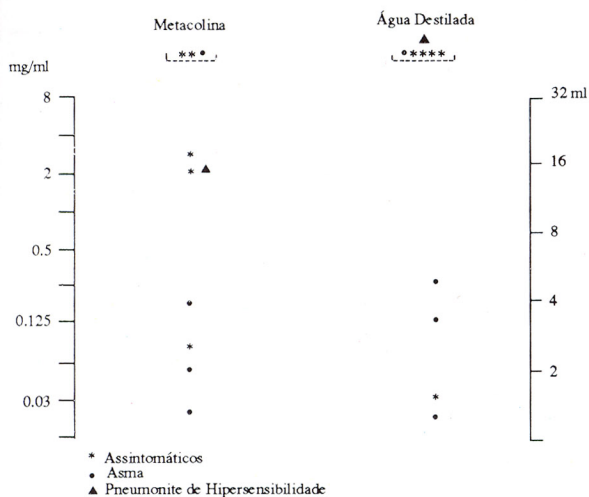


Fig. 13 - Resposta à metacolina e água destilada em 10 indivíduos expostos a diisocianatos.

Estes resultados sugerem que a HB pode surgir em indivíduos expostos a estes compostos químicos, mesmo antes do aparecimento dos sintomas clínicos, e demonstram que a prova da água destilada é mais específica para os asmáticos.

Dois destes casos, expostos a HDI foram submetidos a um estudo mais completo: testes de provocação específica, lavados broncoalveolares (BAL) e determinações de IgE, IgG₄ e IgG específicos para o HDI no soro e no líquido do lavado.

1.º Caso - Indivíduo de 38 anos com um quadro de pneumonite de hipersensibilidade, situação clínica muito mais rara do que a asma em relação com a exposição de isocianatos. A provocação específica desencadeia apenas resposta tardia, acompanhada de sintomas idênticos aos que apresentava habitualmente (dispneia, mialgias, astenia, hipertermia) (fig. 14).

Aos testes de provocação inespecífica responde positivamente à metacolina (PC₂₀ 2mg/ml) e negativamente à água destilada. Não se verifica existência de IgE específica quer no soro quer no BAL; apresenta IgG₄ e IgG positivas em ambos e um número de linfócitos elevado no BAL.

2.º Caso - Indivíduo de 34 anos com um quadro clínico de asma. A provocação específica induz uma reacção dupla, com sintomas de asma (fig. 15).

Apresenta resposta positiva para a metacolina (PC₂₀ 0,04mg/ml) e para a água destilada (PD₂₀ 4,5ml). Verifica-se a presença de IgE e IgG₄ específicas no soro e ausência de IgG₄ quer no soro quer no BAL. Apresenta um número elevado de neutrófilos no BAL.

Estes dados estão de acordo com a expressão clínica de cada um dos casos.

Um outro grupo de 4 indivíduos expostos a resinas epoxi, todos com asma clinicamente e com valores funcionais normais, foi submetido a provocação com metacolina e com água destilada. Verificou-se resposta à metacolina nos 4 casos e apenas num caso à água destilada.

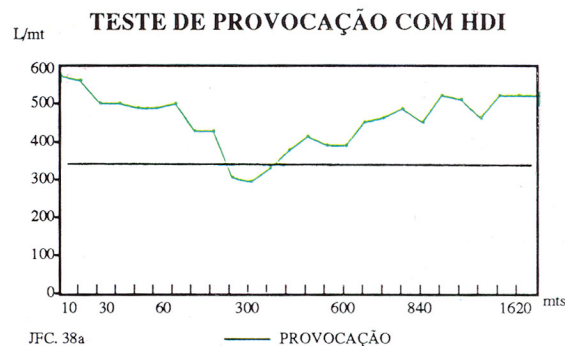


Fig. 14 - Testes de provocação específica com HDI em indivíduo com quadro de pneumonite de hipersensibilidade.

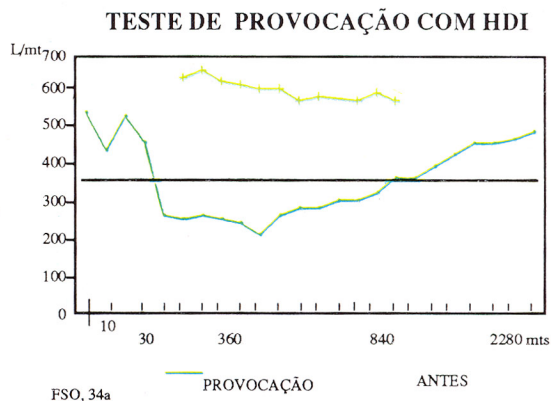


Fig. 15 - Teste de provocação específica com HDI em indivíduo com quadro de asma brônquica.

IX - HB NAS DOENÇAS DO INTERSTÍCIO PULMONAR

1 - Pneumonites de hipersensibilidade

Caracteristicamente os doentes com pneumonites de hipersensibilidade reagem à provocação com o alérgeno causal com uma reacção tardia que ocorre 4 a 6 horas após a inalação e se associa a febre, leucocitose e reprodução de sintomatologia clínica. Alguns indivíduos no entanto podem desenvolver uma resposta dupla à provocação específica sendo a reacção imediata de tipo asmático e podendo ser revertida com agonistas beta, o que não acontece com a resposta tardia (50).

QUADRO III Características dos 12 doentes com sarcoidose

Doente N.º	Idade	Sexo	Rx Pulmonar Estádio	Hábitos tabág. (maiores ano)	Sintomas respiratórios *	% Teórico				Água Destilada	Metacolina	BAL			Corticosteróides
						DCO %	CV	VEMS	VEMS/CV			N.º total célula x 10 ⁵ /ml	Linfócitos		
													%	x 10 ⁵ /ml	
1	25	M	I	Ex. F	D	-	72	77	102	Neg.	Neg.	2.8	23	0.644	Não
2	22	F	II	NF	D	77	92	93	104	Neg.	Pos.	6.3	22.2	1.49	Não
3	49	F	II	NF	D.P	43	79	82	100	Neg.	Neg.	não realizado			Sim (10 mg)
4	32	F	II	NF	Não	90	106	100	95	Neg.	Neg.	7	47.6	3.33	Não
5	42	F	II	NF	D.P	45	75	73	93	Neg.	Pos.	9.75	73.6	7.18	Sim (40 mg)
6	37	F	II	F(7)	D.P	-	91	94	102	Neg.	Neg.	não realizado			Não
7	24	M	II	Ex. F	Não	89	87	80	94	Neg.	Pos.	14	50	7	Sim (5 mg)
8	45	F	II	NF	D.P	92	89	86	105	Neg.	Neg.	4.62	49.3	2.28	Sim (2,5 mg)
9	35	M	III	NF	D	69.1	97	92	94.7	Neg.	Neg.	2.05	12	2.46	Não
10	31	F	III	Ex. F	D	89	91	106	106	Neg.	Neg.	2.4	16.9	2.46	Não
11	36	M	II	F(7)	Não	71	94	94	105	Neg.	Neg.	5	51.7	2.59	Não
12	32	F	I	NF	Não	-	95	95	104	Neg.	Neg.	não realizado			Não
13	35	M	II	F(7)	D	-	87	95	100	Neg.	Neg.	3.5	57.5	2.01	Sim (30 mg)

* Dispneia P - Pieira

doente n.º 2 - 4
doente n.º 5 - 0.99
doente n.º 7 - 0.045
Metacolina
P: 20 mg/ml

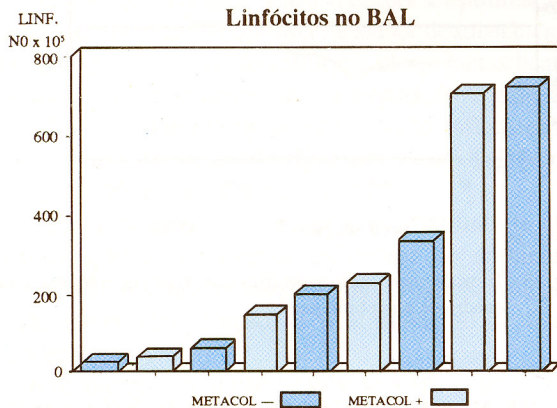


Fig. 16 - Relação do n.º de linfócitos no BAL e resposta à metacolina.

Tem sido demonstrada a existência de HB inespecífica em doentes com pneumonites de hipersensibilidade, como verificamos no caso clínico atrás descrito e encontrou Freedman e cols (51) num grupo de indivíduos com um pulmão de fazendeiro. Pensa-se que esta HB pode ser um marcador das reacções de tipo imediato nestes doentes.

2 - Sarcoidose e outras patologias do interstício

A sarcoidose é uma doença multisistémica que envolve habitualmente o pulmão e tem como característica patológica fundamental a formação de granulomas (52).

Um certo número de estudos sugerem que a lesão granulomatosa é precedida por um processo inflamatório intenso de alveolite com aumento da permeabilidade da membrana alveolo-capilar. Este facto pode estar relacionado em parte com a observação de que no pulmão destes doentes há um número aumentado de mastócitos que foram estimulados a desgranular, como parecem apoiar os estudos de Rankin e cols (53) que demonstraram um aumento significativo das quantidades de histamina no BAL de doentes com sarcoidose e com fibrose pulmonar intersticial.

A maioria dos estudos da função pulmonar na sarcoidose chamam a atenção, de um modo geral, para as alterações restritivas, dando pouca importância ao envolvimento das vias aéreas nesta doença. No entanto, as vias aéreas podem estar afectadas pela presença de granulomas da parede brônquica e pela distorsão condicionada pela fibrose intersticial. Sharma e cols (54) verificaram num estudo feito em 123 indivíduos de raça negra com sarcoidose, todos não fumadores, que 63% tinham um síndrome obstrutivo de ligeiro a moderado e que estas alterações não se correlacionavam com os dados radiológicos, pois havia obstrução significativa mesmo em doentes com estágio I ou radiografia pulmonar normal. Estes autores concluem que a patogenia da obstrução poderá estar relacionada com a HB e a libertação de mediadores, incluindo fracções do complemento, pelos macrófagos alveolares activados.

O achado de HB em doentes com sarcoidose é no entanto um pouco controverso. Assim, enquanto que Olafsson e cols (55) encontraram HB apenas num de 17 doentes com sarcoidose, Bechtel e cols (56) verificaram resposta positiva à metacolina em 10 de 20 doentes estuantes e Presas e cols (57) em 6 de 12 doentes.

Para investigar a presença de HB em doentes com sarcoidose (58) estudamos um grupo de 13 doentes com as características descritas no Quadro III submetendo-os à provocação inespecífica com água destilada e com metacolina. Verificou-se uma resposta positiva à metacolina em 3 casos (PC_{20} : 4; 0,99; 0,045 mg/ml); nenhum respondeu positivamente à água destilada. Em 10 dos doentes foi feito também o estudo do líquido delavado broncoalveolar. Verificou-se que os 2 casos que tinham resposta muito significativa à metacolina (PC_{20} inferior a 1 mg/ml) eram os que apresentavam um número de linfócitos mais elevado no BAL (fig. 16).

Estes resultados permitem concluir que a HB não foi um achado frequente neste grupo de doentes e a sua presença e grau não se correlacionava com certos parâmetros, como tem sido verificado por outros autores (valores funcionais basais, hábitos tabágicos, presença de pieira, tratamento com corticosteroides, estádio radiológico).

O facto de as respostas mais positivas à metacolina se verificarem nos indivíduos com número de linfócitos mais elevado no BAL sugere que a HB está dependente da actividade inflamatória local.

Estudamos ainda outros 4 doentes com patologia do interstício (Quadro IV). Verificou-se resposta positiva à metacolina em 3 deles e à água destilada apenas num caso, o único que apresentava padrão obstrutivo na avaliação funcional.

QUADRO IV

Doentes com outra patologia do interstício

DIAGNÓSTICO	PR. FUNCIONAIS	METACOLINA PC ₂₀	ÁGUA DESTILADA PD ₂₀
AAE	Sind. restritivo	0,42	Neg.
ASBÉSTOSE?	Sind. obstrutivo	0,3	8,9
FPI	Sind. restritivo	4	Neg.
FPI	Sind. restritivo	Neg.	Neg.

COMENTÁRIO FINAL

Esta revisão, baseada em dados bibliográficos e num conjunto de resultados pessoais, permite-nos como conclusão final reafirmar que a hiperreactividade brônquica, característica fundamental da asma, pode ser detectada em muitas outras situações clínicas, relacionando-se na maioria dos casos com a inflamação do epitélio brônquico.

A prov a da metacolina revelou-se mais sensível para

detectar a hiperreactividade das vias aéreas em todas as situações estudadas.

Comprovou-se que a prov a da água destilada apresenta muito mais especificidade do que a metacolina no diagnóstico de asma brônquica.

Este trabalho foi possível graças à colaboração de todos os elementos da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de S. João (trabalhos citados na bibliografia) e ao apoio do Dr. Luís Delgado no Serviço de Imunologia Laboratorial do Hospital de S. João e dos Drs. Luís Góis Pinheiro (Cadeira de Pneumologia da Faculdade de Medicina do Porto) e J. Moura e Sá e Chaves Caminha (Sector de

BIBLIOGRAFIA

1. Melillo G, Cocco G, Balzano G, Schiano M. Evaluation of non-specific bronchial hyperreactivity in different respiratory diseases. *Eur J Respir Dis* 1986; 69 (Suppl 147): 282.
2. Boushey HA, Holzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 389.
3. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235.
4. Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY. Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population. *Chest* 1983; 83: 751.
5. Townley RG, Hopp RJ (Ed). Measurement and interpretation of nonspecific bronchial reactivity. *Chest* 1988; 94: 452.
6. Cerveri I, Bruschi C, Zoia MC, Zanon P, Maccari L, Grassi M, Rampulla C. Distribution of bronchial nonspecific reactivity in the general population. *Chest* 1988; 93: 26.
7. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599.
8. Holgate ST, Kay AB. Mast cells, mediators and asthma. *Clin Allergy* 1985; 15: 221.
9. Durham DR, Kay AB. Eosinophilis, bronchial hyperreactivity and late phase asthmatic reactions. *Clin Allergy* 1985; 15: 411.
10. Metzger WJ. Cellular events in allergic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 180.
11. Metzger WJ, Hunninghake GW, Richerson HB. Late asthmatic responses: inquiry into mechanisms and significance. *Clinical Review of Allergy* 1985; 3: 45.
12. Chung KF. Role of inflammation in the hyperreactivity of the airways in asthma. *Thorax* 1986; 41: 657.
13. Frigas E, Gleich GL. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 527.
14. Holgate ST, Howarth PH, Beasley R, Agius R, Church MK. Cellular and biochemical events in the pathogenesis of asthma. *Eur J Respir Dis* 1986; 68 (Suppl): 34.
15. Kay AB. Asthma: Clinical, pharmacology and therapeutic progress. Blackwell Scientific Publications Oxford, 1986.
16. Barnes PJ. Personnel communication. *Annual Meeting of the AAACI*, Anaheim 1988.
17. Kay AB. Eosinophilis and lymphocytes in late phase allergic reactions. Postgraduate Course Syllabus, *Annual Meeting of the AAACI*, 1989; pag 77.
18. Barnes PJ. Asthma as an axon reflex. *Lancet* 1986; i: 242.
19. Townley RG, Bewtra AK, Nair NM, Brodkey FD, Watt GD, Burke KM. Methacoline inhalation challenge studies: *J Allergy Clin Immunol* 1976; 64: 569.

20. **Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE.** Airway responsiveness to histamine and methacoline: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 1981; 36: 575.
21. **Allegra L, Bianco S.** Non-specific broncho-reactivity obtained with an ultrasonic aerosol of distilled water. *Europ J Respir Dis* 1980; 61 (Suppl 106): 41.
22. **Schoeffel RE, Anderson SD, Altounyan RE.** Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. *Brit Med J* 1981; 283: 1285.
23. **Anderson SD, Schoeffel RE, Finney M.** Evaluation of ultrasonically nebulized solution for provocation testing in patients with asthma. *Thorax* 1983; 38: 284.
24. **Bascon R, Bleecker ER.** Bronchoconstriction induced by distilled water. Sensitivity in asthmatics and relationship to exercise-induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 1986; 143: 248.
25. **Azevedo M, Fontes P, Castel-Branco MG, Araújo O, Costa JT.** Bronchial reactivity to ultrasonically nebulised distilled water (UNDW) in controls and patients with rhinitis and asthma (abstract). *Revista Española de Alergol Immunol Clin* 1987; 2: 260.
26. **Azevedo M, Costa JT, Silva JM, Araújo O, Gonçalves F, Rodrigues J.** Comparison of bronchial reactivity to ultrasonically nebulised distilled water (UNDW) and methacoline (M) in asthmatics (abstract). *Allergologia et Immunopath* 1987; 15: 284.
27. **Azevedo M, Costa JT, Rodrigues J, Araújo O, Queiroz M, Santos LA.** Airways reactivity to UNDW challenge in asthmatic children (abstract). *Allergie et Immunologie* 1989; 5 (Suppl): 28.
28. **Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JB.** Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community: Tecumseh, Michigan. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 100.
29. **Eggleston PE.** Upper airway inflammatory diseases and bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1036.
30. **Mok JYQ, Simpson H.** Outcome of acute lower respiratory tract infection in infants: preliminary report of seven-year follow-up study. *Br Med J* 1982; 285: 333.
31. **Busse WW.** The contribution of viral respiratory infections to the pathogenesis of airway hyperreactivity. *Chest* 1988; 93: 1076.
32. **Busse WW.** Respiratory infections and bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 770.
33. **Busse WW.** The relationship between viral infection and onset of allergic diseases and asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 1.
34. **Welliver RC, Kaul TN, Ogra PL.** The appearance of cell-bound IgE in respiratory-tract epithelium after respiratory-syncytivirus infection. *N Eng J Med* 1980; 303: 1198.
35. **Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL.** Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr* 1986; 109: 776.
36. **Sakamoto M, Ida S, Takashima T.** Effect of influenza virus infection on allergic sensitization to aerosolized ovalbumin in mice. *J Immuno* 1984; 132: 2614.
37. **Gerrard JW, Cockcroft DW, Mink JT, Cotton DJ, Poonawala R, Dosman J.** Increase in non-specific bronchial reactivity in cigarette smokers with normal lung function. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 577.
38. **Lim TK, Taylor RG, Watson A, Joyce H, Pride NB.** Changes in Bronchial responsiveness to inhaled histamine over four years in middle aged male smokers and ex-smokers. *Thorax* 1988; 43: 599.
39. **Taylor Dr, Reid WD, Paré PD, Fleetham JA.** Cigarette smoke inhalation patterns and bronchial reactivity. *Thorax* 1988; 43: 65.
40. **Verma VK, Cockcroft DW, Dosman JA.** Airway responsiveness to inhaled histamine in chronic obstructive airways disease. Chronic bronchitis vs emphysema. *Chest* 1988; 94: 457.
41. **Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE.** Bronchial responsiveness to methacoline in bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984; 39: 912.
42. **Eggleston PA, Rosenstein BJ, Stachoure CM, Alexander MF.** Airway hyperreactivity in cystic fibrosis. Clinical correlates and possible effects on the course of the disease. *Chest* 1988; 94: 360.
43. **Cabanes LR, Weber SN, Matran R, Regnard J, Richard MO, Degeorges ME, Lockhart A.** Bronchial hyperresponsiveness to methacoline in patients with impaired left ventricular function. *N Eng J Med* 1989; 320: 1317.
44. **MacFadden ER.** Exercise-induced asthma. Recent approaches. *Chest* 1988; 93: 6.
45. **Koenig JQ, Covert DS, Marshall SG, Van Belle G, Pierson WE.** The effects of ozone and nitrogen dioxide on pulmonary function in health and in asthmatic adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1152.
46. **Kaliner MA.** Late phase reactions. *NER Allergy Proc* 1986; 7: 236.
47. **Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL.** Reactive airway dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376.
48. **Boulet L-P.** Increases in airway responsiveness following acute exposure to respiratory irritants. Reactive airway dysfunction syndrome or occupational asthma? *Chest* 1988; 94: 476.
49. **Azevedo M, Castel-Branco MG, Delgado L, Almeida J, Silva JPM, Araújo O, Torrinha JF.** Asma ocupacional induzida pela madeira de Samba. Um caso clínico, estudo epidemiológico e imunológico. *Arquivos de Medicina* 1988; 2: 167.
50. **Fink JN.** Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 1.
51. **Freedman PM, Ault B.** Bronchial hyperreactivity to methacoline in farmer's lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 59.
52. **Thomas PD, Hunninghake GW.** Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 747.
53. **Rankin JA, Kaliner M, Reynolds HY.** Histamine levels in bronchoalveolar lavage from patients with asthma, sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 371.
54. **Sharma OP, Johnson R.** Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 nonsmoking black american patients with sarcoidosis. *Chest* 1988; 94: 343.
55. **Olafsson M, Simonsson BG, Hanson SB.** Bronchial reactivity in patients with recent pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1985; 40: 51.
56. **Bechtel JJ, Starr T, Dantzker DR, Bower JJ.** Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 759.
57. **Presas FM, Colomor R, Sanchon BR.** Bronchia hyperreactivity in fresh stage I sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465: 523.
58. **Azevedo M, Costa JT, Delgado L, Lopes I, Winck C, Pinheiro LG.** Bronchial reactivity in patients with pulmonary sarcoidosis. (Abstract). *Sarcoidosis* 1989; 6 (Suppl 1): 96.