

**SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ALERGOLOGIA E
IMUNOLOGIA CLÍNICA**

DIRECÇÃO

Presidente

Dr^a Marianela Vaz

Vice-Presidentes

Prof. Dr. J. Fleming Torrinha

Dr^a Maria Helena Clode

Dr. Celso Chieira

Secretário-Geral

Prof. Dr. Mário Queirós

Secretário-Geral Adjunto

Dr^a Maria da Graça Castel-Branco

Tesoureiro

Dr^a Natália Ferreira

**MESA DA ASSEMBLEIA
GERAL**

Presidente

Dr. J. Pinto Mendes

Vice-Presidente

Dr. Libério Ribeiro

Secretário

Dr. J. Ferraz de Oliveira

**COMISSÃO VERIFICADORA
DE CONTAS**

Dr. M. Damas Mora

Dr. J. Abreu Nogueira

Dr^a Maria João Gomes

Na sequência das decisões tomadas em reunião da Direcção da S.P.A.I.C., surge o primeiro número da REVISTA PORTUGUESA DE IMUNOALERGOLOGIA. Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, esta revista, para além de ocupar o espaço deixado vago pela extinção do Boletim da SPAIC e do INFORMAÇÃO-SPAIC, pretende concentrar numa única publicação a edição regular e atempada da produção científica dos investigadores portugueses que se situam na área da Alergologia e Imunologia Clínica. Nas suas páginas incluem-se artigos de revisão, artigos originais, casos clínicos, noticiário e calendário de reuniões científicas. O aparecimento da rubrica "A Alergologia e o Clínico Geral" reflecte a nossa preocupação em manter o Clínico Geral integrado nas atitudes de diagnóstico e terapêutica em doentes do foro imunoalergológico.

A ficha técnica da Revista inclui um Conselho Científico cuja composição foi aprovada em reunião da Direcção tendo em conta não só o perfil científico e académico dos seus elementos mas também a sua disponibilidade e operacionabilidade. A Redacção, igualmente nomeada, é constituída por um Coordenador e por um conjunto de Assistentes de Redacção, cuja selecção teve em conta a necessidade de existir pelo menos um elemento em cada um dos principais centros onde a especialidade é praticada. A Direcção da Revista será sempre da responsabilidade do Presidente da S.P.A.I.C. em exercício.

No sentido de obter um nível científico elevado, os trabalhos enviados para publicação serão sujeitos, de modo anónimo, à apreciação de dois revisores ("referees") cujos pareceres serão enviados aos respectivos autores pela Redacção, para eventuais alterações. A este esforço científico juntou-se já um outro, no sentido da qualidade do arranjo gráfico da Revista que nos parece ter sido conseguido.

Feita por amadores e aproveitando os poucos tempos livres que a nossa absorvente actividade profissional vai permitindo, são de esperar erros e omissões neste trabalho. Para a detecção e correcção dos mesmos, pedimos desde já a colaboração de todos os seus leitores.

Uma palavra final de agradecimento à Indústria Farmacêutica a quem, à semelhança de muitas outras iniciativas deste género, se vai ficar a dever a viabilidade económica da Revista e que com grande empenho e prontidão respondeu ao nosso apelo.

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 catiónica, 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 interactuar 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).

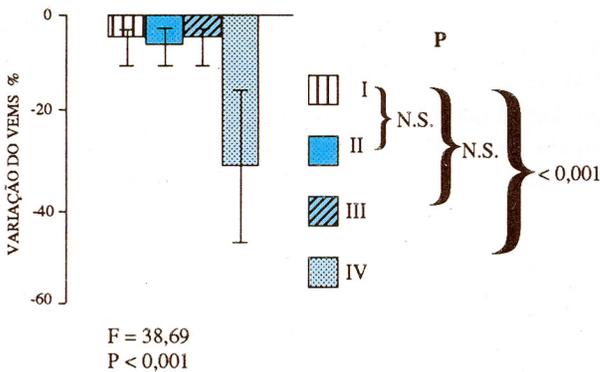


FIG. 1 - Reactividade brônquica à água destilada. Efeito produzido nos 4 grupos estudados.

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).

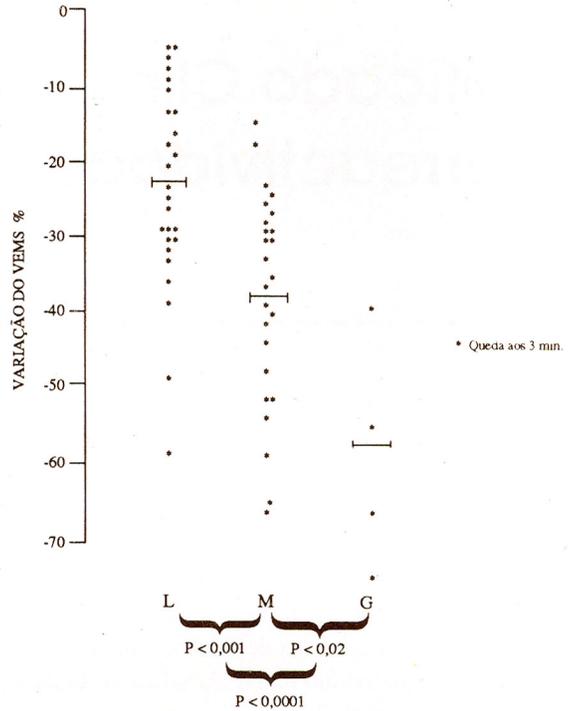


FIG. 2 - Reactividade Brônquica à água destilada no grupo de asmáticos (Ligeiros L; Moderados M; Graves G).

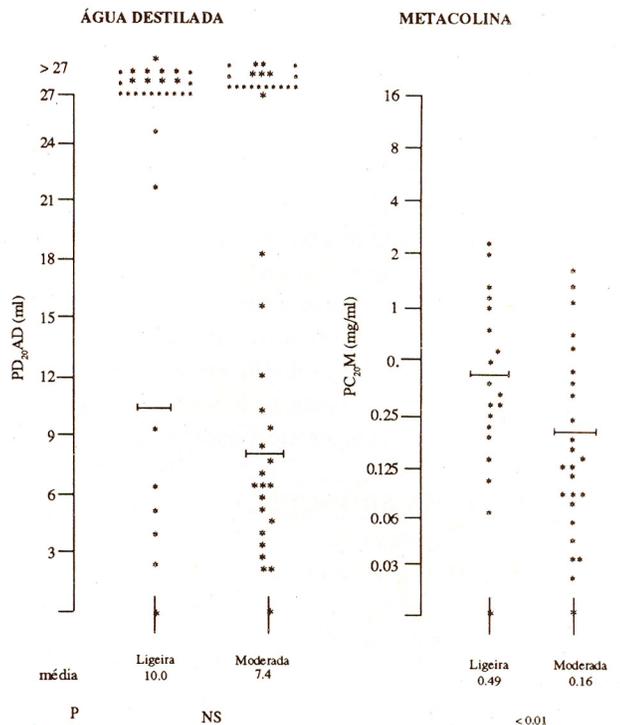


FIG. 3 - Resultados da provocação brônquica com água destilada e com metacolina.

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

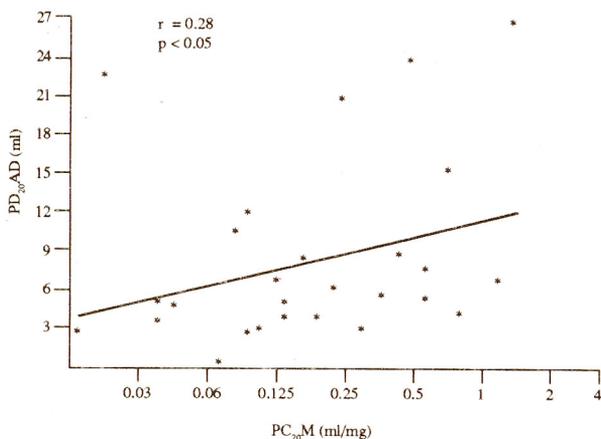


FIG. 4 - Comparação das respostas à água destilada e à metacolina nos doentes que reagiram à água destilada.

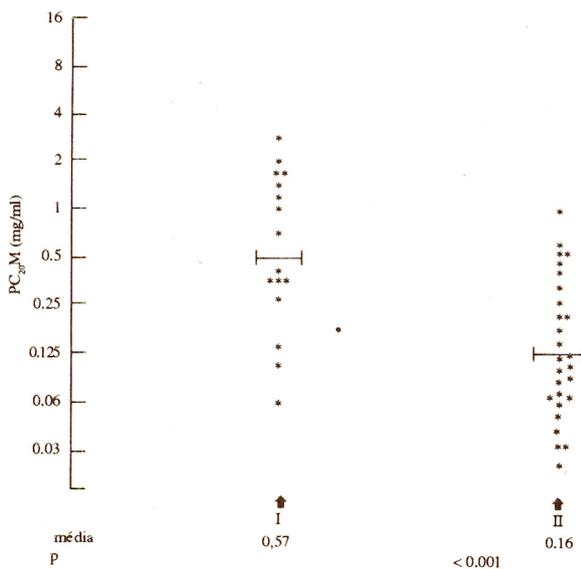


FIG. 5 - Respostas à metacolina nos 2 grupos de doentes que não reagiram (I) e que reagiram (II) à água destilada.

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).

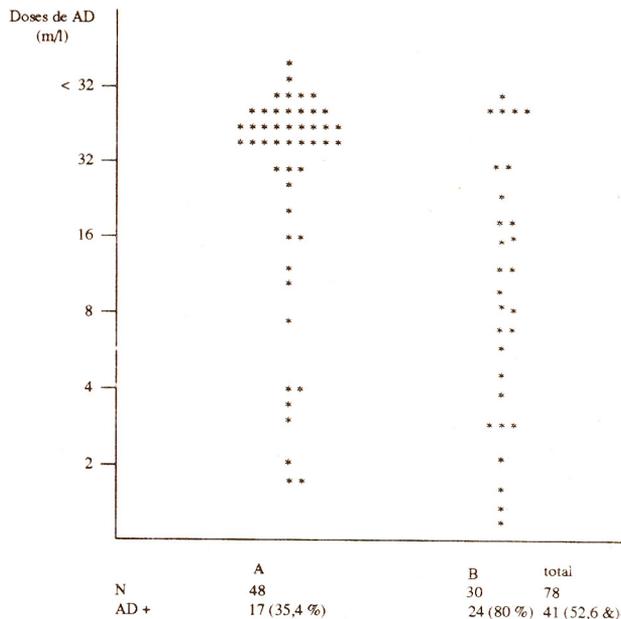


FIG. 6 - Respostas à inalação de AD em asmáticos ligeiros (A) e moderados (B).

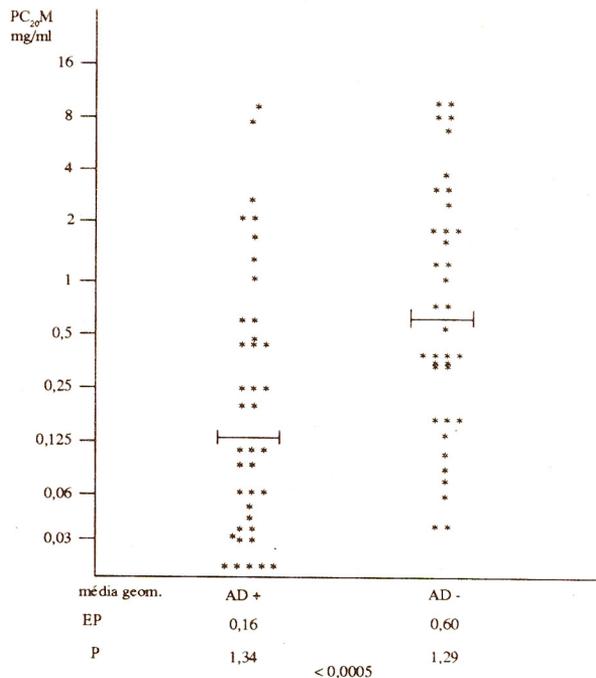


FIG. 7 - Respostas à metacolina em dois grupos AD+ e AD-

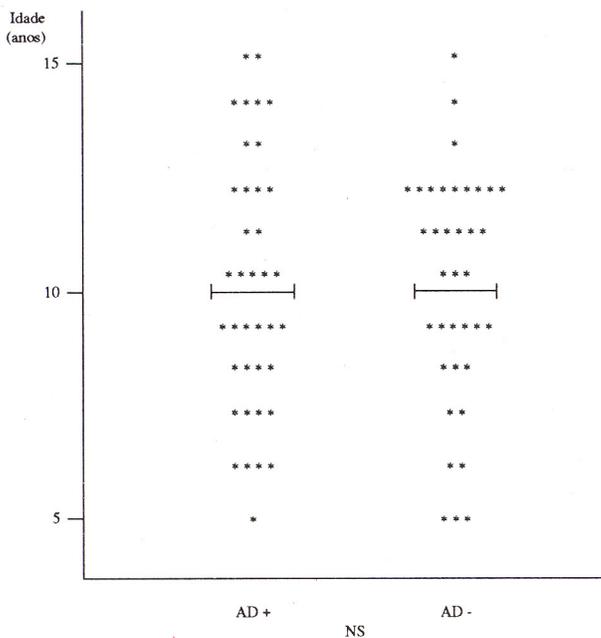


FIG. 8 - Idades de dois grupos AD⁺ e AD⁻.

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).

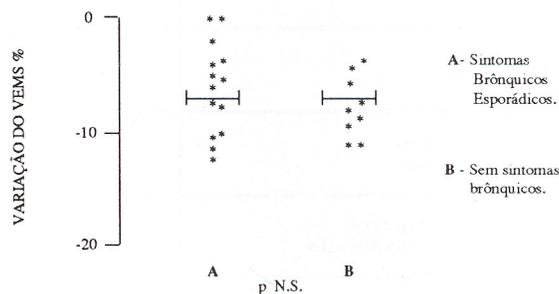


FIG. 9 - Reactividade brônquica à água destilada em doentes com rinite alérgica.

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).

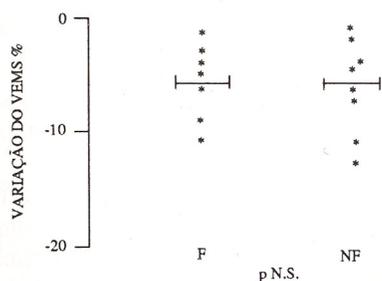


FIG. 10 - Reactividade brônquica à água destilada em controles fumadores (F) e não fumadores (NF).

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 crónica, no entanto Verma e cols (40) não verificaram existência de diferenças significativas no PC₂₀ da histamina entre 12 doentes com bronquite crónica 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 crónica 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 alergénio (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 postvia (fig. 11).

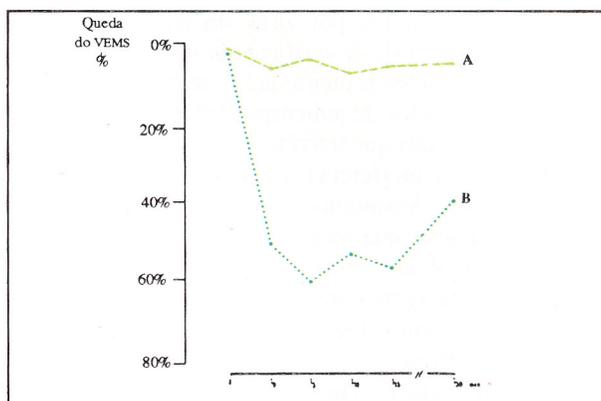


Fig. 11 - Pesquisa de HB inespecífica prova de água destilada em afastamento (curva A) e 48 horas após provocação específica (curva B).

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 broncospástica 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).

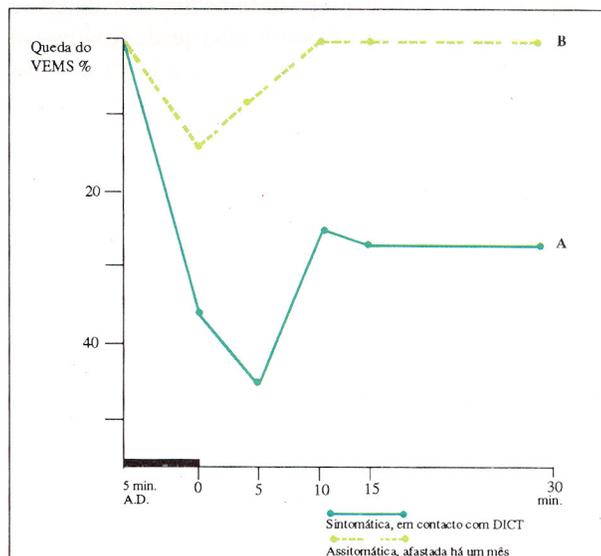


Fig. 12 - Prova de água destilada em mulher exposta a isocianetos a trabalhar (curva A) e 2 meses após afastamento (curva B).

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).

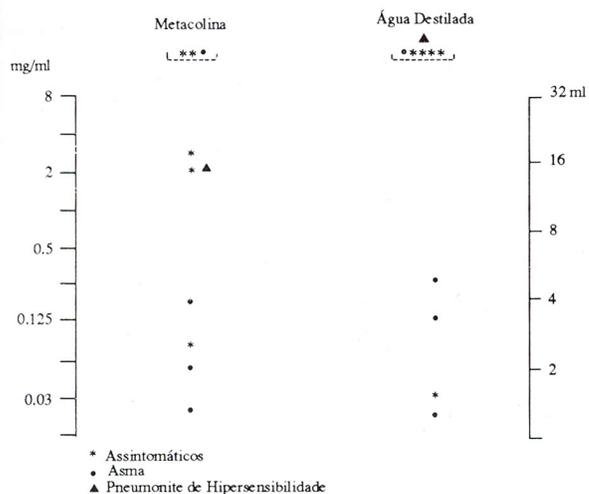


Fig. 13 - Resposta à metacolina e água destilada em 10 indivíduos expostos a diisocianatos.

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.

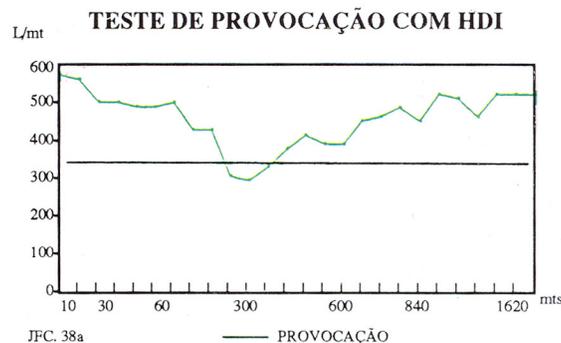


Fig. 14 - Testes de provocação específica com HDI em indivíduo com quadro de pneumonite de hipersensibilidade.

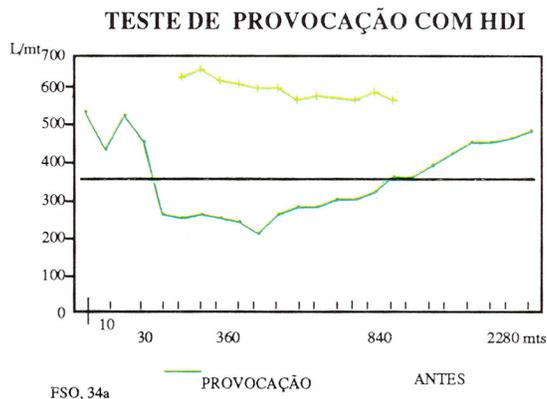


Fig. 15 - Teste de provocação específica com HDI em indivíduo com quadro de asma brônquica.

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

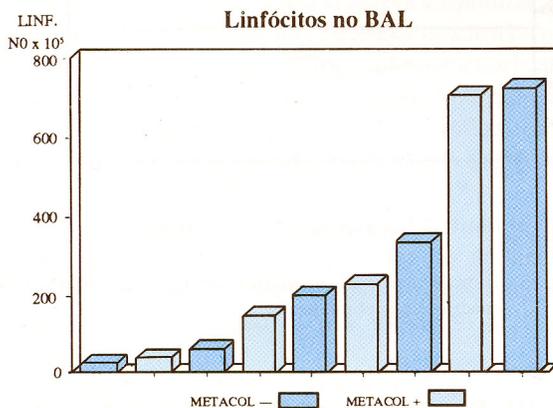


Fig. 16 - Relação do n.º de linfócitos no BAL e resposta à metacolina.

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 Resp 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. Ólafsson 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, Colom 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.

A Imunoterapia Específica para *Dermatophagoides* na Criança

Avaliação da Eficácia aos 12 Meses de Tratamento

FÁTIMA NEGRÃO * - FÁTIMA HEITOR ** - AMÉLIA AGUILLAR *** -
LOURDES CHIEIRA **** - TERESA PROENÇA ***** - Coimbra - Portugal

INTRODUÇÃO

Raras condutas terapêuticas terão sido tão longa e simultaneamente contestadas ou defendidas como a chamada hipossensibilização específica ou imunoterapia específica (IT), ou seja a administração, em doses progressivas, de alérgenos supostamente responsáveis pelas manifestações clínicas, numa tentativa de reduzir a libertação de mediadores e obtenção de "tolerância" pela parte do organismo atópico a esses mesmos agentes desencadeantes de doença.

Ao longo dos anos, têm-se tentado definir os vários parâmetros envolvidos na imunoterapia e dos quais salientamos: bases etiopatogénicas, critérios de administração, elementos imunológicos de avaliação de eficácia, estabelecimento de graus de gravidade clínica para controle, critérios de suspensão e standardização dos extractos.

Há anos que o nosso Serviço vem recorrendo à IT dita convencional - por injeção subcutânea ao longo de 3 a 5 anos - após verificação das condições de admissibilidade da criança. Em relação aos asmáticos, de acordo com a literatura e por experiência, actualmente definimos o candidato ideal como: asma mediada por Imunoglobulina E, não controlada por antiasmáticos, Imunoglobulina E específica (RAST) para o alérgeno em causa com valores iguais ou superiores à classe 3 e volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV₁) superior a 75-80% no momento do início da hipossensibilização⁽¹⁾. Geralmente estabelecemos a monoterapia.

Se a avaliação dos efeitos adversos se tem revelado fácil porque os extractos são aplicados por nós próprios ou então por enfermeiro sob a nossa vigilância, o mesmo não podemos dizer em relação aos benefícios retirados com tal tratamento.

É justamente essa eficácia que nos propusemos avaliar na Consulta de Alergologia do Hospital Pediátrico de Coimbra.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospectivo em crianças com Asma Brônquica (A. Br.) Imunoalérgica. Estabeleceram-se 2 grupos com e sem hipossensibilização específica (c/ IT ou s/ IT). Efectuaram-se avaliações iniciais, aos 6 e 12 meses.

Procurou-se a maior uniformidade possível entre os 2 grupos, no que respeita ao número de casos, idade e características dos episódios de A. Br..

Todos foram submetidos no início a uma avaliação clínica, funcional e imunológica. Foram incluídos apenas os que apresentavam valores de Imunoglobulina E (IgE) elevados para o padrão etário e Imunoglobulina E específica (RAST) com valores iguais ou superiores à classe 3 para ácaros (isoladamente ou associados a outros alérgenos).

Efectuou-se uma abordagem inicial através de um inquérito, onde se caracterizou a A. Br. quanto à prevalência, frequência e gravidade. Consideramos crises frequentes se os episódios eram em número superior a 6 por ano⁽²⁾. A gravidade foi estabelecida de acordo com o tipo de manifestações descritas, duração, terapêutica e necessidade de internamento hospitalar. Foram também registadas outras manifestações de atopia na criança, bem como história familiar de alergia (respiratória ou outra).

Foram executados, em todas as crianças, testes de sensibilidade cutânea (método Prick) para os alérgenos mais prováveis^(a).

A avaliação funcional incluiu a realização de um estudo da função respiratória (EFR) efectuado com Espirómetro Vitalograph. Cumpriram-se as normas estabelecidas para avaliação da função pulmonar, escolhendo-se a melhor de 3 provas, após um período conveniente de adaptação ao aparelho^(3,4). Os padrões de nor-

a) - Utilizámos alérgenos PHAZET®

* Assistente Hospitalar Titulado de Pediatria

** Chefe de Clínica Titulado de Pediatria

*** Chefe de Clínica de Pediatria

**** Técnica Superior de Saúde

Consulta de Alergologia do Hospital Pediátrico de Coimbra

malidade tomaram em consideração a idade, sexo, raça e estatura (Polgar). Seleccionamos os padrões espirométricos seguintes: Capacidade Vital Forçada (FVC), Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (FEV₁), FEV₁/FVC e Fluxo Expiratório Forçado 25-75% (FEF 25-75%). Definimos padrão obstrutivo (P. obst.) quando FEV₁/FEV era inferior a 0,75: Ligeiro (0,75 - 0,65), Moderado (0,65 - 0,50), Grave (<0,50)⁽⁵⁾. Consideramos sugestivo de obstrução das pequenas vias aéreas um FEF 25-75% inferior a 65% do prognosticado⁽⁵⁾. Foi considerada significativa uma alteração em qualquer destes parâmetros superior a 15% em dois estudos sucessivos⁽⁴⁾.

A avaliação imunológica incluiu o doseamento de IgE total e RAST para os alérgenos mais prováveis. Fez-se igualmente a avaliação da imunoglobulina G específica, fracção 4 (IgG₄) para Dermatophagoides Pteronyssinus (IgG₄ DP) e Farinae (IgG₄ DF). O doseamento de IgE específica e a pesquisa de IgG₄ específica foram efectuados por métodos radio-imunológicos de grande sensibilidade. Em ambos os casos o soro do doente é colocado em contacto com o alérgeno^(b) em estudo, ocorrendo assim uma ligação específica antígeno-anticorpo. Posteriormente, a concentração da imunoglobulina assim identificada é calculada por radiometria, após adição de anti-soro marcado com ¹²⁵I contendo anticorpos monoclonais^(b), respectivamente, anti IGE - ¹²⁵I ou anti IgG₄ - ¹²⁵I.

Um dos grupos em estudo foi submetido a imunoterapia (Extratos Allutard DP ou DF) por via sub-cutânea, segundo protocolo habitual de doses progressivas até se atingir a dose de manutenção; o outro permaneceu em observação. Em ambos os grupos, quando julgado necessário, foi introduzida outra terapêutica profiláctica, além da terapêutica habitual das crises.

Todas as crianças foram avaliadas aos 6 e 12 meses, considerando os mesmos parâmetros descritos na abordagem inicial clínica funcional e imunológica.

Para maior segurança e apoio, foi fornecida a cada criança uma folha diário, onde eram anotados os sintomas e consumo de broncodilatadores, ao longo do tempo em que decorreu este estudo.

A análise estatística dos resultados foi feita pelo método de t-student comparando os valores médios dos diferentes parâmetros imunológicos medidos, aos 6 e aos 12 meses, em ambos os grupos de crianças.

RESULTADOS

Caracterização e avaliação inicial dos 2 grupos

Ambos os grupos são constituídos por 29 crianças com idades compreendidas entre os 4 e os 12 anos. A grande maioria estava em idade escolar, sendo a idade média de 8 anos para o grupo c/ IT e de 7,8 anos para o grupo s/ IT (fig. 1).

b) Fornecidos pela Pharmacia

IDADE (Início do Estudo)

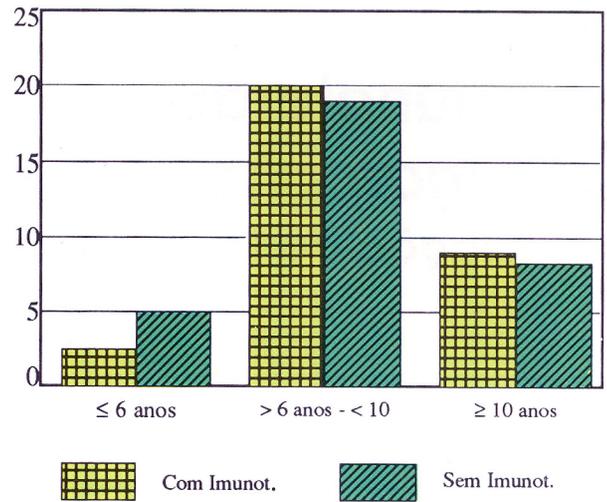


Fig. 1

A relação era de 2,2/1 nos 2 grupos.

Em todas as crianças a A. Br. era a doença principal, mas esta estava associada a outras manifestações alérgicas (rinite, conjuntivite e/ou eczema atópico) em 16 casos do grupo c/ IT e em 17 do grupo s/ IT.

A maioria iniciou manifestações clínicas entre 1 e 6 anos atópica nos familiares próximos em 23 crianças do grupo c/ IT e em 25 do grupo s/ IT.

As crises de asma eram peruanais em 21 crianças, frequentes em 25 e de gravidade moderada em 21 do grupo c/IT (fig. 2); o mesmo se verificando no grupo s/IT no qual as crises eram peruanais em 25 crianças, frequentes em 19 e de gravidade moderada em 22 (fig. 3).

O EFR, realizado em 23 crianças do grupo c/ IT, mostrou um padrão normal em 6 casos, em 14 havia um padrão obstrutivo e em 3 casos constatou-se a existência de obstrução isolada das pequenas vias aéreas (fig. 2).

GRUPO C/ IT Evolução clínica/Funcional

	INÍCIO	12 MESES
CRISES		
FREQUÊNCIA	N = 29	N = 25
> 6 ANOS	25	15
< 6 ANOS	4	10
GRAVIDADE	N = 29	N = 25
LIGEIRAS	6	17
MODERADAS	21	8
GRAVES	2	0
EFR	N = 23	N = 20
NORMAL	6	12
P. OBST.	14	6
FEF 25-75%	3	2

Fig. 2

No grupo s/ IT o EFR foi obtido em 19 crianças e revelou um padrão normal em 12 e obstrutivo em 7 (fig. 3). Os testes cutâneos revelaram uma positividade para

de 1603,9 UL/ml aos 6 meses e de 1378,8 UL/ml aos 12 meses (fig. 4). O RAST manteve valores na classe 3 ou 4 para ácaros em todos os casos.

GRUPO S/ IT Evolução Clínica/Funcional

	INÍCIO	12 MESES
CRISES		
FREQUÊNCIA	n = 29	n = 23
> 6/ANO	19	13
< 6/ANO	10	10
GRAVIDADE	n = 29	n = 23
LIGEIRAS	7	19
MODERADAS	22	4
GRAVES	0	0
EFR	n = 19	n = 21
NORMAL	12	9
P. OBST.	7	9
FEF 25-75%	0	3

Fig. 3

ácaros em todos os casos, estando esta associada a positividade para outros alérgenos em 9 casos do grupo c/ IT e em 3 do grupo s/ IT.

O valor médio da IgE total foi respectivamente de 1075,2 e de 1603,9 UI/ml nos grupos c/ e s/ IT. O RAST foi positivo (classe 3 ou 4) para ácaros (DP e/ou DF) em todos os doentes.

Foi feita a determinação da IgG₄ específica para DP e DF nas crianças dos dois grupos. No grupo c/ IT o valor médio da IgG₄-DP foi de 6,8% enquanto que para a IgG₄-DF foi de 4,7%. No grupo s/ IT os valores médios foram de 3,7% para a IgG₄-DP e 2,6% para a IgG₄-DF.

Evolução do Grupo com Imunoterapia

Foram eliminados do estudo 4 casos, por abandono das consultas, ficando assim o grupo reduzido a 25 crianças.

Aos 12 meses de IT, verificamos que em 15 crianças as crises de asma permaneceram frequentes, enquanto que em 10 estas foram esporádicas. Na maioria dos casos (17/25) as crises foram de gravidade ligeira (fig. 2).

Em 8 crianças foi necessário recorrer a um tratamento profilático para além da IT.

O EFR, obtido aos 12 meses em 20 crianças, foi normal em 12, revelou um padrão obstrutivo em 6 e em 2 notou-se uma obstrução isolada das pequenas vias aéreas. Em 5 casos houve uma melhoria significativa em relação ao EFR do início do estudo e não houve agravamento significativo em nenhum caso (fig. 2).

Os testes cutâneos aos 12 meses foram positivos para ácaros em todos os casos.

A IgE total manteve valores elevados com uma média

IgE TOTAL				
	Início	Após 6 meses	Após 12 meses	
C/IT	Média	1075.2	1603.9	1378.8
	t - student		1.541	0.488
	Resultado		NS	NS
S/IT	Média	1603.9	1075.2	1321.2
	t - student		0.994	0.774
	Resultado		NS	NS

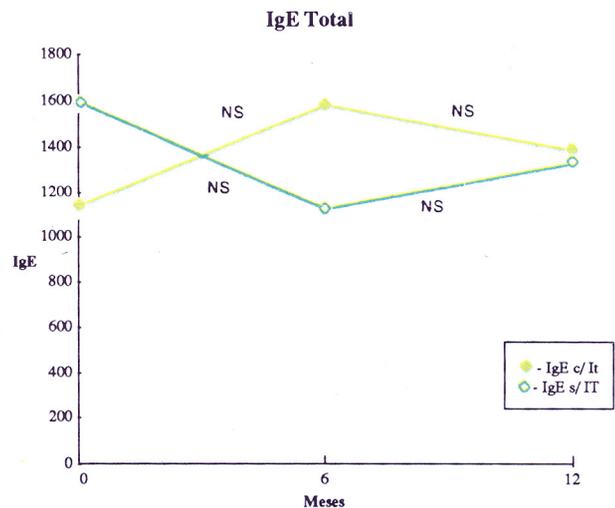


Fig. 4 - Evolução da IgE total

Em relação à IgC₄ específica, obtivemos valores médios significativamente mais elevados do que no início do estudo, tanto aos 6 meses (DP:9%; DF:7,4%) como aos 12 meses (DP:11,9%; DF:9,2%) (fig. 5 e 6).

Evolução do grupo sem Imunoterapia

Só foi possível avaliar 23 casos por abandono dos restantes. Instituiu-se outra terapêutica de fundo, além da IT, em 11 doentes.

Aos 12 meses, as crises de A. Br. permaneceram frequentes em 13 crianças, com predomínio dos episódios de gravidade ligeira (19/23) (fig. 3).

O EFR na mesma altura era anormal em 12 dos 21 casos conhecidos. Destes, 9 tinham um padrão obstrutivo e 3 uma redução isolada do FEF 25-75%. Constatou-se

IgG 4 Dermat. pteronyssinus

		Início	Após 6 meses	Após 12 meses
C/IT	Média	6.8	9.0	11.9
	t-student		2.52	3.56
	Resultado		p≤0.025	p≤0.005
S/IT	Média	3.7	4.2	4.1
	t-student		1.83	0.54
	Resultado		NS	NS

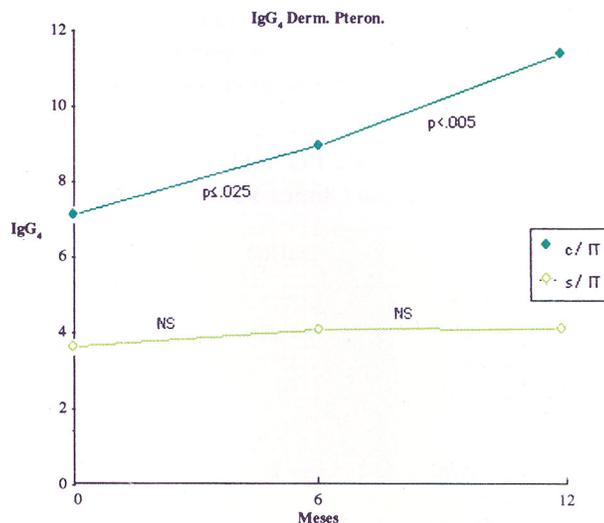


Fig. 5 - Evolução da IgG₄ - DP

agravamento significativo dos parâmetros espirométricos em 5, contra uma melhoria significativa em 2 (fig. 3).

Os testes cutâneos aos 12 meses mantiveram-se positivos para ácaros.

A IgE, aos 6 e 12 meses de evolução, manteve valores elevados para a faixa etária em todos (média 1075,2 UL/ml e 1321,2 UL/ml respectivamente) (fig. 4). O RAST manteve valores sobreponíveis aos iniciais (6 M - DP 4,2% e DF 3,0%; 12 M - DP 4,1% e DF 3,2%) (fig. 5 e 6).

DISCUSSÃO

A eficácia da IT no tratamento da Asma Brônquica tem sido um assunto de grande controvérsia. Vários ensaios duplamente cegos demonstraram a sua eficácia no controle dos sintomas, atenuação da resposta ao alérgeno nas provas de provocação brônquica, aumento dos anticorpos IgG específicos e diminuição dos anticorpos IgE^(6,7). Genéricamente referem-se 60 a 80% de bons resultados com a IT. Vários autores realçam que a eficácia é melhor na criança do que no adulto pois que a baixa idade e o menor tempo de evolução da doença, com sequelas respiratórias menos frequentes, facilitam o melhor controle da doença alérgica infantil^(8,9).

A avaliação da eficácia da IT é extremamente difícil, uma vez que nenhum parâmetro clínico, funcional ou imunológico é totalmente satisfatório para esse efeito. De uma maneira geral, esta eficácia é avaliada através de:

* Critérios clínicos - scores clínicos, consumo de broncodilatadores. Estes são bastante subjectivos, tornando difícil a interpretação dos resultados.

* Critérios funcionais - estudo da função respiratória e, sobretudo, a análise do registo diário do débito expiratório máximo instantâneo utilizando espirómetros de fácil manuseio pelo doente - Mini Wright peak flow meter.

IgG 4 Dermat. farinae

		Início	Após 6 meses	Após 12 meses
C/IT	Média	4.7	7.4	9.2
	t-student		2.15	3.90
	Resultado		p≤0.05	p≤0.005
S/IT	Média	2.6	3.0	3.2
	t-student		1.83	0.54
	Resultado		NS	NS

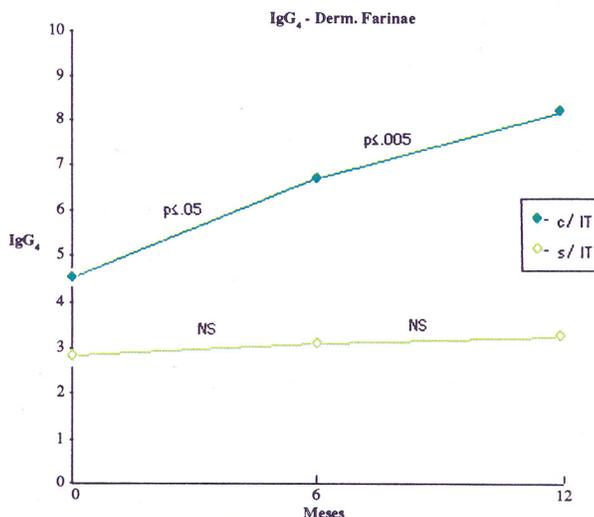


Fig. 6 - Evolução da IgG₄ - DF

* Critérios biológicos - testes cutâneos seriados, determinação da IgE total e RAST, detecção de anticorpos bloqueantes⁽⁸⁾.

Esta avaliação só tem significado se for efectuada na mesma época do ano em que foi realizada a avaliação inicial, quando os doentes "teoricamente" estão sujeitos à mesma carga e tipo de alérgenos. Os resultados só são significativos quando apreciados, pelo menos, 2 anos depois do início da IT⁽¹⁰⁾.

O uso desta forma de terapêutica não dispensa o necessário aconselhamento e outro tratamento profilático, quando indicado, factores a ter em conta na análise da eficácia da IT.

No nosso trabalho, os critérios previamente estabelecidos permitiram-nos obter dois grupos com a maior uniformidade possível.

Ao fim de 12 meses, no grupo c/ IT, as crises de A.Br., inicialmente moderadas, tornaram-se ligeiras na maioria, embora se mantivessem ainda frequentes. No grupo s/ IT, a evolução clínica mostra também uma melhoria, com predomínio de crises ligeiras, permanecendo frequentes. A melhor caracterização dos episódios de A. Br. e a utilização de outro tratamento profilático em cerca de metade dos casos, são factores a considerar na interpretação destes resultados.

O EFR realizado aos 12 meses mostrou uma melhoria no grupo c/ IT, resgistando-se padrões anormais em menos de metade dos casos, contrariamente ao constatado na avaliação inicial. Pelo contrário no grupo s/ IT, houve um agravamento, com alteração dos parâmetros espirométricos na maioria.

Em ambos os grupos, os testes de sensibilidade cutânea permaneceram positivos para os mesmos alérgenos, ao fim de 12 meses de evolução. O método (Prick) e os extractos purificados (Phazet) que utilizámos, permitem-nos considerar pouco provável a ocorrência de eventuais erros na sua aplicação e interpretação. Os resultados obtidos, no entanto, não nos surpreendem, atendendo ao ainda curto período de tratamento.

Os anticorpos IgG₄, ao contrário dos IgE, parecem não ser responsáveis pelos sintomas de reacções alérgicas imediatas. Pelo contrário, são designados por anticorpos bloqueantes, já que, competindo com a IgE para os receptores específicos de superfície dos mastócitos, induzem uma diminuição da libertação de histamina e um decréscimo dos níveis circulantes de IgE⁽¹¹⁾.

A sub-classe de anticorpos IgG₄ constitui apenas cerca de 3% da quantidade total de IgG. Contudo, após estimulação antigénica repetida ou prolongada, é esta fracção que sofre maior incremento. Observa-se assim que, no decurso de prolongada IT a IgG₄ sofre um aumento significativo que pode mesmo preceder a melhoria clínica.

A avaliação periódica desta sub-classe de anticorpos bloqueantes permite intuir sobre a eficácia da IT em curso⁽¹¹⁾.

Comparando os 2 grupos de crianças estudados, verificamos não existir diferença significativa entre os níveis de IgE iniciais, aos 6 e aos 12 meses. Observamos também que não ocorreu variação significativa, ao longo daquele período de tempo, nos níveis séricos de IgE, em cada um dos grupos. O decréscimo da concentração desta imunoglobulina circulante só deverá ocorrer no grupo com IT ao fim de 2 ou 3 anos de tratamento^(6,8).

No que respeita aos níveis de IgG₄ específicas para DP e DF, verificou-se ocorrer uma significativa subida ao longo de um ano de IT, ao contrário do constatado no grupo de crianças não submetidas a IT.

O número de crianças estudadas e sobretudo o escasso tempo decorrido, tomam prematuras quaisquer conclusões baseadas na avaliação clínica, funcional e biológica destes dois grupos de doentes. Só uma avaliação posterior (que pensamos fazer dentro de 2 anos) nos poderá permitir confirmar a boa eficácia da IT que estes resultados preliminares nos parecem sugerir. No momento, temos indicativos de eficácia que nos parecem seguros e não observamos efeitos secundários relevantes.

BIBLIOGRAFIA

1. **Current status of allergen Immunotherapy** - Shortened version of a World Health Organization / International Union of Immunological Societies working group report - *Lancet* 1989, 1:254-261.
2. **Canny G J, Levison H:** The modern management of childhood asthma. *Pediatric Rev Commun* 1987, 1:123-162.
3. **GAP Conference Committee:** Standardization of lung function testing in children. *J Pediatr* 1980, 97:668-670.
4. **Lemen R:** Pulmonary function testing in the office and clinic. In Kending E, Chemick V (eds.), *Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia. W B Saunders 1983, 125-134.
5. **Wall M:** Office pulmonary function testing. *Pediatr Clin North Am* 1984, 31: 773-783.
6. Estado actual de la Inmunoterapia con alérgenos (hiposensibilización). Memorandum de una reunion conjunta OMS/UISI. *Bol of Sanit Panam* 1989, 106: 531-546.
7. **Vervloet D, Arnaud A.** Résultats de la desensibilization spécifique dans l'asthme allergique. *Rev Mal Resp* 1986, 3:55-61.
8. **Trindade J C, Oliveira M.** Extratos alérgénicos em pediatria (imunoterapia específica). In Rosado Pinto J (ed), *A Criança Asmática*. Lisboa 1988, 195-203.
9. **Melam H.** Principles of immunologic management of allergic diseases due to extrinsic antigens. In Patterson R (ed), *Allergic diseases*. Philadelphia. J B Lippincott 1980, 326-339.
10. **Santos J M L, Teixeira B F.** Imunoterapia específica na criança - Alguns problemas práticos. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1989, 4:19-25.
11. **Sousa J G, Cesar-Ramos J M.** Imunoglobulinas - Sub-classes de IgE e patologia pediátrica. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1989, 4:117-127.

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.

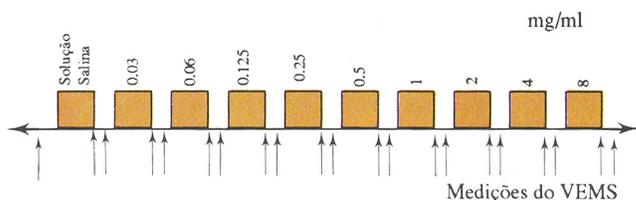


Figura 1 - Diagrama esquemático ilustrativo da prova de provocação com Metacolina

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

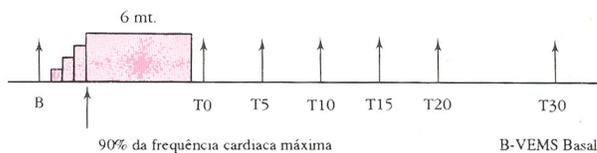


Figura 2 - Diagrama esquemático ilustrativo do teste do exercício em "treadmill"

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

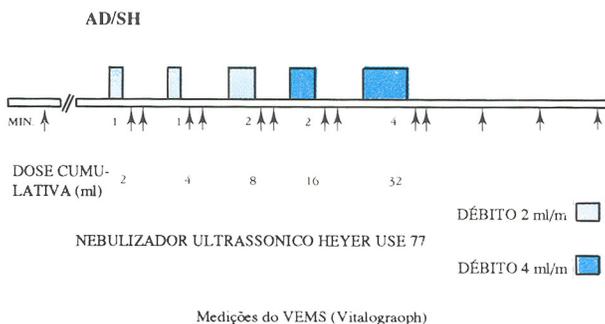


Figura 3 - Diagrama esquemático ilustrativo da prova de provocação com soluções não isotônicas nebulizadas ultrassonicamente

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

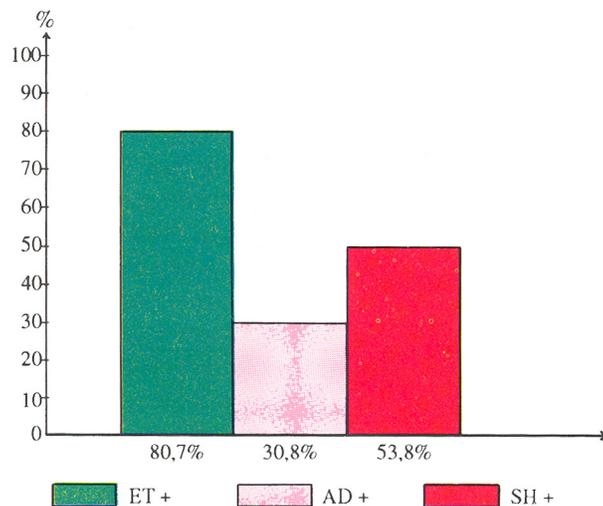


Figura 4 - Percentagens dos doentes com resposta positiva ao exercício em "treadmill" (ET), à água destilada (AD) e à solução salina hipertônica (SH).

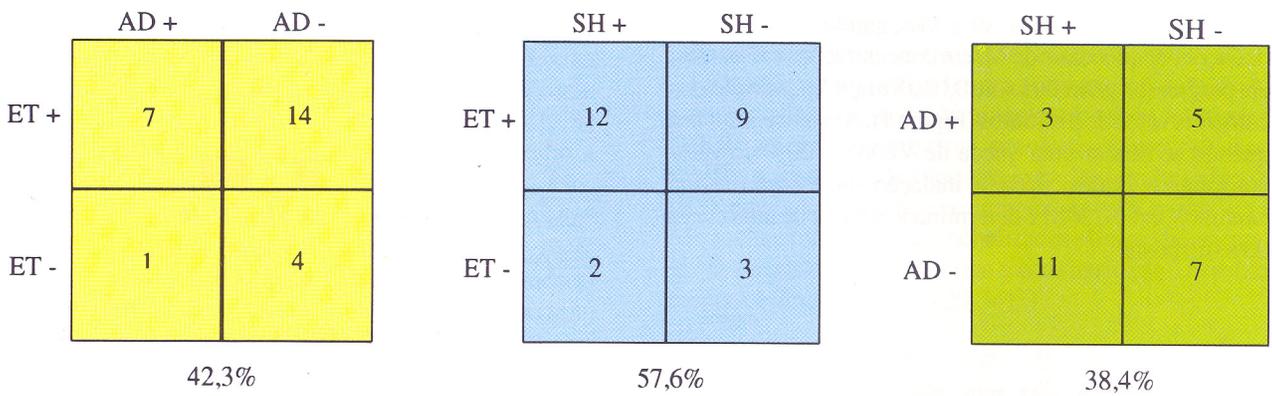


Figura 5 - Percentagens de concordância entre as três provas

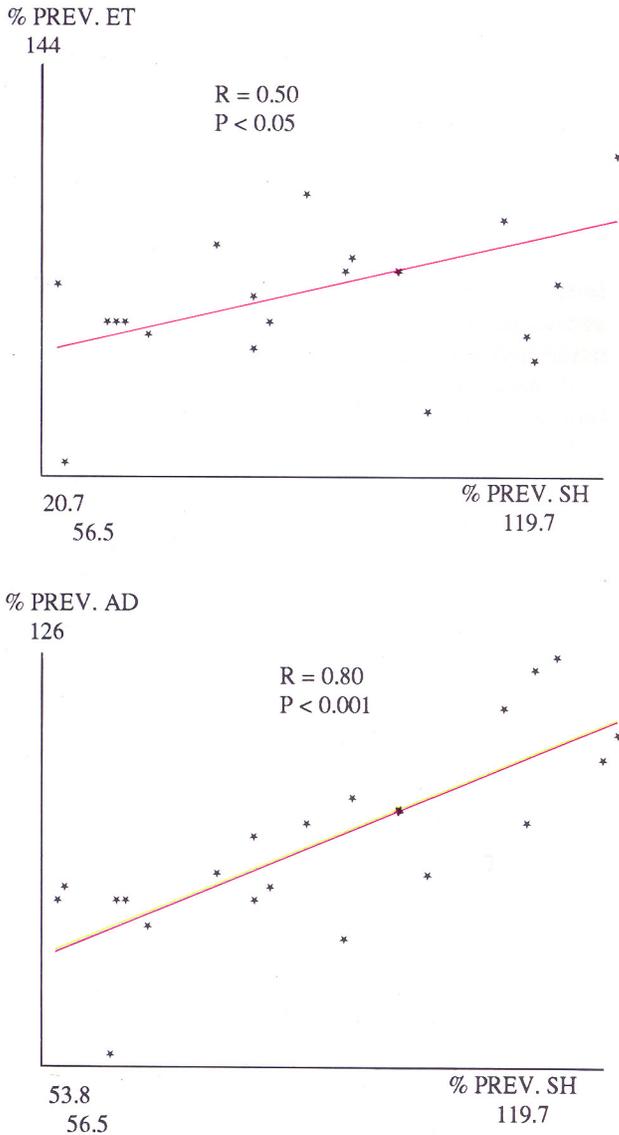


Figura 6 - Correlação linear entre os valores mais baixos do VEMS como percentagem do valor teórico previsto entre as provas do exercício em "treadmill" (ET) e da solução salina hipertônica (SH) e entre a prova de água destilada (AD) e da solução salina hipertônica (SH).

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 broncospasma 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 Rev 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.

Estreptoquinase - Streptodornase: Alergia Profissional

G. PALMA -CARLOS * - Lisboa - Portugal

RESUMO

A alergia profissional ao pó de Estreptoquinase-Estreptodornase (VARIDASA®) não tem sido referida na literatura desde abril de 1986, altura em que se retirou da composição do medicamento o Thimerosal (utilizado como conservante).

Neste estudo avaliam-se 4 doentes do sexo feminino, trabalhadoras da Indústria Farmacêutica, com idades compreendidas entre os 29 e os 57 anos e com 3 anos de exposição ao pó de "VARIDASA®".

Dois doentes referiam febre, tosse e mialgias 6 horas após a exposição, 1 doente (atópica e com teste cutâneo em Prick positivo à Estreptoquinase-Estreptodornase) referia crise de asma brônquica imediatamente após a exposição e a 4ª doente, também com teste cutâneo positivo ao enzima, referiu asma e rinite após a exposição ao pó de "VARIDASA®".

O teste de provocação realístico em dupla ocultação foi positivo em 3 doentes, com o aparecimento dos sintomas referidos e alteração espirométrica (obstrução das pequenas vias aéreas) em duas doentes.

Em nenhum dos casos se detectaram CIC nem variações das fracções do Complemento (C3, C4, C3Pa).

Os AA analisam e tentam explicar estes resultados por mecanismos imunológicos (IgE e/ou anticorpos precipitínicos) e num dos casos por uma activação não específica dos sistema do Complemento.

SUMMARY

STREPTOKINASE - STREPTODORNASE: OCCUPATIONAL ALLERGY

Allergy to Streptokinase-Streptodornase (Varidase R) powder in pharmaceutical workers has not been often reported.

In this study we evaluated 4 women with ages between 29 and 57 years, and with 3 years of exposition to "Varidase" powder. Two patients had fever and myalgias about 6 hours after the exposition, another had bronchial asthma immediately after exposition (an atopic patient with positive prick skin test to enzyme extract) and the last one had nasal and bronchial symptoms after powder inhalation (with positive prick skin test to enzyme extract).

A double-blind inhalation test was positive in 3 patients (all had clinical symptoms and 2 had obstruction of peripheral airways).

CIC were not detected and there was no significant variation of C3, C4 and C3Pa.

The AA analyse and try to explain these results by immunological mechanisms (IgE and/or precipitinic antibodies) or a non immunological activation of complement system.

INTRODUÇÃO

Desde Abril de 1986 que não têm sido referidos casos de alergia à VARIDASA®, nomeadamente em trabalhadores da indústria farmacêutica, altura em que se retirou da composição do medicamento o Thimerosal (etilmercurio-tiosalicilato sódico-mercuriolato) utilizado neste caso como conservante, mas tendo numerosas outras aplicações tais como:

- Detecção de parasitas intestinais através do teste de mertiolato formaldeído;
- Terapêutica da xeroftalmia;
- Preservação das preparações médicas biológicas;
- Melhoria da selectividade dos meios de cultura bacterianos;
- Técnicas de separação celulares;
- Preservação da vacina da Hepatite B, Pertussis e outras vacinas;
- Acção fungostática e antibacteriana;
- Ciliostático;
- Preservante dos concentrados hemáticos;
- Relaxamento do músculo liso vascular.

* Unidade de Imunoalergologia e Serviço de Medicina III do H. S. Maria (Director Prof. A.G. Palma Carlos)

E para o qual estão também descritas numerosas reacções adversas:

- R. cruzada com a penicilina por funcionar com hapteno, tal como a penicilina;
- Sensibilização ao mertiolato em indivíduos que fazem reacções sistémicas a vacinas como a do tétano, p. ex.;
- R. de hipersensibilidade, quando usado como preservante de colírio;
- Alergias de contacto pós aplicação tópica no ouvido (40% de 142 doentes);
- Dermatites de contacto;
- Hemaglutininas (IgG) thimerosal dependentes, em sangue conservado;
- Em testes ADCC, inibição da actividade das células killer pelo thimerosal.

Os comprimidos de VARIDASA® são fabricados em Portugal desde há 7-8 anos, e cada comprimido de VARIDASA® oral contém 10.000 U de Estreptoquinase e 2.500 U de Estreptodornase, estando indicados na terapêutica de edemas associados a infecções ou traumatismos:

- Tromboflebitis agudas e crónicas; celulites; abscessos; sinusites; hematomas; contusões; bronquites; bronquiectasias crónicas; úlceras varicosas e de estase; entorses e fracturas e extracções dentárias e pericoronites.

A sua administração é contra-indicada em doentes com diminuição do plasminogénio ou fibrinogénio.

Não foram descritos, até à data, quaisquer efeitos secundários graves, associados à administração da VARIDASA® oral, aconselhando-se no entanto:

- Administração de antibióticos quando há infecção presente;
- Terapêutica cuidadosa dos doentes com conectivopatias;
- Se houver qualquer defeito de coagulação ou sinais de insuficiência hepática, que possam aumentar o tempo de coagulação, administrar com precaução;
- Ter em atenção que dada a origem estreptocócica do produto pode dar reacções alérgicas.

Foram enviados para estudo, à consulta de Imuno-Alergologia do HSM, 4 trabalhadoras da Indústria Farmacêutica, com diversas queixas clínicas relacionadas com a exposição profissional ao pó de VARIDASA®.

MATERIAL E MÉTODOS

Estas 4 doentes foram submetidas ao seguinte protocolo de estudo:

- 1 - História clínica
- 2 - Exame objectivo
- 3 - Testes cutâneos em Prick
- 4 - Exames analíticos de rotina:
 - Hemograma completo e V.S.; glicémia, ureia, creatinina; colesterol, triglicéridos, lípidios

totais; ionograma; proteínas totais e electroforese das proteínas; TGO, TGP, fosfatase alcalina.

- 5- Determinação da IgE total
- 6 - IgM, IgG, IgA.
- 7 - RAST pó, DPt, DF.
- 8 - C3, C4, CH50, Clq esterase.
- 9 - α_1 antitripsina.
- 10 - TAsO e PCR.
- 11 - Urina II e eventual urocultura com TSA
- 12 - Exsudado nasal com pesquisa de eosinófilos.
- 13 - Radiografia do tórax e dos seios perinasais.
- 14- Provas funcionais respiratórias com prova de acetilcolina.
- 15 - Transferência alvéolo-capilar do CO
- 16- Teste de provocação respiratória de tipo realístico, em dupla ocultação (2 amostras de placebo e 1 de produto activo), em internamento hospitalar.

Material utilizado para a realização de testes cutâneos em Prick:

- Estreptoquinase/Estreptodornase pó - MP80444
- Goma arábica pó - MP70783
- Corante amarelo n.º 6 pó - MP40677
- Varidasa pó

Material utilizado para a realização dos testes de provocação respiratória:

- Granulado PLACEBO:
- Lactose ----- 300g
- Corante FDC amarelo n.º 6 ----- 0,072g = 0,024%
- Granulado de VARIDASA (lote 6):
- Estreptoquinase/Estreptodornase 3,82g = 1,275%
- Fosfato de Cálcio Dib./Dih. 223,95g = 74,65%
- Amido de Milho 66,15g = 22,058%
- Goma Arábica, pó 4,13g = 1,374%
- Corante FDC Amarelo n.º 6 0,071g = 0,024%
- Estearato de Magnésio 1,88g = 0,627%

RESULTADOS

CASO I

História clínica:

M.C.F.N., 45 anos de idade, sexo feminino, trabalhadora na Indústria Farmacêutica desde há vinte e um anos.

Desde há mais ou menos três anos refere, cerca de três horas após exposição ao pó de VARIDASA®, com agravamento 6 a 8 horas após o início da exposição, o aparecimento de sintomas semelhantes a síndrome gripal, com mialgias, febre (38-39°C), náuseas (sem vómitos) e expectoração mucosa, que passava espontaneamente, algumas horas depois ou, após terapêutica com Ilvico®. Concomitantemente com estas queixas, referia disúria, polaquiúria e ardor à micção, que não tinham revelado infecção urinária, pelos testes analíticos realizados à urina.

Mora em casa nova, não húmida, dorme em colchão ortopédico, sem almofada; não tem animais domésticos.

A.P.: * Alergia de contacto aos metais, diagnosticada há vários anos.

* Hipertensão arterial medicada com clortalidona.

* Colectomia há dez anos.

A.F.: Sem interesse.

E.O.: Pele e mucosas normalmente coradas e hidratadas, escleróticas anictéricas.

Dermografismo positivo.

Orofaringe sem alterações.

A.C.: tons cardíacos puros.

A.P.: murmúrio vesicular

Testes cutâneos em Prick

Control +; lâ +; algodão +; pó +; DF +; DPT +; B2 +; B3+; B5 +; histamina ++++; corante amarelo +; goma arábica +; Estreptoquinase/Estreptodornase +.

Exames analíticos:

G.V.: $4,6 \times 10^6$; Hb: 13g/dl;

G.B.: $5,8 \times 10^3$ /ul; (N: 78; B:0; E:0; L:17; M:5);

V.S. 10mm/h;

Glicémia: 67mg/dl; ureia: 20mg/dl; creat.: 0,5mg/dl;

Ac. úrico: 2,7 mg/dl; col.: 140mg/dl; trig.: 107mg/dl;

Prot. totais: 7,9g/l; alb.: 47%; α_1 : 2%; α_2 : 12%;

β : 17%; γ : 22%;

Sódio: 136mEq/l; potássio: 3,8mEq/l;

TGO: 20U/ml; TGP: 15U/ml; fosf. alcalina: 28U/l;

IgG: 1670mg/dl; IgM: 239mg/dl; IgA: 421mg/dl;

C3: 90; C4:45,6; Clq esterase: 330;

CIC: DO - 0,22; %C4: 15; α_1 antitripsina: 170;

TASO: 200 U Todd;

RA teste: negativo;

PCR: negativo;

Urina II: ácida, 1015, sem elementos anormais;

Urina asséptica: negativa;

IgE total: 14,7;

RAST DPE: 0;

RX tórax:

Discreta acentuação do retículo em ambas as bases.

RX SPN:

Espessamento de tipo inflamatório da mucosa dos maxilares.

Exsudado Faringeo: Negativo.

Exsudado Nasal

Sem bactérias potencialmente patogénicas; pesquisa de eosinófilos negativa.

Provas funcionais respiratórias com prova de acetilcolina:

Função respiratória normal em repouso.

Hiperreactividade brônquica inespecífica, comprovada pela prova de acetilcolina a 2/100.

Transferência alveolo-capilar do CO: Normal

Teste de provocação respiratória de tipo realístico:

* Corante amarelo: negativo.

* Goma arábica: negativo.

Teste de provocação respiratória de tipo realístico em dupla ocultação:

* Placebo: negativo

* Produto activo: POSITIVO

- Sem alterações funcionais respiratórias até duas horas de exposição ao produto.

- Cerca de sete horas após a exposição, refere febre (39°C], mialgias e artralguas generalizadas, cefaleias supraorbitárias e náuseas que cedem rapidamente após a ingestão de paracetamol 500 mg.

O doseamento de CIC, C3, C4, IgG, IgA, IgM, em t0 e t1 (após exposição ao produto activo), não apresentam alterações.

Teste de provocação respiratória de tipo realístico em dupla ocultação e em internamento hospitalar:

* Placebo: negativo

* Produto activo: POSITIVO

- Cerca de seis horas após a exposição ao produto, refere tosse não produtiva, mialgias, febre ($38,5^\circ\text{C}$); a auscultação pulmonar revelava discretos ferveores crepitantes, em ambas as bases pulmonares, mais evidentes na base pulmonar esquerda.

Não houve qualquer repercussão funcional respiratória, quer do tipo obstrutivo, quer de tipo restritivo.

Houve completa remissão dos sintomas e sinais em doze horas.

CASO 2

História clínica:

M.F.E.B.S.R., sexo feminino, trinta e três anos de idade, embaladeira de produção na Indústria Farmacêutica.

Desde há mais ou menos três anos refere queixas, que surgem imediatamente à manipulação de Varidasa, e que consistem em tosse, com expectoração mucosa, sudação nocturna e disфонia. Nega febre, mialgias ou dispneia

A.P. * Há três anos refere um episódio de eczema da palma da mão direita, que cedeu com a aplicação tópica de corticóides. Fez testes cutâneos no Hospital Curry Cabral, e sabe que é alérgica a tomate, cebola, cenoura, borracha e a um metal (níquel ?) e ainda ao Antigripe (sic).

* Refere após exposição a vários medicamentos, diversas reacções:

- Eritromicina: epigastralguas e vómitos

- Loperamida: cólicas abdominais e diarreia sanguinolenta.

- Trimetoprim-sulfametoxazol: urticária

- Antigripe: palpitações e dispneia.

* Colectomia há cerca de ano e meio.

* Apendicectomia há nove anos.

A.F.: Sem interesse.

E.O.: Pele e mucosas normalmente coradas e hidratadas; escleróticas anictéricas.

Orofaringe: Sem alterações.

A.C.: tons cardíacos puros.

A.P.: murmúrio vesicular.

Testes cutâneos em Prick:

Control -: pó ++; DF +; DPt ++; B2 -: B3 +; B5 -: histamina +++; Lisaspin -: Goma arábica pápula 1,5mm; Estreptoquinase/Estreptodornase pápula de 4mm (cerca de 6-8h depois teve r. inflamatória sem ponteado hemorrágico e induração de \pm 2,5 cm); corante amarelo n.º 6 pápula de 1,5mm; Varidasa pápula de 1mm.

Exames analíticos:

G.V.: $4,8 \times 10^6$ /ul; Hb: 14,3g/dl; Ht: 44,5%;

G.B.: $5,3 \times 10^3$ /ul; (N:64; B:1; E:0; L: 29; M:6);

V.S.: 8mm/h;

Glicémia: 80mg/dl; ureia: 38mg/dl; creat.: 0,8mg/dl;

Ureia II: ácida, 1025, sem elementos anormais;

TASO: 200 U Todd;

IgG: 1260 mg/dl; IgA: 165mg/dl; IgM:105mg/dl;

IgE total: 17,4UI/ml;

Prot. totais: 7,8g/l; alb.:48%; α_1 : 3%; α_2 : 13%; β : 14%;

γ : 22%;

RAST DPt: classe 2; RAST DF: classe 1; RAST Pó: 1

Exsudado Nasal : Negativo

Exsudado Faringeo: Negativo

RX Tórax:

Imagens esclerodulares na região apical esq.e adenopatia calcificada hilar esq., de natureza residual. Discreta acentuação do retículo em ambas as bases.

RX SPN:

Velado difuso dos seios maxilares e etmoidais.

Provas funcionais respiratórias com prova de acetilcolina:

Hiperreactividade brônquica inespecífica

Transferência alveolo-capilar do CO: normal

Teste de provocação respiratória de tipo realístico:

Produto activo: Positivo

- Após uma hora de exposição à VARIDASA® houve diminuição do DEM 25%-75% de 3,99 l para 3,00 l (diminuiu cerca de 25%), reversível com o Fenoterol, e sintomatologia clínica com tosse e expectoração mucosa.

Placebo: negativo.

CASO 3

História clínica:

G.J.A.D.L., sexo feminino, 57 anos de idade, embaladeira de produção da Indústria Farmacêutica há quinze anos.

Refere desde há 3 anos, após a manipulação da VARIDASA®, queixas semelhantes a síndrome gripal, cerca de uma hora após sair do emprego e que consistem em febre (39°C), cefaleias, mialgias, mal estar geral, obstrução nasal com rinorreia aquosa, tosse com expectoração mucosa, falta de ar (sic). Concomitantemente com estas queixas referia polaquíúria, disúria e ardor à micção.

Nega qualquer sintomatologia com o manuseamento de outros produtos, nomeadamente Provera, Minocin, Antigripe, Coricidil, entre outros.

Mora em casa nova, ensolarada, tem colchão ortopédico, almofada de espuma; não tem animais domésticos.

A.P.: * Seguida em consulta de Neurologia por neurose (sic) e medicada com Bromazepam e Maprotilina.

* Histerectomia pulmonar aos 32 anos.

* Tuberculose pulmonar aos 22 anos de idade.

A.F.: * História de bócio numa irmã.

* Pai falecido com T.P.

E.O.: Pele e mucosas normalmente coradas e hidratadas; escleróticas anictéricas.

Orofaringe ligeiramente hiperemiada.

A.C.: tons cardíacos puros.

A.P.: murmúrio vesicular.

Testes cutâneos em Prick:

control -; lã -; algodão -; M2 -; M5 -; M6 -; pó -; DF -; DPt -; Histamina +-; Estreptoquinase/Estreptodornase-; corante amarelo -; Goma arábica -; Varidasa -.

Exames analíticos:

G.V.: $4,6 \times 10^6$ /ul; Hb: 14,3g/dl; Ht: 42,2%;

G.B.: $4,8 \times 10^3$ /ul; (N: 62; B: 2; E: 0; L: 34; M: 2);

V.S.: 2mm/h

Glicémia: 110mg/dl; ureia: 33mg/dl; creat.: 0,7mg/dl;

Prot totais: 7,8g/dl; alb.: 57,8%; α_1 : 2,56%; α_2 : 8,85%;

β : 14,9%; γ : 15,9%; IgE total: 22;

RAST DPt: 0;

IgG: 1320mg/dl; IgA: 362mg/dl; IgM: 148mg/dl;

C3: 167; C4: 58,5; C3Pa: 24;

CIC: negativo.

Ureia II: ácida, 1019, sem elementos anormais.

Exsudado Faringeo: negativo

Exsudado Nasal:

Stafilococo Aureus, coagulase +, sensível à Tetraciclina.

RX SPN:

Diminuição da permeabilidade dos seios frontais, maxilares e células etmoidais (opacificação mais acentuada do seio maxilar esquerdo).

RX Tórax:

Placa de ateroma na crossa da aorta. Discreta acentuação do retículo em ambas as bases.

Provas funcionais respiratórias:

Volumes pulmonares dentro da normalidade. Débitos expiratórios máximos parciais a baixos volumes pulmonares moderadamente diminuídos.

Prova de Acetilcolina:

Hiperreactividade brônquica inespecífica.

Teste de provocação respiratória de tipo realístico em internamento hospitalar:

- Produto activo: negativo

- Placebo: negativo

Transferência alveolo-capilar de CO: normal

CASO 4

História clínica

M.A.B.O.G., sexo feminino, vinte e nove anos de idade, trabalhadora na Indústria Farmacêutica em embalagens e zona estéril há 10 anos.

Desde há dois anos que refere dispneia com pieira, tosse e expectoração espessa e esverdeada, rinorreia aquosa e temperaturas subfebris vespertinas acompanhadas por mialgias, astenia e adinamia. Refere ainda polaquíuria e ardor à micção. Melhora espontaneamente em dois-três dias ou após medicação com Constipal® ou Antigripe®. Relaciona quase sempre estes sintomas com os dias em que se manipula a VARIDASA®. No entanto, estando na zona de embalagem, desencadeia os mesmos sintomas quer esteja ou não a manipular a Varidasa e trabalhando sempre com duas máscaras.

Refere ainda o aparecimento dos sintomas acima citados após ingestão de VARIDASA® por lesão do joelho (os sintomas surgiram logo após a ingestão do segundo comprimido de VARIDASA®).

Mora em casa nova, não húmida, tem colchão ortopédico, almofada de espuma; não tem animais domésticos.

A.P.: * Desde há quinze anos tem queixas de obstrução nasal e rinorreia aquosa, sobretudo no Inverno.

A.F.: Sem interesse

E.O.: Pele e mucosa normalmente coradas e hidratadas; escleróticas anictéricas.

Orofaringe sem alterações.

A.C.: tons cardíacos puros.

A.P.: murmúrio vesicular

Testes cutâneos em Prick

Control -; lâ -; algodão -; pó -; DF -; DPt -; B2 -; B5 ; histamina pápula de 8mm; Estreptoquinase/

/Estreptodornase pápula de 4x3mm; corante amarelo-; goma arábica -; Varidasa -.

Exames analíticos

G.V.: 4,47x10⁶/ul; Hb: 14,6g/dl; Ht: 42,7%

G.B.: 9,5x10³/ul; (N: 59; B: 1; E: 0; L: 38; M: 2);

V.S.: 7mm/h

Glicémia: 87mg/dl; ureia: 38mg/dl; creat.: 0,7mg/dl;

Prot. totais: 7,2g/dl; alb.: 57,7%; α₁: 3,45%; α₂: 9,78%;

β: 14%; γ: 15%; α 1 antitripsina: 171; TAsO: 300;

IgE total: 178; RAST DPt: 0;

IgG: 975mg/dl; IgA: 238mg/dl; IgM: 125mg/dl;

C3: 130; C4: 26,8; C3Pa: 29,8; CIC: negativo

Exsudado Faringeo: negativo

Exsudado Nasal: negativo

Rx SPN

Mucocelo no seio maxilar esquerdo. Espessamento de tipo inflamatório da mucosa de revestimento do seio maxilar direito. Hipoplasia de ambos os seios frontais.

Rx Tórax

Discreta acentuação do retículo em ambas as bases.

Provas funiconais respiratórias com prova de Acetilcolina

Discreta Hiperreactividade brônquica inespecífica.

Transferência Alveolo-Capilar do CO: normal

Teste de provocação respiratória de tipo realístico em internamento hospitalar

- Produto activo: POSITIVO

- Cerca de sete horas após exposição à VARIDASA®, refere mialgias, obstrução nasal, rinorreia aquosa, tosse seca, mialgias e febre (T. axilar: 37,6°C), cefaleias frontais, náuseas e vômitos. Não houve qualquer alteração dos parâmetros ventilatórios; a auscultação cardiopulmonar não sofreu alterações.

- Placebo: negativo

VARIDASA: 4 CASOS CLÍNICOS (Resumo)

	CASO I	CASO II	CASO III	CASO IV
• CLINICA	Febre: mialgias; tosse; expectoração queixas urinárias.	Disfonia tosse e expectoração	Febre: mialgias; rinite tosse e expectoração	Febre: mialgias; tosse; expectoração dispneia; pieira; rinorreia aquosa; queixa urin.
• TEMPO DE EXPOSIÇÃO	3 - > 8h	Imediata	6 - > 8h	6 - > 8h
• ATOPIA	Neg.	Sim	Não	T.C. neg. Reinite ± 15 A
• T.C. ESTREPQ/D.	Neg.	Pos. (R. Inflam. Semitardia)	Neg.	Pos.
• HIPERREACT. BRONQ. INESP.	Sim	Sim	Sim	Sim
• TESTES DE PROVOCAÇÃO	Positivo (7h)	Positivo (1h) diminui DEM 25-75	Negativo	Positivo (7h)
• EXAME OBJECTIVO	Febre Fervores Crep. bases	Tosse e expectoração	Sem alterações	Febre Obst. nasal Rinorreia

DIAGNÓSTICO

ALVEOLITE

ASMA

RINITE + ASMA

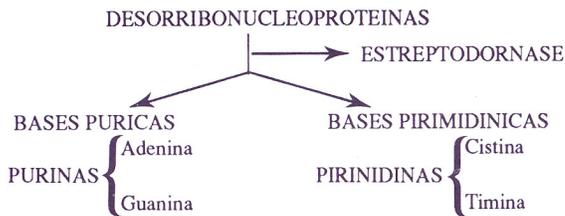
DISCUSSÃO

Quer a Estreptoquinase quer a Estreptodornase provêm do estreptococo β Hemolítico do grupo C:

Estreptoquinase - quinase extracelular que produz rápida lise dos sedimentos sólidos dos exsudados purulentos

UMA UNIDADE INTERNACIONAL DE ESTREPTOQUINASE, é a quantidade necessária para formar a partir do plasmogénio, plamina suficiente para lisar um coágulo standard de fibrina em 10 min. a 37°C.

Estreptodornase - é uma desoxirribonucleoproteína que despolimeriza as desoxirribonucleoproteínas e o ácido desoxirribonucleico presente nos exsudados.



Mecanismos de acção da Estreptoquinase-Estreptodornase:

- 1 - Inibição reversível da migração leucócita (Neutrófilos) que é dose-dependente.
 - 2 - Os Linfocitos não são afectados.
 - 3 - Gama globulinas.
 - 4 - os mediadores da fase aguda da inflamação
 - 5 - ANTAGOMISMO PLAMINA - QUININA
- Segundo o esquema:

Estreptoquinase

ANTIGENICIDADE:

- A perda de eficácia da Estreptoquinase por ligação a anticorpos precipitantes pode alcançar 20% da dose administrada.

- AC. anti-estreptoquinase estão presentes praticamente em todos os que tiverem infecção estreptocócica ou que receberam tratamento com Estreptoquinase - complexos inactivos Ac-Sk.

- Estes anticorpos precipitantes são IgG.

- Níveis máximos de Ac. ao 6º dia (administração diária) que se mantêm até 12 dias após se ter parado a administração.

- Potencialmente a administração de Estreptoquinase pode desencadear uma reacção Ag-Ac. cuja intensidade dependerá do título de Ac. presentes e da velocidade de administração da Estreptoquinase.

- No local de administração (Im.) pode surgir uma reacção de Arthus.

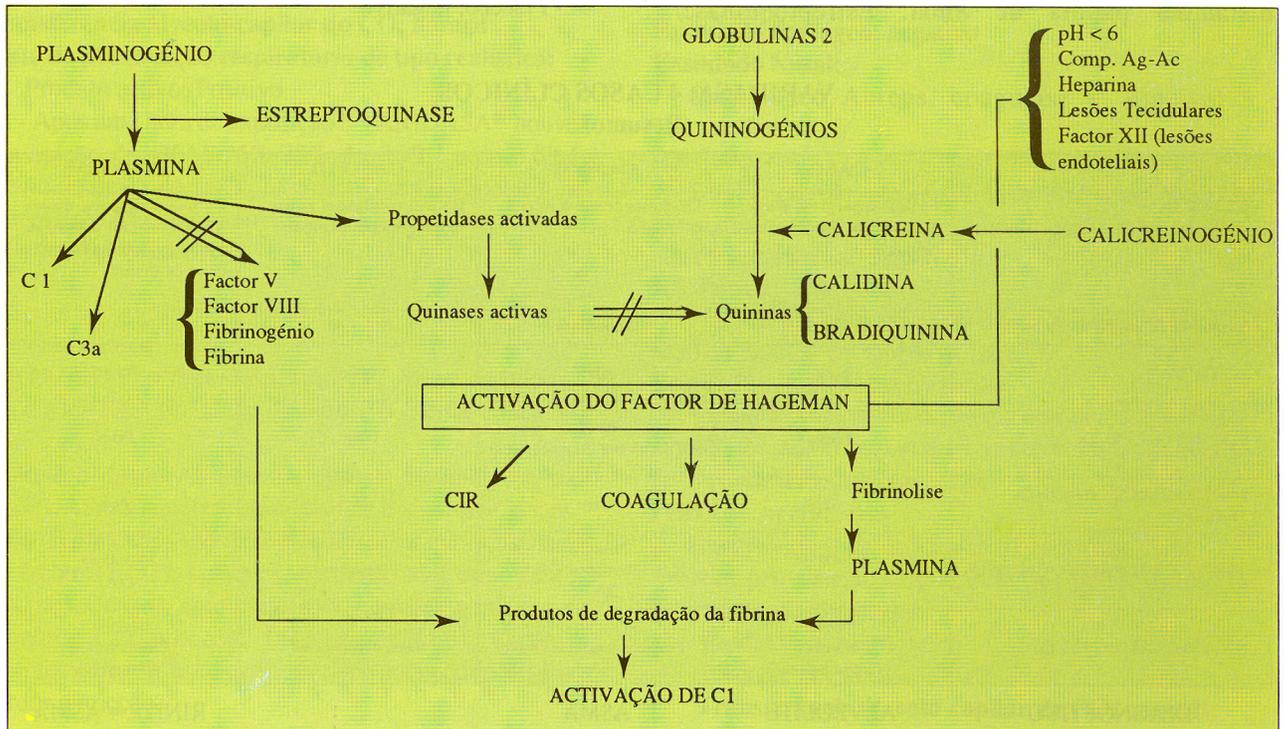
ELIMINAÇÃO:

- Anticorpos (+ rápida).

- Excreção renal - ao administrar-se Estreptoquinase oral em quantidade considerável, detecta-se um aumento da actividade proteolítica na urina (o que pode explicar as queixas urinárias de duas doentes).

SENSIBILIZAÇÃO:

Embora não esteja descrito qualquer mecanismo de sensibilização em relação à Estreptoquinase, estão descritos para outros enzimas proteolíticos, nomeadamente para o Bactisubtilis (utilizado na indústria de detergentes), dois tipos possíveis de sensibilização:



1 - **Tipo reagínico**, com testes cutâneos positivos em I e presença de IgE específica, manifestando-se clinicamente por **Asma**, **Rinite** e ou **Conjuntivite** (onde se poderiam incluir as doentes n.ºs 2 e 4).

2 - **Tipo precipitínico**, manifestando-se por um quadro clínico de **Alveolite Alérgica Extrinseca** (ou **Pneumonia de Hipersensibilidade**) que se caracteriza por:

- aparecimento semi-tardio dos sintomas nas formas agudas.

- Positividade semi-tardia dos testes cutâneos e de provocação.

- Anticorpos precipitantes (IgG, IgM), cujo significado patogénico não está estabelecido.

- Presença de CIC.

- Diminuição de complemento sérico.

- Obstrução das pequenas vias.

- Em casos mais graves, diminuição da transferência alvéolo-capilar do CO.

- Anátoma - patologicamente caracteriza-se por vasculite, presença de imunoglobulinas e complemento nas biópsias pulmonares.

Neste 2º caso (Tipo Precipitínico), poder-se-ia incluir a doente n.º 1. No entanto, como nessa doente não se verificou a existência de CIC nem qualquer alteração das fracções do complemento sérico, podemos ainda pensar numa activação local do complemento pela via alterna, por factores não imunológicos (vidé quadro n.º I), a qual pode explicar certas alveolites sem precipitinas, denominadas Micotoxicoses, como as descritas para a poeira do feno bolorento: os esporos do *Micropolyspora faeni* podem activar a via alterna do complemento, ou as actinomicetas termófilas serem rapidamente fagocitadas pelos macrófagos alveolares, desencadeando a secreção de produtos de clivagem do complemento (C3a, C5a, C5, C6, C7), os quais recrutariam leucócitos, instalando-se um processo de auto-activação dos macrófagos alveolares, os quais estimulariam a proliferação e síntese de colagénio nos fibroblastos.

CONCLUSÃO

As quatro doentes apresentam hiperreactividade brônquica inespecífica (Prova de Acetilcolina positiva).

Em três das quatro doentes estudadas confirmou-se, através de métodos de diagnóstico "in vivo" (Testes cutâneos e Testes de provocação respiratória de tipo realístico), a existência de alergia ao pó de VARIDASA®, a qual se manifestava clinicamente por alveolite alérgica extrínseca numa doente e por asma de tipo reagínico, com ou sem rinite, em duas doentes.

Em nenhuma das doentes se detectou alterações nos gases do sangue nem da transferência alvéolo-capilar do CO, pelo que ainda não são portadoras de doença irreversível.

Numa doente, os testes cutâneos e de provocação foram negativos, mas detectou-se a existência de redução do calibre das pequenas vias aéreas, bem como de hiperreactividade brônquica, pelo que se considera que qualquer destas quatro doentes deve ser afastada do contacto com o pó de VARIDASA®.

BIBLIOGRAFIA

- **Brooks, Stewart M**, Occupational Asthma. in: Weiss FB, Segul MS, Stein M, eds. *Bronchial Asthma Mechanisms and Therapeutics*. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1989; 461.

- **Dykewicz, MS, Patterson R**, Serum sickness from streptokinase. *Am Heart J*. 1986; 115 (6): 1338-9

- **Fink, Jordan N**, Hypersensitivity Pneumonitis. In: *Allergy, Kaplan AP*, edit., Churchill Livingstone, 1985; 525.

- **Gervais, P**, Asthmes Dus a Desmacromolecules Simples. In: *Allergologie et ecologie*, Gervais P, edit., Mason, 1976; 99.

- **Molina, Cl, Brun, J, Roux, D**, Alveolites Allergiques Extrinsèques. In: *Allergologie*, Charpin J, edit, Flammarion, 1986; 770.

- **Palma-Carlos, AG**, Doenças alérgicas Respiratórias Profissionais. In: *Asmas Profissionais - Guia Prático*, Gervais P e Palma-Carlos, AG, edit, Publicações Ciência e Vida, Lda, 1981: 31.

- **Sendele, D D**, Chemical Hypersensitivity Reactions, *Int Ophthalmol. Clin.*, 1986; 26 (1): 25-34.

- **Tosti, A, Melino M, Bardazzi F**, Systemic Reactions Due to Thiomersol. *Contact Dermatitis*; 1986; 15 (3): 187-8

Prevalência das Polinoses numa Consulta de Alergologia Respiratória

CRISTINA BÁRBARA * - OLGA FREITAS ** - ULISSES BRITO ** - MARIA JOÃO MARQUES GOMES *** - RAUL AMARAL MARQUES **** - RAMIRO ÁVILA ***** - Lisboa - Portugal

RESUMO

Os autores procedem a uma análise retrospectiva dos doentes que frequentaram a Consulta de Alergologia Respiratória do Hospital de Pulido Valente nos anos de 1987 a 1989. O objectivo do estudo visava a detecção da prevalência das Polinoses na referida consulta. As Polinoses puras constituíram uma pequena percentagem (7%) dos doentes com alergia respiratória. Num elevado número de doentes levantaram-se dúvidas diagnósticas por haver polissensibilização. Os autores preconizam o recurso a contagens polínicas diárias e a cartões diários de sintomas como método de objectivação diagnóstica e monitorização terapêutica.

SUMMARY

PREVALENCE OF POLINOSIS IN A RESPIRATORY ALLERGOLOGY CONSULTATION

In the present study the AA review patient's medical records from patients followed on a Respiratory Clinical Allergology Consultation from Hospital Pulido Valente, between 1987 and 1989. The aim of our study was the detection of prevalence of Pollinosis in Respiratory Allergic Outpatients. We found that the isolated pollen allergy was present in a reduced percentage (7%) of patients with respiratory allergic disease. In a great number of patients there was polisensitization which has promoted diagnostic problems. The authors propose to use the correlation between diary pollen counts and symptom-scores card as objective parameters for diagnostic and therapeutic goals.

INTRODUÇÃO

Os alérgenos polínicos encontram-se frequentemente implicados nas Polinoses, que são alergias induzidas pela

inalação de pólenes e têm como substrato uma reacção alérgica de tipo imediato (1,2).

As plantas com maior responsabilização nas polinoses são aquelas que delegam no vento o transporte dos seus genes masculinos, tendo por esse facto a designação de Anemófilas.

No seu processo de polinização o grão de pólen é transportado pelo vento até ao ovário da planta onde germina. Neste trajecto, os grãos de pólen, podem percorrer grandes distâncias, e portanto, provocar sintomatologia em indivíduos muito afastados da fonte polínica (3).

Em oposição, os pólenes Entemófilos são veiculados pelos insectos, não havendo, por isso, contacto directo entre o indivíduo e a fonte polínica, de modo a induzir sensibilização. Por esta razão, os pólenes Entemófilos não têm capacidade de induzir polinoses, excepto em certos grupos profissionais, como por exemplo agricultores e floristas (4).

As capacidades de sensibilização polínica são teóricamente universais. Contudo, a natureza e concentração polínicas variam com a localização geográfica, a temperatura e o clima, condicionando diferenças regionais importantes. De um modo genérico, pode afirmar-se que os picos de incidência aeropalinológica numa região variam de ano para ano, tendo geralmente uma variação máxima de 2-3 semanas, fundamentalmente na dependência das variações climáticas (3).

Adicionalmente começa-se mais recentemente a tomar em consideração o papel da poluição atmosférica na responsabilização do aumento da incidência das doenças alérgicas, sobretudo a asma. Sustenta-se a hipótese de que os poluentes aéreos induzem alterações morfológicas nos pólenes, aumentando assim o seu poder sensibilizante (5,6,7).

Em Lisboa, para além de não dispormos de contagens aeropalinológicas contínuas, há indicadores provenientes do Gabinete da Qualidade do Ar que apontam para o aumento dos níveis de poluição aérea, à semelhança do que acontece na maioria das capitais da Europa. Por estas razões, pareceu-nos apropriado conhecer a prevalência

* Interna do Internato Complementar de Pneumologia.

** Graduado em Assistente Hospitalar de Pneumologia.

*** Assistente Hospitalar de Pneumologia graduada em Chefe de Serviço

**** Director do Serviço de Pneumologia 4.

***** Professor Catedrático e Director do Departamento de Pneumologia. Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Pulido Valente. Lisboa.

das Polinoses na consulta de Imuno-Alergologia Respiratória do Hospital de Pulido Valente. Admitimos que a referida prevalência seja um reflexo da influência polínica nas alergias respiratórias dos doentes que frequentam essa consulta.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos de todos os doentes que frequentaram a consulta de Imuno-Alergologia Respiratória do Hospital de Pulido Valente no intervalo de Janeiro de 1987 a Janeiro de 1989.

Considerámos como critério de inclusão nesta análise apenas os doentes que conjugavam simultaneamente a existência dos dois critérios seguintes:

- Clínica compatível com Polinose, ou seja existência de queixas respiratórias nasais ou asmáticas com comprovado carácter sazonal.

- Provas epicutâneas positivas para um ou mais alérgenos polínicos.

A bateria de alérgenos utilizados para a realização das Provas de Sensibilidade Cutânea (P.S.C.), tipo Prick, incluía os seguintes alérgenos standardizados da marca Bencard: ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus e farinae*), faneras de animais (cão e gato), mistura de gramíneas, mistura de árvores, mistura de flores, lã, feno, cereais, parietária, oliveira.

As P.S.C. foram consideradas positivas sempre que o quociente abaixo indicado era superior a 0.8.

Valorização: $\frac{\text{Pápula de antigénio} - \text{Pápula do controlo}}{\text{Pápula de histamina} - \text{Pápula do controlo}}$

A pápula era medida em milímetros.

O diagnóstico de Rinite foi baseado na existência de obstrução nasal, crises esternutatórias intermitentes e rinorreia, com a duração de pelo menos 30-60 minutos diários; conjuntamente com exame objectivo, demonstrando edema da mucosa e/ou inflamação.

O diagnóstico de Asma Brônquica, para além da clínica baseou-se na demonstração de obstrução das vias aéreas, variável no tempo e reversível com agentes farmacológicos.

Na revisão dos processos clínicos foram analisados os seguintes parâmetros:

- Caracterização etária.
- Distribuição por sexos.
- Época de nascimento.
- Proveniência.
- Provas de Sensibilidade Cutânea.
- Periodicidade das Queixas.
- Diagnóstico Clínico.
- Parâmetros Laboratoriais.
- Hiperreactividade Brônquica.

Na análise estatística empregamos o teste t de Student em amostras não emparelhadas. Nas variáveis nominais e

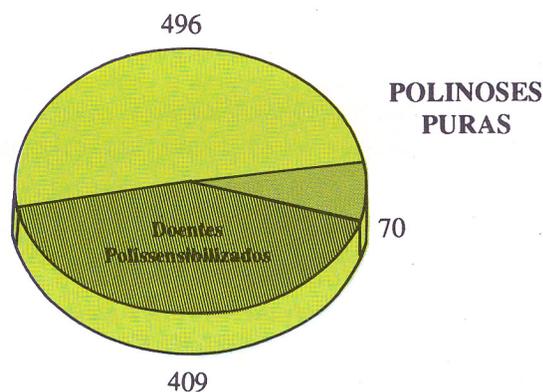
no sentido de discriminar diferenças entre grupos mutuamente exclusivos utilizamos o teste de χ^2 .

RESULTADOS

No intervalo de tempo entre Janeiro de 1987 e Janeiro de 1989, frequentaram a consulta de Imuno-Alergologia Respiratória 975 doentes, com comprovada alergia respiratória.

Destes 975 doentes, 479 (49%) apresentavam queixas estacionais, ou perenes com período de agravamento estacional, em associação com P.S.C. positivas para um ou mais pólenes. Destes 479 doentes, apenas 70 doentes não levantaram dúvidas diagnósticas em relação à colocação do diagnóstico de Polinose (Fig. 1). Os outros 409 doentes (42%) apresentavam polissensibilização, para além dos alérgenos polínicos. Os principais agentes responsáveis por essa polissensibilização foram os ácaros e as faneras de animais (Fig. 2).

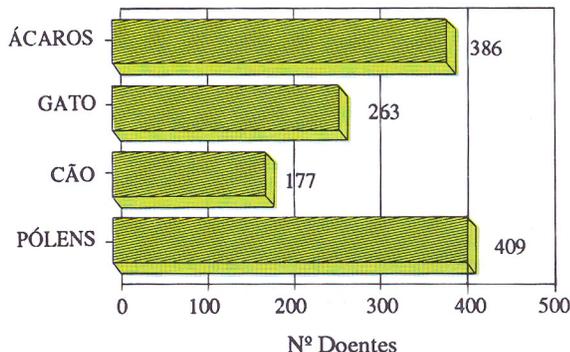
CONSULTA DE ALERGOLOGIA Doentes com Alergia Respiratória



N = 975

Fig. 1

DOENTES POLISSENSIBILIZADOS Provas de Sensibilidade Cutânea



N = 409

Fig. 2

Estudámos apenas os 70 doentes com Polinose pura. Os 409 doentes, em relação aos quais se levantaram dúvidas quanto à admissão do diagnóstico de certeza, de Polinose, foram excluídos da nossa análise. Pelo facto de se tratarem de doentes polissensibilizados, poderiam contribuir para o enviesamento da nossa amostra.

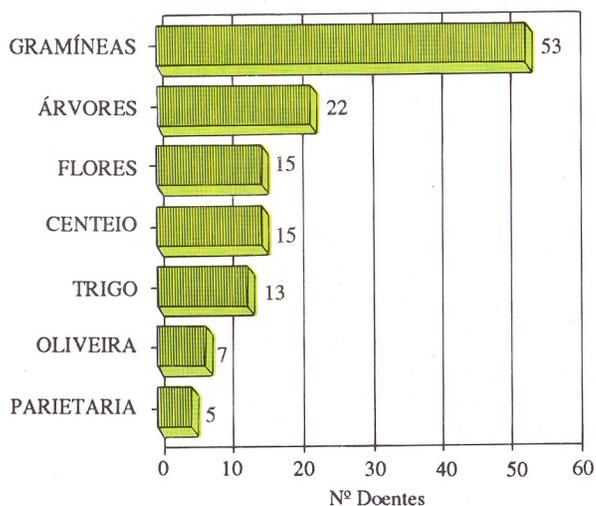
A distribuição etária variou entre os 12 e 60 anos, com uma média de idades de $33,2 \pm 12,9$ anos, sendo 43 doentes do sexo feminino e 27 do masculino.

A análise da época de nascimento demonstrou que em 58 doentes (83%) se reportava ao 1º semestre do ano.

O estudo da proveniência dos doentes quanto ao concelho de residência, mostrou que 31 doentes (44%) residiam em Lisboa, sendo uma elevada percentagem dos residentes fora de Lisboa provenientes do concelho de Loures (46%). Quarenta doentes (56%) residiam em meio urbano e os restantes em meio rural.

Os pólenes mais responsabilizados pela positividade das P.S.C. foram as Gramíneas em 53 doentes (76%), seguindo-se as árvores e as flores (Fig. 3).

PROVAS DE SENSIBILIDADE CUTÂNEA



N = 70

Fig. 3

A análise da periodicidade das queixas demonstrou um predomínio das mesmas na Primavera, verificando-se contudo, para a maioria dos doentes, dois períodos de agudização (Fig. 4).

Quanto à apresentação clínica 33 doentes (47%) apresentaram a associação Asma e Rinite, 26 (37%) Rinite e apenas 11 (16%) Asma isolada.

A eosinofilia sistémica ocorreu em apenas 13 doentes (19%). A eosinofilia nasal detectou-se em 14 de um grupo de 58 doentes (24%) (Fig. 5).

A IgE total foi doseada em 64 doentes encontrando-se elevada em 41 (64%). Verificou-se que os indivíduos

PERIODICIDADE

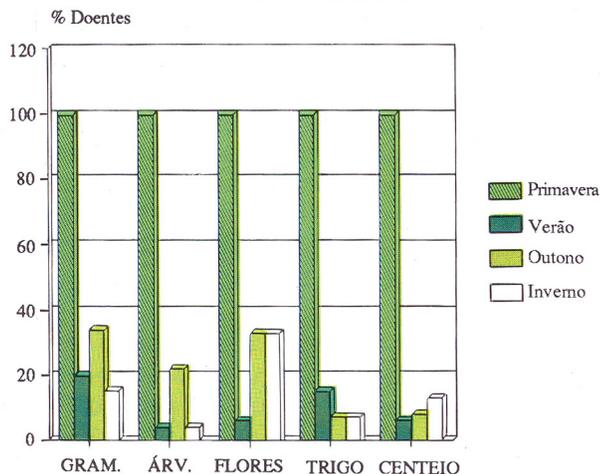
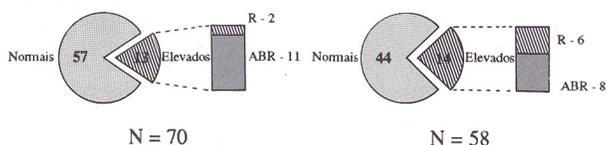


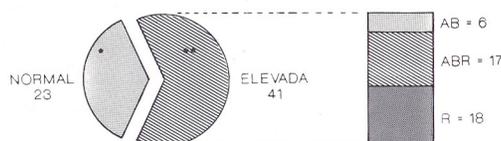
Fig. 4

EOSINOFILOS SISTÉMICOS E EOSINOFILOS NASAIS



R - Rinite
ABR - Asma + Rinite
Fig. 5

IGE TOTAL Nº 64



* Idade Média = 30
** Idade Média = 24
 $p < 0.05$
AB - Asma Brônquica
ABR - Asma + Rinite
R = 30

Fig. 6

que apresentavam valores de IgE total dentro da normalidade tinham idades significativamente superiores aos dos doentes que possuíam valores elevados de IgE Total ($p < 0.05$) (Fig. 6).

Nos doentes em que foi pedido doseamento de IgE específica houve concordância entre os níveis de IgE específica (RAST) e a intensidade das PSC.

A Hiperreactividade Brônquica foi efectuada em 34 doentes (49%) ocorrendo em todos os asmáticos e em 40% dos riníticos.

DISCUSSÃO

Não ignorando as limitações inerentes ao nosso estudo, pelo facto de se tratar de uma análise retrospectiva, parece-nos importante salientar algumas questões.

Houve um grupo muito numeroso de doentes (409), em relação aos quais se levantaram dúvidas quanto ao diagnóstico de Polinose, apesar de terem clínica estacional e P.S.C. positivas para um ou mais pólenes. Estes doentes constituíram uma elevada percentagem (42%) dos doentes com comprovada alergia respiratória que frequentavam a consulta.

Admitimos que as incertezas diagnósticas sentidas sejam consequência da existência de polissensibilização com outros alergenos para além dos polínicos. Neste grupo de doentes com clínica perene, era difícil atribuir, na maioria das vezes, o agravamento estacional à alergia polínica, dado que também evidenciavam positividade cutânea para outros alergenos, como por exemplo os ácaros e as faneras de animais. Nestas circunstâncias, consideramos de extrema importância, a necessidade de estabelecer uma correspondência entre a monitorização diária dos sintomas e as contagens polínicas contínuas da região onde o doente habita ou dispense a maior parte do tempo.

As contagens polínicas contínuas, são um método de avaliação aeropalinológica já existente na maioria das capitais Europeias (4,5,8). No nosso País, apenas dispomos de pesquisas sobre a incidência polínica atmosférica na região de Coimbra, inicialmente pelo método gravimétrico e desde 1981 pelo volumétrico (9). No que diz respeito à área de Lisboa, estes métodos ainda não se encontram implementados. Apenas dispomos do valioso estudo de Pinto da Silva que caracterizou o mapa de incidência aeropalinológica da zona de Lisboa há alguns anos atrás, desconhecendo-se a realidade actual (10).

Consideramos a monitorização dos pólenes atmosféricos de bastante interesse em Alergologia, uma vez que permite a correlação cronológica entre a concentração polínica atmosférica e os sintomas. Possibilita, desta forma, a colocação com segurança de um diagnóstico de Polinose em casos de polissensibilização com alergenos perenes. Adicionalmente facilita o controlo da eficácia da terapêutica instituída (5).

A distribuição por idades e sexo da nossa população não diferiu da habitualmente descrita. O facto da idade mínima ser de 12 anos é consequência da não admissibilidade nesta consulta de crianças com idade inferior à referida.

O predomínio do 1º semestre como época de nascimento destes doentes, está de acordo com alguns trabalhos da literatura que notificam uma elevada taxa de nascimentos entre Janeiro e Maio em doentes com P.S.C. positivas para pólenes (11,12). As teorias interpretativas deste facto, consideram o contacto precoce dum sistema imunológico ainda imaturo com a 1ª estação polínica, (na vida da

criança), como um factor contributivo para o desenvolvimento da atopia.

A análise da proveniência dos nossos doentes foi um reflexo da área de assistência no nosso Hospital. Por outro lado, esteve de acordo com o pressuposto de que os pólenes anemófilos, sendo aeroalergenos transportados pelo vento, chegam a percorrer enormes distâncias, induzindo sintomatologia em indivíduos muito afastados da fonte polínica. Desta forma, torna-se indiferente viver na cidade ou no campo, dependendo a sintomatologia dos níveis de concentração polínica na atmosfera da área onde o indivíduo dispense a maior parte do tempo, assim como das variáveis meteorológicas (3).

O facto das Gramíneas serem os pólenes mais responsabilizados pela positividade das P.S.C., relaciona-se com a profunda alteração florística de todo o Continente Europeu, face à acção do Homem. De facto, toda a Europa, tendo sido amplamente florestada, encontra-se no momento actual drasticamente desflorestada, com grandes áreas cultivadas por cereais e amplas pradarias com forte predomínio de gramíneas, como os referidos cereais, o trevo e a luzerna. De forma adicional, as "chuvas ácidas" têm contribuído mais recentemente para a desertificação da Europa Central e do Norte (9,13).

A análise da periodicidade das queixas, evidenciando uma tendência bimodal da sintomatologia, poderá corresponder à existência de duas épocas polínicas para a maioria dos pólenes por nós testados. Estes pressupostos só poderão ser validados quando dispusermos das já referidas contagens polínicas contínuas.

Quanto às formas clínicas por nós encontradas, a Rinite foi de longe a mais prevalente (84%) como é habitualmente referido na literatura (2). No entanto, a Asma Brônquica apresentou uma prevalência (63%) superior à habitualmente descrita (2). Pensamos que este achado poderá ser decorrente de enviezamento da nossa amostra, uma vez que a nossa análise incide sobre uma consulta de alergologia com vertente respiratória.

A eosinofilia sistémica, ocorrendo numa baixa percentagem de doentes, confirma o conceito de não se tratar de um bom marcador da doença atópica (14). De forma análoga, a eosinofilia nasal ocorreu numa pequena fracção de doentes com Rinite, revelando-se igualmente um fraco marcador na rinite atópica polínica (15).

O facto de muitos doentes apresentarem valores de IgE total dentro da normalidade, está de acordo com a ideia de que os doseamentos de IgE total são de pouco contributo prático para o estudo da doença alérgica, ao contrário do que acontece com as IgE específicas (16).

O achado de que os doentes com IgE total dentro da normalidade tinham idades significativamente superiores às dos doentes com IgE elevada, não difere das flutuações etárias descritas na literatura (17).

A concordância entre a IgE específica (RAST) e as P.S.C., privilegia qualquer um destes testes, no diagnós-

tico de Polinose, quando associados a uma história clínica favorável.

CONCLUSÕES

Do exposto, somos levados a concluir que as Polinoses puras constituíram uma pequena percentagem (7%) dos doentes com alergia respiratória comprovada. Contudo, num elevado número de doentes colocaram-se dúvidas diagnósticas por existir polissensibilização, e sobre um quadro de queixas perenes se enxertar outro de agravação estacional. Nestes, as contagens polínicas diárias teriam sido de ajuda valiosa, uma vez que tornavam possível a correlação cronológica entre a concentração polínica atmosférica e a gravidade da sintomatologia do doente. Para que isto venha a ser possível, preconizamos também a utilização de métodos objectivos de valorização da expressão da doença alérgica, como a realização de um cartão diário de sintomas.

A distribuição bimodal das queixas sugere-nos a possibilidade da existência de duas épocas polínicas na área de Lisboa, o que mais uma vez só poderá ser comprovado mediante contagens aeroplínológicas contínuas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bousquet J, Cosser P, Guerin B, Michel FB: Allergy in the mediterranean area. Pollens counts and pollinosis of Montpellier. *Clin Allergy* 14: 294-58, 1984.

2. Ferreira NG, Palma-Carlos AG: Polinoses. *Manual de Imuno-Alergologia*. 2º Fascículo 106-10, 1985.

3. Reques F Gozalo: Aeroalergenes. *Alergologia*. Luzan 5, Sa Ediciones 110-32, 1985.

4. Bousquet J: Allergy Respiratoire. *Encyclopedie Medico-Chirurgical*. Paris 6000 S15 1-15, 1986.

5. Eva Rung-Week: Pollen allergy and atmospheric pollution: appropriate monitoring technology and clinical significance. *Allergologie*, Jahrgang 12, September 1989, 59-62.

6. Durieux P: Pollution et maladies respiratoires. *Encyclopedie Medico-Chirurgical*. Paris 6020 A10, 1989.

7. Group Cooperative Paarc: Pollution atmosferique et affections respiratoires chroniques ou á repetition. *Bul Eur Phisiop Resp* 18, 101-16, 1982.

8. Goldberg C, Buch H, Moseholm L, Weeke R: Airborne pollen records in Denmark 1977-1986. *Grane* 207-17, 1988.

9. Chieira C e Col: *Via Pneumológica* 1: 51-7, 1988.

10. Pinto da Silva QG: Análise Polínica no ar do Porto. *O Médico*. Separata 665, 1964.

11. Fawzi Sulioman, Rogan Trivedi, T Shull Lemine, Robert G Towley: The risk of allergy in asthma. *Immunology and Allergy Clinics of North Americ* V7 Aug 235-52, 1987.

12. Hagy FW, Settupane GA: Allergic rhinitis among the college students. *J Allergy Clin Immunol* 58:330, 1976.

13. Gervais P: *Atlas Pratique de Ecologie medicale appliquee a l'allergologie* 20-25.

14. Gilbert E Rodriguez, Maynard CR: Clinical diagnosis of allergic disease, Present and future directions. *Immunology and Allergy Clinics of North America* Aug 205-17, 1987.

15. John WG: Allergic and non allergic Rhinitis. Currente concepts and treatment. *Immunology and Allergy Clinics of North Americ* Aug 221-33, 1987.

16. Stark JE: Clinical features and Investigation of asthma 619-44. *Respiratory Medicine Bailliere Tindal*, 1990.

17. Duchateau J: Exploration in vitro des Maladies allergiques. *Allergologie Clinique*. Laboratoires Bencard 149-54, 1985.

Regulamento do Prémio

«Dôme / H.S.»

1. A Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, SPAIC, atribui, de 2 em 2 anos, o Prémio DÔME no valor de 400.000\$00 oferecido por DOME LABORATOIRES. O valor dos prémios pode ser alterado segundo acordo entre a SPAIC e a DÔME.
2. A sua instituição tem como finalidade premiar trabalhos de investigação no âmbito da Alergologia e Imunologia Clínica que não tenham sido previamente publicados na íntegra ou submetidos à apreciação de qualquer júri.
3. Podem concorrer quaisquer sócios da SPAIC, isoladamente ou em colaboração.
 - 3.1. No caso de se tratar de trabalhos de colaboração, é suficiente que seja sócio um dos co-autores.
4. Os trabalhos devem ser entregues à Direcção da SPAIC, até 15 de Dezembro de cada ano, em 4 exemplares dactilografados a dois espaços.
5. O júri do Prémio é formado por três sócios efectivos da Sociedade, para tal designados pela Direcção.
 - 5.1. Os membros do júri não podem candidatar-se ao Prémio.
 - 5.2. Os candidatos não podem ser escolhidos para o júri.
 - 5.3. A deliberação do júri, unânime ou por maioria, deve ser lavrada em acta pelo seu membro mais novo, assinada por todos e enviada até ao dia 15 de Janeiro do ano seguinte, à Direcção da SPAIC.
 - 5.4. Não há recurso das decisões do júri.
 - 5.5. A Direcção da SPAIC promoverá a publicação no seu órgão oficial dos trabalhos publicados.
6. O Prémio será entregue em sessão, previamente anunciada, da SPAIC.
7. No caso da não atribuição do Prémio pelo júri, competirá à Direcção da SPAIC decidir sobre o destino da respectiva importância.
8. A Direcção da SPAIC resolverá todos os casos omissos.

PARA INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES CONTACTAR CONFAR

Av. 5 de Outubro, 142 - 1000 LISBOA

Rua João Pedro Ribeiro, 679 - 4000 PORTO

A Criança Asmática e a Comunidade: Uma Questão a Aprofundar

J. ROSADO PINTO * - Lisboa- Portugal

I. INTRODUÇÃO

A asma brônquica pelas suas características envolve não só o próprio doente como a comunidade que o integra. Esta situação é particularmente sentida na criança, não só porque é até aos 10 anos que se inicia na maior parte das vezes, mas sobretudo pelas características próprias da população infantil.

Embora ainda não haja estudos epidemiológicos em Portugal, pensa-se que mais de 5% das crianças em idade escolar sofre de asma. Na realidade, a doença ocorre em todo o mundo, estando entre as mais atingidas as populações do sul da Europa devido seguramente a factores climáticos e ambientais. A sua morbilidade e mortalidade estão a aumentar atribuindo-se este facto em parte a diagnóstico e tratamento sub-avaliados, pelo que se impõe um esforço principalmente da parte dos médicos para um melhor conhecimento.

II. IMPORTÂNCIA DA IDADE PEDIÁTRICA

Estudos efectuados mostram que a doença se inicia mais frequentemente até aos 10 anos e que os primeiros sintomas aparecem geralmente cedo como tivemos oportunidade de confirmar numa revisão de 1.070 crianças asmáticas da Consulta de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia, em que 4% tiveram manifestações antes do 1º ano de vida.

Em 1984 num levantamento dos internamentos pelo Serviço de Urgência do Hospital Dona Estefânia (7.019) 28,65% eram de patologia respiratória e destes 45,3% foram por asma.

Mais recentemente outro estudo que envolveu os doentes que frequentaram o mesmo Serviço de Urgência entre Junho de 1989 e Maio de 1990 (89.831), 7% do total (6.439) eram asmáticos em que predominavam crianças de idade igual ou inferior a 3 anos (42,5%). Deste total apenas 4,4% necessitaram de internamento de curta duração e 3,9% foram internados nas enfermarias (6% do total dos internamentos), o que põe em evidência neste grupo etário a diferença evidente entre a frequência com que se manifesta e a gravidade das situações apresentadas.

III. FACTORES DESENCADEANTES

Algumas crianças nascem com predisposição genética para desencadear asma, outras não. Factores ambientais como os alérgicos e as infecções virais são grandemente responsáveis pela indução da hiperreactividade brônquica que está na génese da asma. Outros mecanismos como o exercício, a intolerância, o refluxo gastro esofágico ou os factores psicológicos podem ser também responsáveis pela persistência dos sintomas apresentando-se frequentemente interligados. Se a tudo isto acrescentarmos os factores climáticos, a poluição ambiental de nossas casas, das zonas urbanas onde habitamos, é fácil concluir que se trata de uma doença que interfere na comunidade e para a qual todos devemos colaborar.

IV. ASPECTOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS

Também neste capítulo a interligação médico, doente e família é relevante dado que as atitudes preventivas e terapêuticas devem ser do conhecimento de todos. Uma intervenção medicamentosa atempada em casa ou na escola podem impedir o agravamento da situação clínica. Podem-se considerar três fases de intervenção terapêutica na situação aguda: 1) evitar o hospital tendo terapêutica rapidamente à disposição; 2) evitar o internamento com condições de atendimento de urgência com meios eficazes para resolver a maioria das situações clínicas e aonde a presença de um nebulizador é imprescindível; 3) necessitando internamento hospitalar aonde devem existir todas as condições para receber uma situação grave que pode chegar à insuficiência respiratória aguda.

A utilização de meios diagnósticos radiológicos, laboratoriais especializados ou de exploração funiconal respiratória deve ser feita criteriosamente de preferência em colaboração com o especialista dados os elevados custos que acarreta. A medicação preventiva do ketotifen ao cromoglicato dissódico e corticoides tópicos, passando à medicação em situações agudas com β_2 simpaticomiméticos, teofilinas e corticoides tópicos ou sistémicos deve ser prontamente utilizada sempre que necessário em esquemas terapêuticos bem percebidos pelo doente evitando sempre que possível o agravamento clínico. A prescrição e o controle da imunoterapia específica deve ser de

* Chefe de Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

exclusiva responsabilidade do especialista dada a importância da relação eficácia-riscos potenciais que pode trazer.

A necessidade sobretudo na criança mais pequena de cinesioterapia respiratória deve ser estimulada e controlada a sua eficácia pelo médico, que deve estar ainda desperto para a necessidade de intervenção do psicólogo ou do pedopsiquiatra em situações em que a relação entre a família e a criança doente se torna difícil e necessita de uma orientação suplementar especializada.

V. O PRESENTE E O FUTURO DA CRIANÇA ASMÁTICA

Embora não haja um perfil psicológico definido na criança asmática é inevitável que ela sofra de interferências psicológicas várias. A emoção, a cólera ou a ansiedade podem favorecer as crises ou serem as suas consequências. Encontramos crianças ansiosas, as que recusam ser doentes, outras que estão dependentes da terapêutica ou ainda as que exploram a doença até à extrema agressividade. Experiências várias com hospitais, médicos, paramédicos, familiares, professores, amigos, levam a comportamentos por vezes desadaptados da comunidade aonde estão integrados.

Elemento importante desta realidade é a escola. Num inquérito efectuado a 142 professores do 1º ciclo do ensino básico, avaliando os seus conhecimentos sobre asma, e embora 42% dos professores tivessem crianças asmáticas nas suas turmas e 56% considerassem importante a toma de medicamentos durante o horário escolar sempre que necessário, apenas 5 declararam ter conhecimentos suficientes sobre a doença. Se juntarmos a estes importantes dados de informação o facto de não haver medidas efectivas de protecção para estas crianças tais como: **a)** evitar que a escola esteja longe da residência; **b)** proibição de animais nas suas instalações; **c)** interdição de tabagismo de professores e alunos nos espaços comuns; **d)** salas de aula climatizadas em que não haja variações bruscas de temperatura e humidade ou acumulação excessiva de pó por falta de limpeza, estas crianças, algumas das quais sujeitas ao absentismo pela sua doença, estão em inferioridade em relação a outras no que respeita a aquisição de conhecimentos.

Outra situação por vezes difícil é a que se estabelece com a implementação do desporto nas escolas. Defen-

demo a integração total da criança em todas as actividades desportivas particularmente de grupo ou a natação em piscina de água aquecida durante todo o ano, mas devemos estar atentos aos efeitos mais asmogénicos dos desportos de "endurance" tais como a corrida de fundo, o cross ou o jogging, tão frequentemente utilizados.

Finalmente e desde bem cedo o asmático deve ter uma orientação profissional adequada e evitar certas profissões tais como veterinário, cabeleireiro, padeiro, soldador, agricultor, actividades ligadas a indústrias químicas, alimentares e tantas outras que não permitirão a eficácia desejada nos tratamentos instituídos e que levarão a um agravamento da própria doença.

VI. CONCLUSÃO

Procurou-se ao longo deste texto alertar os médicos para encararem a doença asmática como doença comunitária, de índole social, com custos directos e indirectos elevados em que o doente é envolvido por um ambiente circundante que irá condicionar o seu comportamento presente e futuro. A necessidade de uma educação específica de pais e crianças deve ser uma constante do médico assistente. A este cabe pois a maior responsabilidade, pois só ele com os seus conhecimentos e orientações poderá ajudar estas crianças sujeitas tantas vezes a exames de avaliação repetidos, tratamentos prolongados por vezes sem resultados visíveis, a estarem bem integradas na sociedade onde vivem.

BIBLIOGRAFIA

1. **Fialho J, Póvoa V, Rosado Pinto J:** Asma brônquica. Análise dos internamentos efectuados no Serviço de Urgência do H. D. Estefânia em 1984. *Cad Im Alerg Ped* 1986, 1, 1, 19-24.
2. **Morais Almeida M, Bastos G, Santa Marta C, Abreu Nogueira J, Rosado Pinto J:** Asma brônquica na urgência. Manipulação de dados e orientação de atitudes. Reunião anual da S.P.A.I.C., Póvoa de Varzim, 1990.
3. **Rosado Pinto J:** A asma e a escolaridade. *Cad Im Alerg Ped* 1991, 6,3, 21-24.
4. **Rosado Pinto J, Lemos M, Oliveria Santos J:** Bronquites asmáticas e bronquiolites. Prognóstico a longo tempo. *O Médico* 1986, 37, 114, 131-132.
5. **Paupé J:** Scolarité de l'enfant allergique, in *Allergologie Pédiatrique*, pag 502-504, Ed Flammarion, Paris 1988.
6. **Vialatte J:** Psychologie de l'enfant allergique, in *Allergologie Pédiatrique*, pag 487-489, Ed Flammarion, Paris 1988.

Uma Forma Grave de *Larva migrans* Visceral por *Toxocara canis*

FRANCISCO BIANCHI DE AGUIAR * - HELENA FALCÃO ** -
LUÍSA GUEDES VAZ *** - ALVARO DE AGUIAR **** - Porto - Portugal

INTRODUÇÃO

Entre as infecções por helmintas pouco usuais, o síndrome da Larva Migrante Visceral (LMV) pelo ascarídeo *Toxocara canis* ocupa um lugar de primordial importância.

Em certas situações, o hospedeiro humano ao permitir a normal evolução do ciclo biológico de um parasita, parece tolerar a sua presença, estabelecendo-se uma normal relação parasita-hospedeiro. É o caso da infecção por outro ascarídeo, o *Ascaris lumbricoides*, que ao conseguir completar o seu ciclo entero-hepato-pneumo-tráqueo-entérico no homem, é por este bem tolerado (1-3).

O *Toxocara canis* tem no seu hospedeiro habitual, os canídeos, um ciclo semelhante (4,5). Sendo incapaz, no homem, de completar o seu ciclo biológico, por não atravessar a parede alveolar, não estabelece uma normal relação parasita-hospedeiro dando origem a doença. Penetra na corrente sanguínea através dos capilares pulmonares, podendo através desta atingir virtualmente todos os órgãos (6,7). A larva adquire um comportamento errante, migratório, no organismo que invadiu, decorrendo daí a sua designação de "Larva Migrante Visceral". Embora a maioria dos casos de LMV decorram da infecção pelo *T. canis*, outros ascarídeos podem ser responsabilizados por esta antropozoonose, como é o caso do *Ascaris summ* (porco), do *Toxocara cati* (gato), do *Toxocara leonina* (cão e gato), e do *Trichuris vulpis* (6,10).

Os canídeos, particularmente o cão doméstico, são o principal reservatório do *T. canis* (7,11), atingindo uma prevalência de toxocaríase de 80% na maioria dos países tropicais, e de 15 a 20% na Europa (3,5). Em Portugal, nos trabalhos publicados de 1938 a 1981 (9,12-18) tem-se assistido a um progressivo aumento de prevalência, atingindo-se em 1981 um valor de 69,2% numa amostra de 783 cães (18). De entre estes, são os cachorros e as fêmeas adultas que representam o maior perigo para o homem

(7,11,19,20). Os primeiros por serem contaminados através da transmissão vertical e transmamária (21) apresentando uma elevada carga parasitária, tornando-se assim persistentes eliminadores de ovos; as segundas pelo facto de as larvas quiescentes por mecanismos de ordem hormonal se reactivarem contaminando os fetos, após, por mecanismos ainda não completamente compreendidos, terem deixado de completar o seu ciclo (19).

A infestação humana decorre da ingestão de ovos embrionados na 2ª fase larvar eliminados pelos cães, contaminando o solo (3). A transmissão ocorre assim pela via fecal-oral, através da contaminação da água e alimentos com ovos do parasita, pelos hábitos de geofagia e pica, e pelas mãos contaminadas após contactos com cães (22). São as crianças entre os 1 e 4 anos, pelos seus baixos índices de higiene, e pela sua predilecção pelos animais e contacto íntimo com estes, o grupo de maior risco (3,5,22,23).

As manifestações clínicas relacionam-se com os locais de migração das larvas, podendo assumir um largo espectro de gravidade, desde as formas assintomáticas, benignas e autolimitadas, que são as mais frequentes, até formas graves potencialmente letais (1,6,7,24). A hipereosinifilia absoluta e/ou relativa é um achado que em regra acompanha o síndrome (19,25).

Embora já em 1921, FUULEBORN postulasse que o homem podia ser um hospedeiro não habitual do *Toxocara canis*, o síndrome da LMV foi pela primeira vez descrita por Beaver e al em 1952 (19,26). Em Portugal, só após a segunda metade da década de 70, foram descritos os primeiros casos (25), e só de então para cá a verdadeira dimensão da doença começa a conhecer os seus contornos, embora permaneça seguramente ainda sub-diagnosticada (8,22,23,25,26,28).

CASO CLÍNICO

E.T.V.M., 9 meses, sexo masculino, caucasiano, natural e residente em Vila do Conde, internado pelo serviço de urgência por broncopneumonia e síndrome hipereosinofílica.

* Interno do Internato Complementar de Pediatria

** Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia

*** Assistente Hospitalar de Pediatria

**** Chefe de Clínica e Professor Auxiliar

Serviço de Pediatria - Hospital de S. João

Nasceu de parto eutócico, hospitalar, de termo, após 3ª gestação vigiada, sem intercorrências; antropometria ao nascer no percentil 50.

Alimentação e suplementos vitamínicos adequados para a idade. Calendário vacinal atualizado.

Sem antecedentes patológicos de relevo.

Contacto diário com cão e gato no domicílio.

Pais jovens saudáveis não consanguíneos. Dois irmãos de 7 e 3 anos, tendo este tido uma suboclusão por *Acaris lumbricoides* no 1º ano de vida.

Sem patologias familiares de relevo, nomeadamente sugestivas de atopia.

Condição sócio-económica e cultural muito deficiente.

Aparentemente saudável até dois dias do internamento, altura em que inicia hipertermia e dispneia pelo que recorre ao s.u., tendo alta após terapêutica sintomática. Por progressivo agravamento da situação clínica é de novo observado no s.u.

Ao exame objectivo o doente apresentava um razoável estado geral, ligeira palidez da pele e mucosas, adejo nasal, tiragem supra-esternal e intercostal inferior. Temperatura rectal 38.2°C.

O peso estava no canal percentil 25-50, a estatura no p5, e o perímetro cefálico no canal percentil 25-50. A auscultação pulmonar apresentava um tempo expiratório prolongado, crepitações e sibilos dispersos bilateralmente em ambos os campos pulmonares. O abdomen era globoso, mole e depressível, com hepatomegalia não dolorosa 3 cm rcdxlmc; baço impalpável. Restante exame irrelevante.

Os exames realizados no s.u. (radiografia pulmonar e hemograma completo) revelaram a presença de um infiltrado difuso bilateral e de uma marcada leucocitose e hipereosinofilia. Foi então internado sendo medicado com antibiótico e broncodilatadores com rápida regressão sintomática.

Os exames complementares revelaram:

- Anemia ligeira (10.9 mg/dl) microcítica hipocrômica.
- Leucocitose (50.6x10⁹/l), hipereosinofilia (neut - 6%, eos - 62%, bas - 1%, ling - 30%, mon - 3%).
- Estudo da função hepática, renal e urina tipo II normais.
- Aumento das imunoglobulinas (IgG - 747 mg/dl; IgE - 393 mg/dl).
- Provas tuberculínicas negativas.
- Ovos de *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura* nas fezes.

Foram pedidos exames serológicos para o Instituto Ricardo Jorge, para Fasciolíase, Hidatidose, *Toxocara canis* e *catis*.

Ao 9º dia de internamento teve alta orientado para a consulta externa, aguardando os resultados analíticos pedidos, após ter realizado desparasitação com anti-helmíntico.

Seis dias depois, e perante uma situação de grave dificuldade respiratória, foi de novo internado, com difícil resposta à terapêutica broncodilatadora instituída. Mantiha um infiltrado difuso bilateral e leucocitose com marcada eosinofilia.

Ao 2º dia do internamento foram conhecidos os resultados do estado analítico, sendo positiva para a Larva Migrans Visceral (*toxocara canis*) pelo método ELISA.

O doente realizou terapêutica com Mebendazol durante 10 dias, na dose de 300 mg/dia, per os, dividida em 3 tomas diárias.

Reavaliada periodicamente na consulta externa, a criança manteve-se assintomática com progressiva normalização da taxa de eosinófilos.

O exame oftalmológico revelou-se sempre normal.

COMENTÁRIOS

As infecções parasitárias são das principais situações causadoras de eosinofilia periférica, e destas, é a Larva Migrante Visceral a que maiores valores atinge (14,29). Também as situações alérgicas são causa muito frequente de eosinofilia, para além de outras mais raras, como alguns processos neoplásicos, nomeadamente a doença de Hodgkin e a leucemia eosinofílica, as doenças do colagénio, algumas imunodeficiências, como o síndrome de Wiskott Aldrich e o síndrome de hiper IgE, os efeitos de algumas drogas, e o síndrome hipereosinofílico idiopático (13,14,29,30).

No caso que apresentamos, a muito precária condição sócio-económica e cultural, os antecedentes familiares de infestação parasitária maciça num irmão mais velho, e o contacto diário e permanente com um cão (que mais tarde soubemos dormir frequentemente com a criança), em conjunto com o valor inicial de eosinofilia, sugeriram-nos o diagnóstico, apesar de se tratar de um lactente.

O polimorfismo dos quadros clínicos, já evidenciado na literatura nacional (28) e estrangeira, assumiu neste caso aspectos ainda que não excepcionais, de grande gravidade, pondo em risco a vida do doente.

Do ponto de vista laboratorial, mais uma vez, ainda que não obrigatoriamente, a hipereosinofilia assumiu aspecto de particular importância, associada a anemia, leucocitose e hipergamaglobulinemia.

Ainda que os critérios de diagnóstico incluam habitualmente a presença de leucocitose superior a 10x10⁹, títulos de isohemaglutininas Anti-A > a 1: 400 e/ou Anti-B > a 1: 200, hepatomegalia e hipergamaglobulinemia (21,31), são as reacções serológicas os elementos de maior valia (32). No nosso caso o diagnóstico foi confirmado pela serologia por método ELISA, realizado no Instituto Ricardo Jorge.

Embora seja habitual a resolução da doença, dependendo da localização da larva, a evolução pode ser incapacitante ou até fatal, como nos casos de atingimento

ocular (granuloma retiniano) (24), do S.N.C., e do miocárdio (11,21). Por tudo isto, contrariando a opinião de alguns autores, estas situações devem ser sempre tratadas. Clássicamente os anti-helmínticos mais utilizados são a Dietilcarbamazepina, e o Tiabendazol (6), embora trabalhos recentes revelem bons resultados com o Mebendazol (33), que foi a droga por nós utilizada, e ainda mais recentemente, com o Flubendazol (34).

BIBLIOGRAFIA

1. **Bird J, Wright FJ**: Tropical Diseases and Helminthic Infection, in: Macleod J, Ed *Davison's Principles and Practice in Medicine*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1974.
2. **Crompton DWT**: Entry into the host and site selection, in: Kennedy CR, Ed *Ecological Aspects of Parasitology*. North Holland Publishing Company. Amsterdam, 1976.
3. **Gentilini M, Pinon JM, Nosny Y, Shubalina**: Parasitoses à nematodos: le pulmon éosinophile. *Rev Franc Mal Resp* 3: 429-442, 1975.
4. **Parsons JC**: Ascariid infections of cats and dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 17 (6): 1307-39, 1987.
5. **Vieira RA**: Toxocara Canis: sua importância em Saúde Pública. *Rev Port Doenças Infec* 1 (3): 233-248, 1978.
6. **David de Moraes JA**: Larva migrante visceral. Epidemiologia e clínica. *Rev Port Doenças Infec* 12 (1): 29-46, 1989.
7. **Schantz PM, Glickman LT**: Toxocaral Visceral Larva Migrans. *New Engl J Med* 298 (8): 436-39, 1978.
8. **Araújo MF, Costa MF, Sousa L**: Síndrome de larva migrans visceral por Toxocara canis. A propósito de uma observação clínica. *Rev Port Doenças Infec* 10 (3): 171-175, 1987.
9. **Leitão JS, Cruz e Silva JA**: Acerca de quatro antropozoonoses parasitárias em Portugal Metropolitano: Leishmaniose canina, Toxoplasmose canina. Equinococose (Echinococcus granulados) e Larvas migratórias viscerais (Toxocara spp). *Anais Esc Sup Med Vet* 12: 7-37, 1972.
10. **Masuda Y, Kishimoto T, Ito H, Tsuji M**: Visceral larva migrans caused by *Trichuris vulpis* presenting as a pulmonary mass. *Thorax* 42 (12): 990-1, 1987.
11. **Jörg ME** - Toxocaríase, *Annales Nestlé* 80 81: 129-130, 1981.
12. **Ferreira FC, Coito AF, Coito FF**: Acerca do grau de infestação helmíntica dos cães de Lisboa. *Soc Port Biol (1ª Reunião Biológica Portuguesa. Actas, Relatórios e Comunicações)*: 289-294, 1945.
13. **Fraga de Azevedo J, Neves VM, Palmeiro JM**: As Helminthiasis dos cães de Lisboa. Relação entre a sua infecção pelo *Echinococcus granulados* e o quisto hidático humano e dos animais. *Boletim Pecuário* 31 (2): 125-145, 1963.
14. **Meira M, Girão A, Coito M**: Acerca do grau de infestação dos cães de Lisboa. *Reunião Biológica Portuguesa (Acta Realiária)*. 289, 1945.
15. **Rego AA**: Contaminação do solo dos parques e praças de Lisboa por ovos de *Toxocara canis* e outros helmintas. *An Esc Sup Med Vet* 22: 152-162, 1980.
16. **Tavares L, Vieira RA**: Estudo da poluição do solo da área urbana de Almada por ovos de *Toxocara canis*. *Rev Port Doenças Infec* 7 (3): 169-173, 1984.
17. **Tropa EA, Rego F**: Pesquisas parasitológicas em cães da cidade do Porto. *Rep Trab LCPV* 4: 135-1434, 1938.
18. **Vieira RA**: Parasitismo intestinal em cães de 5 áreas rurais dos arredores de Lisboa. *Rev Port Doenças Infec* 4 (4): 257-273, 1981.
19. **Beaver P, Snyder H, Carrera G, Dent J, Lafferty J**: Cronich eosinophilia due to visceral larva migrans. Report of three cases. *Pediatrics* 9: 7-19, 1952.
20. **Dias JTS**: Sobre a importância das parasitoses dos canis familiares em Saúde Pública Veterinária. *Rev Cien Vet* 48 (série B): 145-170, 1971.
21. **Soulsby JI**: Toxocaríase. *Brit Vet J* 6 (139): 471-475, 1983.
22. **Rompert PC**: Sobre a frequência da "Larva migrante visceral" em Portugal. *Rev Port Doenças Infec* 7 (3): 137-141, 1984.
23. **Carmo GM, Paiva J, Carmona M**: Hipereosinofilia por *Toxocara canis*. *Rev Port Doenças Infec* 1 (3): 249-252, 1978.
24. **Khalid F, Zaidi T, Khiri S, Matri L, Bennaceur B**: Toxocarose oculaire. A propos d'un cas. *Ann Pediatr (Paris)* 37 (3): 185-8, 1990.
25. **Gonzaga JN** : Um caso de dispneia e eosinofilia periférica. *Pneumologia* 7 (3): 96-102, 1976.
26. **David de Moraes JA**: Larva Migrante Visceral. A propósito do primeiro caso diagnosticado no Alto Alentejo. *Rev Port Doenças Infec* 7 (3): 143-152, 1984.
27. **Martins J, Rompert P**: *Toxocara canis*. Caso clínico e revisão prática. *Jorn Soc Cienc Med Lisboa* 142 (4): 263-268, 1978.
28. **Simões C, Rodrigues G, Santos I, Pinheiro M, Dias PG, Rodrigues L**: Larva migrans visceral por "*Toxocara canis*". A propósito de dois casos. *Rev Port Ped* 12: 133-138, 1978.
29. **Alfaham MA, Ferguson SD, Shira B, Davies J**: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch Dis Child* 62: 601-613, 1987.
30. **Payarols JP, Papi AG, Roure AT, Cabrera AL**: Síndrome eosinofílico idiopático en un niño de seis años. *An Esp Pediatr* 33: 69-70, 1990.
31. **Fanning M, et al**: Visceral Larva Migrans (Toxocaríase). *Toronto CMA Journal* 124: 21-26, 1991.
32. **Rompert PC**: Larva Migrante Visceral. Diagnóstico imunológico. *Jorn Cienc Med Lisboa* 140 (8-9): 585-596, 1976.
33. **David de Moraes JA**: Experiência clínica com uma nova terapêutica. O Mebendazol. *Rev Port Doenças Infec* 7 (3): 153-165, 1976.
34. **Lelong M, Wattré P, Vaudour G, Bras C, Bouvier C, Drain CP**: Quels problemes actuellement les toxocaroses de l'enfant? (a propos de 6 observations cliniques). *Allerg Immunol (Paris)* 18 (9): 23-27, 1986.