SOCIEDADE PORTUGUESA DE ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

DIRECÇÃO

Presidente
Drª Marianela Vaz

Vice-Presidentes
Prof. Dr. J. Fleming Torrinha
Drª Maria Helena Clode
Dr. Celso Chieira

Secretário-Geral
Prof. Dr. Mário Queirós

Secretário-Geral Adjunto
Drª Maria da Graça Castel-Branco

Tesoureiro
Drª 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
Drª Maria João Gomes

REVISTA PORTUGUESA DE IMUNOALERGOLOGIA, VOL. 1 N.º 1 - REFLEXÕES

Uma palavra de agradecimento a todos os colegas que manifestaram o seu entusiasmo pelo primeiro número desta Revista que inicia com algumas dificuldades o seu caminho na vida científica portuguesa. A compreensão revelada perante alguns aspectos de natureza científica e gráfica menos conseguidos, constitui um incentivo para todos os que colaboraram. Tentaremos fazer mais e melhor.

Neste segundo número todos os artigos originais foram sujeitos à apreciação de dois membros do Conselho Científico ("referees") e assim continuará a ser. À Redacção vão chegando artigos, alguns dos quais ficam a aguardar publicação nos próximos números. É nossa preocupação seleccionar para cada número trabalhos de vários centros do País de modo que a Revista seja sempre o reflexo da produção científica nacional. Apenas a ausência de material justificará que cada número traga mais do que um trabalho de cada grupo, o que acontece neste número. Não nos agrada esta situação! Aos assistentes de redacção compete estimular os colegas, muitas vezes com trabalhos interessantes na gaveta, cuja escrita a rotina diária pesada remete para um futuro que às vezes não chega. Escrever é prioritário, só assim a crítica é possível e o progresso passa por aí!

Este número da Revista não inclui "Artigo de Revisão", secção que consideramos nobre, já que o seu conteúdo, para além da reflexão sobre a literatura internacional àcerca de determinado tema, deverá incluir a experiência pessoal do autor. Penitenciamo-nos por isso, já que a sua solicitação, junto de nomes conceituados da nossa área, não foi feita atempadamente.

A secção "Correspondência" ainda não fez a sua estreia. Façam-nos chegar as vossas críticas, as vossas sugestões, comentem os artigos publicados, ácida ou docemente. É muito compensador para os autores saberem que mereceram a atenção especial de alguém.

Uma chamada de atenção para as "Normas de Publicação": a alínea "referências bibliográficas" sofre alterações de acordo com critérios internacionais que passarão a vigorar nos próximos números.

M. GRAÇA CASTEL-BRANCO
(Coordenadora de Redacção)

O Eosinófilo na Suspeita de Patologia Pulmonar Intersticial.

Contributo da lavagem broncoalveolar na sua caracterização

L. DELGADO[1-3] - J. C. WINCK[4] - J. TORRES DA COSTA[3] - L. GOES PINHEIRO[2] - J. MOURA E SÁ[4] - J. A. FLEMING TORRINHA[1] - *Porto - Portugal*

RESUMO

De 235 lavagens broncoalveolares (LBA) realizadas por suspeita de patologia pulmonar intersticial os autores reveêm os 17 casos (7,2%) com eosinofilia da LBA (variação 4,2 a 86,9%). A fibrose pulmonar idiopática foi a patologia mais frequente (7/17) e os dois casos de Síndrome Pulmonar Eosinofílico apresentaram as eosinofilias mais significativas (76,2% e 86,9%). No subgrupo de doentes com patologia pulmonar intersticial encontramos uma correlação directa, significativa, entre o tempo de evolução e a deterioração funcional (CVF r-0,65; VEMS r-0,69; DLCO r-0,52) e entre o número relativo de eosinófilos na LBA e a hipoxemia em repouso (r-0,60). Estes dados sugerem a participação do eosinófilo na patogenia de algumas doenças pulmonares intersticiais.

PALAVRAS CHAVE: eosinófilo, lavagem broncoalveolar, doenças pulmonares intersticiais, síndrome pulmonar eosinofílico.

SUMMARY

From 235 bronchoalveolar lavages (BAL) performed for suspected interstitial lung disease we found increased eosinophil counts (range 4,2% to 86,9%) in 17 cases (7,2%). Idiopathic pulmonary fibrosis was the most common cause of increased BAL eosinophils (7/17), and the highest counts were found in two pulmonary eosinophilic syndromes (76,2 and 86,9%). In patients with interstitial lung diseases the duration of disease was significantly correlated with lung function impairement (FVC r-0,65; VEMS r-0,69; DLCO r-0,52), and BAL eosinophil counts (%) with decreased resting arterial oxygen tension (r-0,60). We conclude that eosinophils may play a pathophysiologic role in some interstitial lung disease.

KEY WORDS: eosinophil, bronchoalveolar lavage, interstitial lung disease, pulmonary eosinophilic syndromes.

INTRODUÇÃO

O eosinófilo é uma célula inflamatória cuja actividade biológica está essencialmente dependente do seu conteúdo em mediadores específicos (1) - a proteina básica major (MBP), a proteina catiónica (ECP), a neurotoxina derivada do eosinófilo (EDN) e uma peroxidase (EPO) - todos eles potencialmente lesivos para o tecido pulmonar (2,3). Várias patologias se podem acompanhar de recrutamento pulmonar de eosinófilos, nomeadamente a asma brônquica (3,4), os Síndromes Pulmonares Eosinofílicos (2,5) e algumas doenças do interstício pulmonar (6-8).

A Lavagem Broncoalveolar (LBA) tem sido largamente usada na avaliação da infiltração inflamatória do interstício pulmonar onde, habitualmente, estas células não constituiem, em média, mais de 1% do total (8-11). No sentido de avaliar as causas e o significado diagnóstico da eosinofilia da LBA, foram revistos retrospectivamente 235 doentes estudados por suspeita de doença pulmonar intersticial e analisados os casos com valores de eosinófilos superiores ou iguais a 4%.

Nesta série a Fibrose Pulmonar Idiopática e os Síndromes Pulmonares Eosinofílicos foram as patologias que se associaram a eosinofilias mais significativas na lavagem broncoalveolar.

MATERIAL E MÉTODOS

De 235 LBA realizadas por suspeita de patologia pulmonar intersticial, foram estudados 17 doentes que apresentavam eosinofilia superior a 4%. Todos os doentes

1 - Serviço de Imunologia
2 - Cadeira de Pneumologia, Faculdade Medicina do Porto
3 - Unidade de Imuno-Alergologia, Serviço de Medicina 4, H. S. João, Porto
4 - Sector de Broncologia, Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

foram enviados ao Sector de Broncologia do Departamento de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia ou ao Laboratório de Endoscopia do Serviço de Pneumologia do Hospital de S. João, após realização de história clínica, exame físico, exploração funcional respiratória, telerradiografia pulmonar e exames complementares de diagnóstico relevantes. Aquando da realização da LBA nenhum doente estava sob efeito de terapêutica imunomoduladora.

Diagnósticos: Neste estudo, o diagnóstico de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) recaiu num quadro clínico caracterizado por um síndrome restrictivo, infiltrados intersticiais difusos e história clínica compatível, na ausência de risco ocupacional, com uma biópsia pulmonar demonstrando fibrose e/ou LBA traduzindo alveolite inflamatória. Se o quadro anterior estivesse associado a algum risco ocupacional era considerado, para efeitos de diagnóstico, como Fibrose Pulmonar Difusa, dada a impossibilidade de uma caracterização etiopatogénica mais precisa pelos dados disponíveis. Os diagnósticos de Sarcoidose, Pneumonite de Hipersensibilidade, Síndrome Pulmonar Eosinofílico e Asma foram baseados nos critérios habituais (12).

Lavagem Broncoalveolar: A LBA, bem como o seu processamento, foi realizada segundo as recomendações do European Society of Pneumology Task Group on BAL (11). Os exames broncofibroscópicos foram realizados com os doentes em jejum, com pré-medicação atropínica (0,5 mg IV) e após anestesia local com lidocaína a 2%. Todos receberam durante o exame, oxigénio por cateter nasal (2L/min.) e lidocaína a 2% por via endoscópica numa dose total sempre inferior a 400 mg. A LBA foi realizada a nível de um dos subsegmentos do lobo médio ou língula, utilizando 4X50 ml de soro fisiológico tamponado a 37°C, aspirando suavemente o líquido após cada instilação. O líquido recuperado foi mantido a 4°C e transportado de imediato ao laboratório. As 3 últimas amostras recuperadas foram misturadas e avaliada a celularidade total (câmara de Neubauer), viabilidade (exclusão do azul de tripano) e contagem diferencial em preparações de citocentrifuga (Wright-Giemsa).

RESULTADOS

Os dados da avaliação clínica dos doentes estão resumidos no **Quadro 1.** De acordo com os critérios

N.º Casos	Idade	Sexo	Tabagismo	Risco Ocupacional	Apresentação Clínica (tempo de evolução)	Rx Tórax	Espirometria (1)	DLCO %	PaO2	Lavagem Bronco-Alveolar (2)	Diagnóstico Final (3)
1	44	M	--	--	Dispneia (10 anos)	Pulmão "em favo"	R	30	51	N + E	FPI
2	40	M	20 UMA	--	Dispneia + Pieira (2 anos)	Reticulonodular	R	75	63	L + E	FPI
3	10	F	--	--	Dispneia + Tosse Seca (< 1 ano)	Reticulomicro nodular	R	75	78	L + N + E	FPI
4	44	F	--	--	Dispneia (2 anos)	Reticular (bases)	R	N. R.	67	L + N + E	FPI
5	72	F	--	--	Artrite Reumatóide (< 1 ano)	Reticular (bases)	N	39	54	N + E	FPI
6	68	M	--	--	Dispneia (20 anos)	Reticulomicro nodular	R	N. R.	N. R.	L + N + E	FPI
7	46	F	--	--	Dispneia (3 anos)	Reticular	R/0	69	80	L + N + E	FPI
8	49	M	20 UMA	--	Dispneia + Pieira (2 anos)	Sequelas TP, Reticulonodular	R	80	79	E	FPD
9	54	M	--	Pombos	Dispneia (5 anos)	Reticular	R	42	51	N + E	FPD
10	36	F	--	Cortiça	Dispneia + Tosse Seca (6 anos)	Pulmão "em favo"	R	46	71	N + E	FPD
11	55	M	40 UMA	Cimento	Dispneia + Pieira (4 meses)	Reticular	R	50	53	L + E	FPD
12	28	M	10 UMA	--	Dispneia (6 meses)	Sarcoidose Tipo II	N	48	86	L + E	Sarcoidose
13	33	M	--	Cortiça	Dispneia + Pieira (6 meses)	Normal	N	124	84	L + N + E	PH
14	37	M	--	Isocianatos	Dispneia + Hipertermia (1 ano)	Reticular	N	83	95	L + E	PH
15	37	M	--	Cortiça	Dispneia + Pieira (4 anos)	Reticular	N	98	90	L + E	Asma
16	60	F	--	--	Dispneia Progressiva pós clomipramina (1 semana)	Opacidades Difusas	R	43	65	E	SPE
17	15	M	--	--	Dispneia + Astenia Hipertermia (2 meses)	Consolidação	N	88	88	N + E	SPE Churg-Strauss

ABREVIATURAS: (1) R - Síndrome restrictivo: O - Síndrome Obstrutivo; N - Normal
(2) N - Alveolite Neutrofílica; E - Alveolite Eosinofílica; L - Alveolite Linfocítica
(3) FPI - Fibrose Pulmonar Idiopática; FPD - Fibrose Pulmonar Difusa; PH - Pneumonite de Hipersensibilidade; SPE - Síndrome Pulmonar Eosinofílico;
NR - Não Realizado; UMA - Unidades Maço/Ano

QUADRO I - *Dados Clínicos dos doentes estudados*

N.º Caso	Volume Recuperado (%)	Celularidade Total		Macrófagos Alveolares		Linfócitos		Neutrófilos		Eosinófilos	
		X 10^6	X 10^5 ml^{-1}	%	X 10^4 ml^{-1}	%	X 10^4 ml^{-1}	%	X 10^4 ml^{-1}	%	X 10^4 ml^{-1}
1	33,5	37,4	6,8	64,4	43,8	14,4	9,8	5,6	3,8	15,6	10,6
2	41,0	22,8	3,3	24,6	8,0	28,6	9,3	2,0	0,7	44,8	14,6
3	53,0	15,7	8,3	24,2	20,0	47,0	38,8	20,0	16,5	7,4	6,1
4	35,0	15,8	2,9	24,4	7,0	51,6	14,3	10,2	2,9	12,6	3,6
5	37,3	17,1	4,5	30,3	13,6	11,4	5,1	47,7	21,5	10,6	4,8
6	68,5	93,0	7,8	38,8	30,0	28,5	22,1	20,5	15,9	12,2	9,5
7	64,3	53,0	5,0	56,0	28,0	18,6	9,3	18,8	9,4	6,4	3,2
8	67,0	63,8	5,7	89,4	51,0	4,4	2,5	1,8	1,0	4,2	2,4
9	39,0	3,4	0,7	54,7	3,8	0,2	0,01	39,6	2,8	5,3	0,4
10	82,0	68,0	5,0	77,7	38,9	6,4	3,2	9,4	4,7	6,4	3,2
11	39,0	25,6	4,0	13,0	5,2	60,3	24,1	3,0	1,2	22,5	9,0
12	38,5	34,7	4,8	52,5	25,0	42,6	20,2	0,2	0,1	4,7	2,2
13	54,5	104,0	11,3	17,0	19,2	70,4	80,0	7,8	8,8	4,4	5,0
14	71,5	166,0	13,5	43,5	58,7	50,0	67,5	1,0	1,4	5,0	6,8
15	61,8	5,3	0,5	74,8	3,7	16,0	0,8	1,4	0,1	7,8	3,9
16	21,0	34,2	15,9	10,0	15,9	2,2	3,5	0,2	0,3	86,9	138,2
17	40,6	140,9	31,3	18,2	57,0	1,8	5,6	3,2	10,0	76,2	238,5

QUADRO 2 - *Resultados das lavagens broncoalveolares com eosinofilia superior a 4%.*

referidos dividimos a população em 4 grupos diagnósticos: Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI n=7), Fibrose Pulmonar Difusa (FPD n=4), Síndrome Pulmonar Eosinofílico (SPE n=2) e outras patologias (OP n=4, 1 Sarcoidose, 2 Pneumonites de Hipersensibilidade e 1 Asma Brônquica).

Os 17 doentes analisados, tinham uma média de idade de 42,8 ± 16,6 anos, sendo 6 do sexo feminino e 11 do sexo masculino, e 4 eram fumadores. O tempo médio de evolução da doença era de 3,4 ± 1,2 anos (x ± SEM) e 6 doentes tinham risco ocupacional.

Todos os doentes apresentavam alterações na telerradiografia do tórax, com diferentes padrões de acordo com a patologia subjacente, excepto o *caso 13*, com exposição na indústria da cortiça, que apresentava radiografia normal. As provas funcionais respiratórias estavam alteradas em 11 casos (65%), todos com defeito restrictivo. Havia diminuição da difusão de CO em 10 dos 15 doentes estudados (67%) e hipoxemia em repouso em 60% (9 em 15).

Na maioria dos casos (15 em 17) a LBA revelou, para além da existência de uma alveolite eosinofílica, um aumento concomitante de linfócitos e/ou neutrófilos. Havia eosinofilia periférica (> 500/mm^3) em apenas 3 doentes, simultaneamente os casos com maior eosinofilia da LBA *(casos 2, 16, 17)*. Os dados da LBA (**Quadro 2 e 3**) mostraram um aumento da celularidade total em 11 casos, apresentando 9 doentes uma recuperação do volume instilado inferior a 50%.

Dentro da patologia pulnonar intersticial, e excluindo os Síndromes Pulmonares Eosinofílicos, encontramos uma correlação inversa estatísticamente significativa entre o tempo de evolução da doença e a deterioração nas provas funcionais respiratórias (CVF% r=-0,649, VEMS% r=-0,6912, DLCO% r=-0,521; p<0,05). Do mesmo modo, o tempo de evolução, correlacionou-se directamente com

Diagnóstico	Macrófagos %	Linfócitos %	Neutrófilos %	Eosinófilos %
FPI (n = 7)	37,5 ± 6,2	28,6 ± 5,9	17,8 ± 5,7	15,7 ± 5,0
Outra Patologia Intersticial (n = 7)	49,7 ± 10,7	33,5 ± 11,1	9,0 ± 5,3	7,5 ± 2,5
Total (n = 17)	41,0 ± 6,0	26,7 ± 5,5	11,3 ± 3,4	19,6 ± 6,2

QUADRO 3 - *Valores dos constituintes celulares da lavagem broncoalveolar em 17 casos com eosinofilia (média aritmética e erro padrão da média)*

a percentagem de macrófagos na LBA e inversamente com a de linfócitos (Mac% r=0,561, Linf% r= -0,605; p<0,05).

Apesar de em qualquer dos grupos considerados se encontrar uma correlação directa significativa entre a PaO_2 em repouso e a celularidade total da LBA, das células inflamatórias nele presentes a percentagem de neutrófilos correlacionou-se directamente com a gravidade da hipoxemia em repouso, o mesmo acontecendo com a percentagem de eosinófilos nos doentes com patologia do interstício (**Fig. 1**). Neste mesmo grupo, os doentes com FPI apresentaram valores relativos de eosinófilos e um número absoluto de neutrófilos e eosinófilos significativamente mais elevado do que os restantes doentes: eosinófilos (média geométrica e desvio padrão) FPI = 12,9 ± 2,2 *versus* 6,1 ± 1,8%, p<0,05; neutrófilos FPI = 10,1 ± 8,0 *versus* 2,9 ± 3,0 x$10^4 ml^{-1}$, p<0,05; eosinófilos FPI = 7,5 ± 4,2 *versus* 4,1 ± 3,0 x$10^4 ml^{-1}$, p = 0,056. Nos doentes com Fibrose Pulmonar (FPI + FPD)

e eosinofilia na LBA encontrou-se uma correlação positiva entre a CVF (% do teórico) e o número absoluto de neutrófilos na LBA (r=0,617; p<0,05).

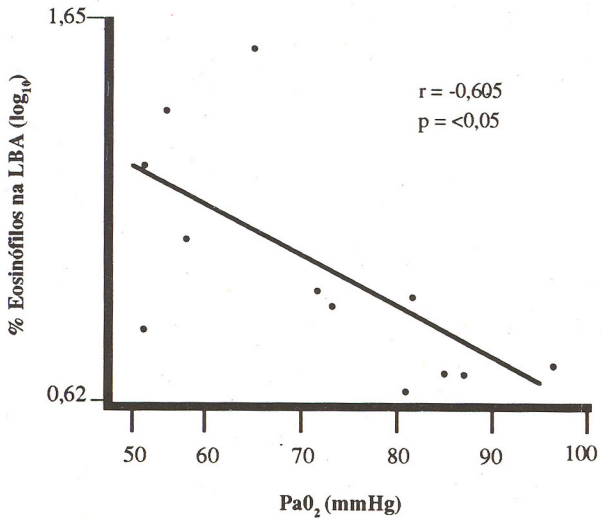


FIG. 1 - *Correlação das contagens de eosinófilos na lavagem broncoalveolar com a PaO_2 em repouso, em 12 doentes com patologia pulmonar intersticial.*

DISCUSSÃO

A presença de eosinofilia na LBA traduz habitualmente uma patologia subjacente dado que raramente se observa no indivíduo normal (8). No nosso estudo incluímos os doentes com eosinofilia igual ou superior a 4%, valor que ultrapassa os limites de confiança de 95% da população normal em séries de referência publicadas (9, 11).

Em 235 amostras consecutivas de LBA de doentes investigados por suspeita de patologia do interstício pulmonar encontramos eosinofilia em 7,2%. Numa larga série recentemente publicada (7) Allen e col.s encontraram eosinofilia superior a 5% em 4,5% de todos as LBA realizadas e em 10% dos doentes com patologia do interstício. Na nossa casuística a FPI foi igualmente a entidade mais representada, estando as eosinofilias mais significativas - 87 e 76% - associadas a Síndromes Pulmonares Eosinofílicos (*casos 16 e 17*).

Os sete doentes com FPI apresentaram a alveolite mista característica (9, 12, 13), neutrofílica e eosinofílica (*6/7 casos*, Quadro II), quatro deles também com linfocitose da LBA. O único caso sem neutrofilia, simultâneamente o que tinha maior número de eosinófilos (*caso 2*), teve o diagnóstico comprovado pela biópsia pulmonar. Dos quatro doentes incluidos no grupo de FPD, dois (*casos 9 e 10*) apresentaram um quadro clínico, radiológico, funcional e na LBA indistinguível da FPI; a exposição ocupacional a poeiras orgânicas levou à sua inclusão noutro grupo. Do mesmo modo, o *caso 11*, com uma insuficiência respiratória de rápida evolução, apresentava história de exposição a poeiras de cimento. O *caso 8*, um fumador com sequelas de turberculose pulmonar, apresentou uma discreta alveolite eosinofílica.

Os três restantes casos de patologia pulmonar intersticial correspondiam a uma sarcoidose (*caso 12*) e a duas peneumonites de hipersensibilidade: uma por isocianatos (14) e uma suberose. O *caso 16*, investigado por queixas respiratórias relacionadas com a exposição na indústria da cortiça, apresentou um quadro compatível com o diagnóstico de asma brônquica. Por fim, os dois doentes com eosinofilia mais intensa correspondiam a dois SPE (2,5): uma vasculite de Churg-Strauss e uma forma rara de pneumonia eosinofílica aguda medicamentosa, imputável à clomipramina (15), ainda não descrita na literatura internacional (16).

Apoiando o significado patológico da eosinofilia na LBA, a maioria dos casos evidenciava alterações na telerradiografia do tórax e na exploração funcional respiratória (Quadro I). De acordo com um envolvimento preferencial do interstício pulmonar encontramos um predomínio de síndromes ventilatórios restrictivos (*11/17*) e, na maioria, diminuição da difusão de CO (*10/13*) e hipoxemia em repouso (*9/15*).

Apesar da heterogeneidade aparente neste grupo, de um modo global o tempo de evolução correlacionou-se directamente com a deterioração funcional respiratória (CVF, VEMS e DLCO) e inversamente com a percentagem de linfócitos na LBA, i. e., quanto maior o tempo de evolução menor o componente linfocítico da alveolite encontrada.

A correlação encontrada entre a PaO_2 em repouso e a celularidade da LBA, aparentemente contraditória e de difícil valorização, poderá traduzir que a "carga" inflamatória do interstício pulmonar (e logo a celularidade da LBA) diminui à medida que o seu compromisso funcional se acentua. Genericamente a PaO_2 em repouso não é considerada um parâmetro muito sensível na detecção da gravidade morfológica e funcional da fibrose pulmonar intersticial embora a sua diminuição traduza um sinal de mau prognóstico na FPI (17).

No entanto, no nosso grupo de doentes com eosinofilia da LBA e sinais de envolvimento do interstício pulmonar, o número relativo de eosinófilos e de neutrófilos na LBA correlaciona-se significativamente com a gravidade da hipoxemia (Figura 1) o que, possivelmente, representa a sua reconhecida patogenicidade nestas situações (13, 18, 19). No nosso estudo o subgrupo com FPI apresentou valores médios de neutrófilos e eosinófilos significativamente mais elevados do que os restantes doentes com patologia pulmonar intersticial, o que, de facto, caracteriza esta entidade (7, 13, 18).

A importância relativa destes dois tipos celulares - -neutrófilos e eosinófilos - na lesão do interstício pulmonar, é difícil de estabelecer. Ambas são células potencialmente agressoras do parênquima pulmonar (19, 20, 21), respon-

dendo a um mesmo grupo de estímulos quimiotácticos que podem ser gerados no pulmão: PAF, leucotrieno B4, C5a e factores quimiotácticos dos mastócitos (1, 22, 23). Dados recentes apontam também para um controle da diferenciação e activação de ambas as células por citoquinas produzidas por linfócitos T (23-27).

Na nossa série verificámos, no grupo de doentes com fibrose pulmonar idiopática ou difusa (FPI + FPD), uma correlação positiva entre a CVF e o número absoluto de neutrófilos, sugerindo que a infiltração neutrofílica alveolar diminui à medida que o compromisso funcional se acentua.

Dados clínicos obtidos pelo seguimento de doentes com FPI, publicados por Turner-Warwick e Haslam (7, 18, 28), têm demonstrado que o aumento de linfócitos na LBA se associa a uma resposta aos corticosteróides e a melhor prognóstico, enquanto que o aumento de granulócitos sem linfocitose se acompanha de má resposta terapêutica: a eosinofilia parece associar-se a pior evolução e à necessidade de terapêutica com ciclofosfamida (18, 28). No entanto, apesar da observação de que os doentes que não melhoram mantêm habitualmente elevação dos granulócitos na LBA, muitos deles não apresentam deterioração clínica significativa (28, 29). Por outro lado, a histopatologia da FPI demonstra um predomínio franco de linfócitos (células T) no interstício, favorecendo a hipótese de que a chamada de neutrófilos e eosinófilos ao espaço intra-alveolar é mais uma consequência do que a causa do processo inflamatório intersticial (20, 29). De acordo com esta hipótese os modelos experimentais da fibrose pulmonar pela bleomicina têm demonstrado que é a depleção de linfócitos, e não a de neutrófilos, que protege os animais da evolução para a fibrose (29).

Outros dados apontam para a contribuição dos eosinófilos na patogenia da FPI, a patologia do interstício mais frequentemente associada a eosinofilia alveolar (7, 13). Per Venge e col.s (6) encontraram uma correlação da eosinofilia e dos níveis de ECP do LBA com a redução da DLCO. Em doentes não tratados estão descritas alterações da composição dos fosfolipídeos do surfactante pulmonar, possivelmente traduzindo lesão dos pneumócitos tipo II, que revertem com o tratamento imunossupressor (18). Sabe-se não só que os eosinófilos e os seus mediadores são lesivos para os pneumócitos tipo II (21) mas também que o tratamento imunossupressor (26) diminui a produção de interleucina 5 por linfócitos T, uma citoquina que influencia a diferenciação eosinofílica e, provavelmente, responsável pela sua activação e sobrevida extravascular (27).

Nos Síndromes Pulmonares Eosinofílicos têm sido também identificados sinais de activação dos eosinófilos (30). Curiosamente, os dois casos da nossa série apresentaram hiperrreactividade brônquica inespecífica, com provas de metacolina positivas que diminuiram significativamente após a regressão do infiltrado eosinofílico (*caso 16* de PC20=0,75 para >8 mg/dl; *caso 17* de PC20=0,06 para 0,6 mg/dl), o que sugere que estas células poderão ser determinantes da inflamação brônquica e alveolar que acompanha o seu recrutamento ao pulmão.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração dos Drs. Eurico Maia e Carmen Lisboa no processamento das LBA e de todos os Colegas que nos permitiram estudar os seus doentes. O Dr. Luís Delgado é bolseiro do Instituto Nacional de Investigação Científica (27343).

BIBLIOGRAFIA

1. **Leiferman KM:** A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. *J Am Ac Dermatol* 24 (6 Pt 2): 1101-12, 1991.

2. **Enright T, Chua S, Lim DT:** Pulmonary Eosinophylic Syndromes. *Ann Allergy* 62: 277-83, 1989.

3. **Gleich GJ:** The eosinophil and bronchial asthma: current understanding. *J Allergy Clin Immunol* 85 (2): 422-35, 1990.

4. **Foresi A, Pesci A, Olivieri D:** Inflammatory markers in bronchoalveolar asthma during remission. *Chest* 98 (3): 528-35, 1990.

5. **Fink JN, deShazo R:** Immunologic aspects of granulomatous and interstitial lung diseases. *JAMA* 258 (2): 2938-44, 1987.

6. **Hallgren R, Bjermer L, Lundgren R, Venge P:** The eosinophil component of alveolitis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 139: 373-7, 1989.

7. **Rudd Rm, Haslam PL, Turner-Warwick M:** Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. Relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis* 124: 1-8, 1981.

8. **Daniel C, Israel-Biet D, Costabel U, Rossi GA, Wallaert B:** The clinical role of BAL in eosinophilic lung diseases. Klech H, Hutter C eds. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 3: 950, 1990.

9. **The BAL Cooperative Group Steering Commitee:** Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, Idiopathic Pulmonary Fibrosis and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 141 (5 Pt 2): S169-201, 1990.

10. **Daniel RP:** Bronchoalveolar lavage. Daniel RP ed. Immunology and Immunologic Diseases of the Lung. *Blackwell Scientific Publications* 14 (Pt 2): 303-18, 1988.

11. **Klech H, Pohl W eds:** Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 2: 561-85, 1989.

12. **Daniel RP ed:** Immunology and Immunologic Diseases of the lung. *Blackwell Scientific Publications* III: 293-678, 1988.

13. **Haslam PL, Poulter LW, Rossi GA, Bauer W, De Rose V, Eckert H, Olivieri D, Teschler H:** The clinical role of BAL in idiopathic pulmonary fibrosis. Klech H, Hutter C eds. Clinical guidelines and indication for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 3: 940-2, 1990.

14. **Delgado L, Lopes I, Pestana AI, Sapage JM, Fleming Torrinha:** Hypersensitivity pneumonitis to hexamethylene diisocyanate. *Sarcoidosis* 6 (Sup 1): 87 (abstract), 1989.

15. **Sá JP, Conde M, Gonzalez C, Gomes L, Delgado L, Paiva JA, Martins T, Baptista F:** Síndrome pulmonar eosinofílico. *Casos clínicos do 23.º Curso de Pneumologia para pós graduados* II: 182-4, 1990.

16. **Akoun GM, Cadranel JL, Milleron BJ, D'Orto MPF, Mayaud CM:** Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug--associated pneumonitis (except amiodarone). *Chest* 99 (1): 98-104, 1991.

17. **Jackson LK, Fulmer JD:** Structural - functional features of the interstitial lung diseases. Fishman AP ed. Pulmonary Diseases and Disorders. *Mac Graw Hill Book Company* 2nd Ed, vol 49: 739-54, 1988.

18. **Haslam P:** Cryptogenic fibrosing alveolitis: pathogenetic mechanisms and therapeutic approaches. Bronchoalveolar lavage: new insights in research and clinical application. Workshop Report. *Eur Respir J* 3: 355-7, 1990.

19. **Johson KJ, Ward PA:** Mechanisms of acute and chronic immune inflammatory responses in the lung. Daniel RP ed. Immunology and Immunologic Diseases of the lung. *Blackwell Scientific Publications* 11: 293-678, 1988.

20. **Dubois RM:** Recent advances in the immunology of interstitial lung disease. *Clinical and Exp Allergy* 21: 9-16, 1991.

21. **Ayars GH, Altman LC, Gleich GJ, Loegering DA, Baker CB:** Eosinophil and eosinophil granule-mediated pneumocyte injury. *J Allergy Clin Immunol* 76: 595-604, 1985.

22. **Miyagawa H, Nabe M, Hopp RJ, Agrawal DK, Bewtra AK, Townley RG:** Elevation of neutrophil chemotactic activity in the human serum and the decreased number of neutrophils after Platelet-Activating Factor inhalation. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 92: 199-202, 1990.

23. **Campbell PA:** The neutrophil, a professional killer of bacteria may be controlled by T cells. *Clin Exp Immunol* 70: 141-3, 1990.

24. **Appleberg R, Silva MT:** T cell-dependent chronic neutrophilia during mycobacterial infections. *Clin Exp Immunol* 78: 478, 1989.

25. **Frew AJ, Kay AB:** Eosinophils and T-lymphocytes in late-phase allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 85 (3): 533-9, 1990.

26. **Raghavachar A, Fleischer S, Frickhofen N, Heimpel H, Fleisch B:** T lymphocyte control of human eosinophilic granulopoiesis. Clonal analysis in an Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. *J Immunol* 139: 3753-8, 1987.

27. **Owen WF:** Cytokine regulation of eosinophil inflammatory disease. *ACI News* 3 (3): 85-9, 1991.

28. **Turner-Warwick M, Haslam PL:** The value of serial broncho-alveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 135: 26-34, 1987.

29. **Turner-Warwick M, Haslam PL:** The immunology of Cryptogenic Fibrosing Alveolitis (Idiopathic Pulmonary Fibrosis). Daniel RP ed. Immunology and Immunologic Diseases of the Lung. *Blackwell Scientific Publications* 19: 377-395, 1988.

30. **Prin L, Capron M, Gosset P, Wallaert B, Kusnierz JP, Bletry O, Tonnel AB, Capron A:** Eosinophilic lung disease: Immunological studies of blood and alveolar eosinophils. *Clin Exp Immunol* 63: 249-57, 1986.

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, cono 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., préviamente 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.

Metabolismo da Teofilina / Frequência de Internamento por Agudização de Asma Brônquica: Casualidade ou Causalidade?

A. C. FALCÃO* - M. F. LEITÃO** - C. CHIEIRA*** - C. PEREIRA**** - E. M. FARIA**** - A. TODO-BOM**** - - B. FREITAS TAVARES **** - P. ALENDOURO**** - C. LOUREIRO***** - M. M. CARAMONA******

RESUMO

A eliminação da teofilina a partir da corrente sanguínea encontra-se extremamente dependente da capacidade metabólica de cada indivíduo, apresentando por isso uma grande variabilidade inter-individual. Ainda assim, torna-se possível caracterizar dois tipos de metabolizadores na população normal: 1) metabolizadores rápidos, correspondendo a cerca de 25% dos adultos não fumadores, e que apresentam uma $t_{1/2}$ < 6 horas; 2) metabolizadores lentos, compreendendo os restantes 75%, cuja $t_{1/2}$ > 6 horas.

Neste trabalho procede-se a uma análise das implicações terapêuticas resultantes da avaliação dos parâmetros farmococinéticos de um grupo de doentes internados por agudização de asma brônquica, nos quais se detectou uma elevada percentagem de metabolizadores rápidos ($t_{1/2}$ < 6 horas).

Os níveis séricos de teofilina foram determinados utilizando um método de imunoensaio de polarização fluorescente (TDx system, Abbott Diagnostics). Com posterior tratamento matemático, estes níveis séricos permitiram o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos relativos ao referido grupo de doentes.

Perante os resultados obtidos, e até posterior confirmação, permanecerá a dúvida: esta rápida metabolização da teofilina resulta de uma casualidade ou de uma causalidade relativamente ao motivo de internamento?

Acresce salientar que a confirmação destes dados se reveste da maior importância na medida em que, para este tipo de doentes, poderá influenciar decisivamente a transposição da via endovenosa para a via oral e a consequente dose de manutenção no ambulatório.

PALAVRAS CHAVE: Asma; Teofilina; Monitorização Terapêutica.

SUMMARY

THEOPHYLLINE METABOLISM / / INTERNMENT FREQUENCY BY ASTHMA EXACERBATION: CASUALTY OR CAUSALITY?

Theophylline elimination process is directly connected with the metabolic capacity of each one, presenting for that reason a high inter-individual variability. Therefore, it is possible to characterize two different kind of metabolic patterns in the normal population: 1) the rapid metabolizers, corresponding to 25% of all normal non-smokers adults, and presenting a $t_{1/2}$ < 6 hours; 2) the slow metabolizers, including the remainder 75%, with a $t_{1/2}$ > 6 hours.

The aim of the present study is analyse the therapeutic implications resulting from the pharmacokinetic parameters determination in a group of patients with exacerbation of asthma, and in wich we have detected a high percentage of rapid metabolic events ($t_{1/2}$ < 6 hours).

Serum levels of theophylline were determined by a fluorescent polarization immunoassay (TDx system,

* Assistente-estagiário da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
** Assistente Hospitalar de Patologia Clínica
*** Chefe de Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
**** Interno Complementar de Imunoalergologia
***** Assistente Hospitalar eventual
****** Professora Associada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Trabalho efectuado com a colaboração dos seguintes Serviços:

- Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
- Serviço de Pneumologia, Sector de Imunoalergologia, dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Director: Prof. Dr. Robalo Cordeiro)
- Serviço de Patologia Clínica, Sector de Hormonologia e Monitorização de Fármacos dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Director: Dr. Dário Costa)

Abbott Diagnostics). A subsequent mathematical analysis was performed and the pharmacokinetic parameters were established for each patient.

In presence of these results, and until posterior confirmation, the doubt remains: this rapid metabolization is the consequence of a sampling casualty or it is really the causality of internment?

The future confirmation of this results is very important because it can determine, in this kind of patients, a correct transposition from i. v. to oral administration of theophylline.

KEY WORDS: Asthma; Theophylline; Therapeutic Monitoring.

INTRODUÇÃO

A teofilina é um fármaco frequentemente utilizado no tratamento de algumas patologias do sistema respiratório, em particular nas situações de asma brônquica (1). Especialmente útil na prevenção das crises asmáticas, a teofilina é ainda vulgarmente utilizada nas situações de crise, associada normalmente a agonistas β_2-adrenérgicos e a corticosteróides (2, 3, 4).

A monitorização dos níveis séricos de teofilina, prática corrente em numerosos hospitais Europeus e Norte-Americanos (5), encontra-se plenamente justificada pelos seguintes motivos:

- estreita margem terapêutica (10-20 µg/ml) (6);
- enorme variabilidade nos processos de eliminação por motivos de ordem fisiológica, farmacológica e patológica (7);
- presença de numerosas formas farmacêuticas disponíveis no mercado, dificultando por isso a caracterização dos processos de incorporação (i.e. libertação e posterior absorção do princípio activo) (8).

De facto, sendo o metabolismo hepático a principal via de eliminação deste fármaco a partir da corrente sanguínea, e atendendo apenas às capacidades metabólicas intrínsecas inerentes às características fisiológicas de cada indivíduo, facilmente se compreende a acentuada variabilidade inter-individual a que estarão sujeitos os valores da sua semi-vida de eliminação (9, 10).

Assim sendo, e à semelhança do que acontece para outros fármacos, também para a teofilina temos a considerar a existência de metabolizadores rápidos ($t_{1/2} < 6$ horas) e metabolizadores lentos ($t_{1/2} > 6$ horas) (11). Por outro lado, a distribuição tida como normal aponta para a inclusão de 25% dos adultos não fumadores no primeiro grupo, enquanto que os restantes 75% apresentariam semi-vidas de eliminação com valores superiores a seis horas (12).

Com base nestes pressupostos, e a partir da análise efectuada a um grupo de doentes sujeitos a internamento por agudização de asma brônquica, pretende-se com este trabalho avaliar as implicações terapêuticas resultantes da constatação da existência de uma elevada percentagem destes doentes com características atribuíveis aos metabolizadores rápidos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho, realizado no Sector de Imunoalergologia do Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, foi conduzido ao longo de vários meses, tendo sido analisados 17 doentes com idades compreendidas entre os 22-75 anos, de peso variável entre os 43-72 kg, sendo 11 do sexo feminino e 6 do sexo masculino.

O critério de inclusão utilizado definia que: 1) o motivo de internamento dos doentes resultasse de um processo de agudização de asma brônquica; 2) quer na fase de crise, quer na posterior recuperação, os doentes se encontrassem sujeitos à administração de teofilina através da administração de perfusões endovenosas intermitentes.

Considerando que o comportamento cinético da teofilina se adapta a um modelo monocompartimental aberto, assumimos que a sua eliminação segue uma cinética de ordem 1 (13), razão pela qual a determinação da sua semi-vida de eliminação após a administração de perfusões endovenosas intermitentes se torna extremamente acessível (Figura 1).

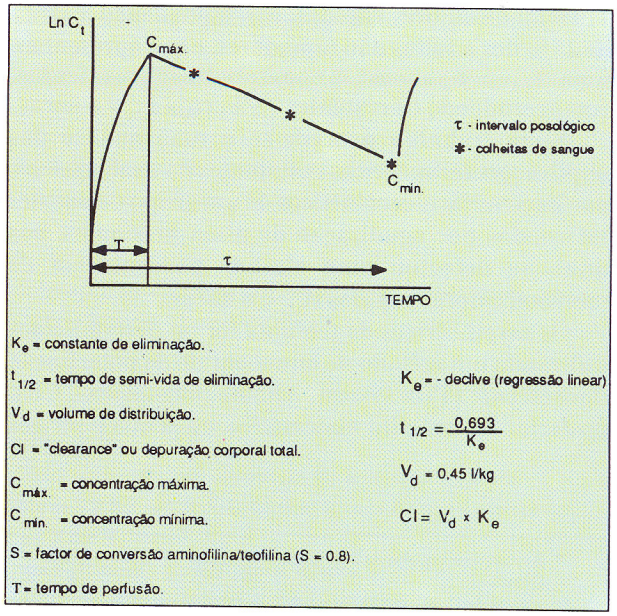


FIG. 1 - *Representação gráfica do modelo matemático adoptado*

Os tempos de amostragem utilizados foram de 1.5, 4.5 e 7.5 horas após o final de perfusão endovenosa de uma ampola de 240 mg de aminofilina durante 30 minutos. A determinação da semi-vida de eliminação para cada doente ocorreu invariavelmente durante as primeiras 72 horas após o ínicio do internamento, ou seja, na fase

TABELA 1

Características individuais referentes à população estudada

n	DOENTE	SEXO	IDADE (anos)	PESO (kg)	ALTURA (cm)	FACTORES DE RISCO *	K_e (h^{-1})	Cl (l/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
1	G.M.F.	F	51	69	166	—	0,119	0,054	5,82
2	A.F.	M	52	72	167	—	0,080	0,036	8,66
3	C.C.S.	F	75	58	153	ID.	0,098	0,044	7,07
4	G.M.J.	F	36	43	148	ET.; PN.	0,119	0,054	5,82
5	D.S.H.	M	38	68	165	—	0,162	0,073	4,27
6	F.J.P.	M	23	56	165	—	0,153	0,069	4,53
7	M.M.M.	F	44	65	163	—	0,138	0,062	5,02
8	M.C.C.	F	42	53	150	—	0,123	0,055	5,63
9	A.P.	M	38	70	167	—	0,179	0,081	3,87
10	M.O.D.	F	45	57	160	—	0,139	0,063	4,98
11	N.C.N.	F	63	68	160	ID.	0,101	0,045	6,86
12	G.M.R.	M	70	70	165	ID.;I.C.;FU.	0,124	0,056	5,58
13	A.C.S.	M	55	60	167	I.H.	0,062	0,028	11,17
14	O.B.G.	F	22	45	147	—	0,098	0,044	7,07
15	A.M.M.	F	42	67	151	—	0,100	0,045	6,93
16	M.A.P.	F	29	57	160	—	0,072	0,032	9,65
17	A.C.M.	F	65	70	161	ID.	0,081	0,036	8,55

* ID. - idade > 60 anos; I.C.- insuficiência cardíaca; I.H.- insuficiência hepática; PN.- pneumonia; ET.- eritromicina; FU.- furosemido (17,18)

inicial do processo de recuperação da crise que lhe deu origem. O sangue recolhido, depois de devidamente centrifugado, foi então guardado num frigorífico (0-4°C), procedendo-se à sua análise num período nunca superior a 24 horas após a sua recolha.

Na determinação dos níveis séricos de teofilina foi utilizado um imunoensaio de polarização fluorescente (TDx system, Abbott Diagnostics), método preciso, específico e sensível para este tipo de trabalho (14, 15). Para diminuir possíveis causas de erro, todos os níveis séricos correspondentes a um determinado doente foram avaliados num único ensaio, juntamente com a utilização de um padrão interno.

Para uma correcta interpretação dos resultados, recolheram-se informações complementares relativas a cada doente (i. e., peso, altura, idade, etc.), utilizando-se para o efeito uma folha de requisição apropriada (16). Adicionalmente, e sempre que necessário, procedeu-se ainda à consulta dos respectivos processos clínicos dos doentes.

RESULTADOS

Na Tabela 1 podemos apreciar as características individuais referentes à população em estudo, sendo de destacar a presença dos denominados "factores de risco", situações capazes de interferir negativamente com a capacidade de eliminação da teofilina, aumentando por isso a correspondente semi-vida de eliminação.

Através da Tabela e Figura 2, facilmente detectamos a existência de uma elevada percentagem (53%) de indivíduos com uma $t_{1/2} < 6$ horas, característica atribuível aos denominados metabolizadores rápidos.

TABELA 2

Avaliação global dos parâmetros farmacocinéticos individuais

	n	% relativa	$t_{1/2}$ (h) médias± SD	Cl (l/h/kg) médias± SD
$t_{1/2} < 6$ horas	9	53%	5,05 ± 0,67	0,063 ± 0,011
$t_{1/2} > 6$ horas	8	47%	8,24 ± 1,46	0,039 ± 0,006

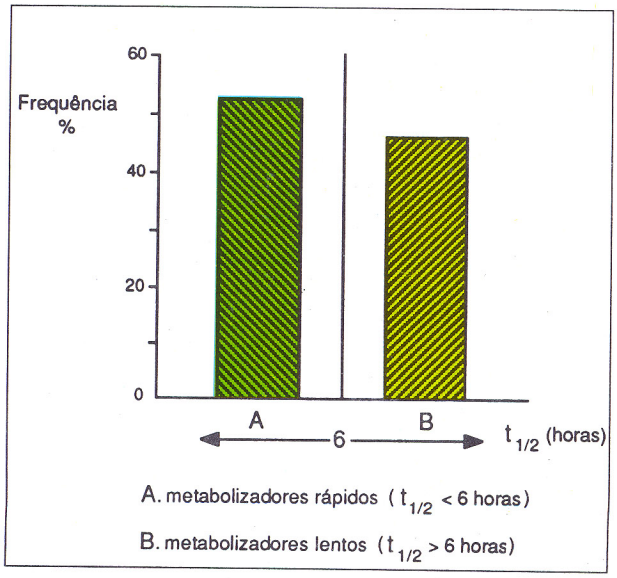


FIG. 2 - *Distribuição dos doentes segundo as suas características de eliminação.*

DISCUSSÃO

Perante os resultados obtidos deverão ser ponderadas as seguintes possibilidades:

1. Casualidade na amostragem: existem alguns argumentos que permitem minimizar esta possibilidade, uma vez que: a) os resultados referem-se a um período de tempo relativamente longo (> 6 meses); b) o único critério de inclusão consistiu no motivo de internamento ser agudização de asma brônquica, associada à utilização da teofilina na fase de recuperação; c) a exclusão de doentes ter-se-à ficado a dever a critérios meramente aleatórios e com origem no corpo clínico.

2. Especificidade populacional: hipótese a considerar, mas que a confirmar-se afastaria os parâmetros farmacocinéticos da nossa população numa dimensão bastante razoável relativamente a valores bibliográficos aceites como referência.

3. "Stress de Internamento": situação transitória, resultante do próprio internamento, associada a alterações fisiopatológicas e com eventuais reflexos na capacidade metabólica dos doentes. Da confirmação desta hipótese estaria dependente a actual estratégia utilizada no processo de transição da via endovenosa para a via oral, na medida em que os parâmetros famacocinéticos assim determinados (e utilizados no cálculo da dose de manutenção), viriam a sofrer alterações sensíveis na fase pós-internamento, tornando ineficaz e provavelmente até perigosa a previsão assim efectuada (Figura 3).

4. Causalidade relativamente ao motivo de internamento: considerando que, do ponto de vista farmacocinético, a nossa população não se afasta dos valores médios de referência, torna-se evidente a importância que assume a individualização posológica da teofilina, como forma de evitar doses sub-terapêuticas que em nada contribuiem para uma eficaz profilaxia da asma (Figura 4).

CONCLUSÕES

1. Dos resultados obtidos verifica-se que:

1.1) 53% dos doentes internados por agudização de asma brônquica apresentavam uma $t_{1/2} < 6$ horas. Este valor aumenta para 65% se condiderarmos os doentes com $t_{1/2} < 7$ horas.

1.2) Quatro doentes (de um total de oito) com $t_{1/2} > 6$ horas (50%), apresentavam factores de risco que poderão ser co-responsáveis por um aumento dos valores da semi-vida de eliminação.

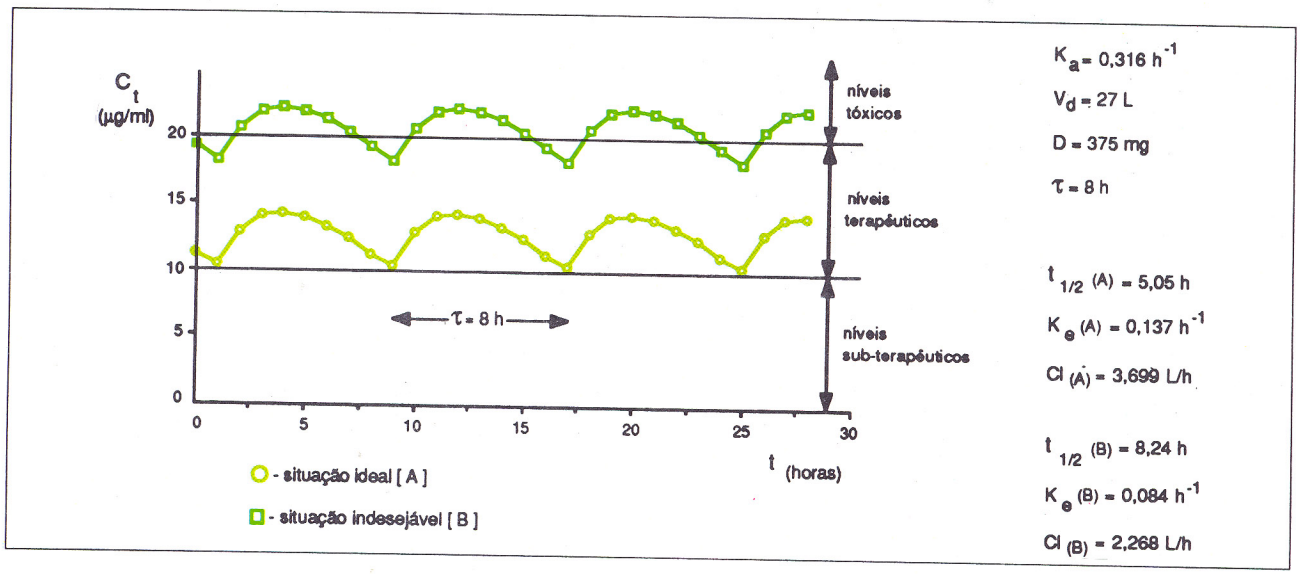


FIG. 3 - *Simulação relativa ao "stress de internamento"*

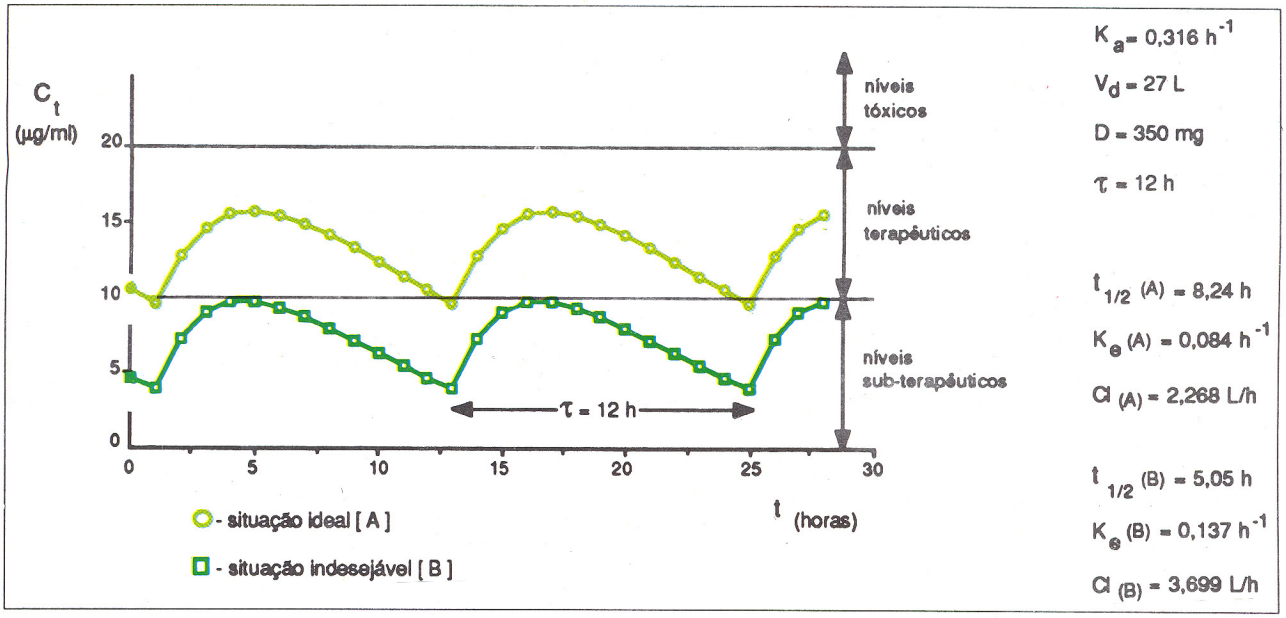


FIG. 4 - *Simulação referente à "causalidade relativamente ao motivo do internamento".*

1.3) Dois doentes (de um total de nove) com $t_{1/2}$ < 6 horas (22,2%), embora associados a factores de risco, apresentavam ainda assim perfis correspondentes a metabolizadores rápidos.

2. Se assumirmos que o comportamento cinético da nossa população, relativamente à teofilina, é semelhante aos valores tidos como referência na literatura internacional, conclui-se que 25% dos indivíduos com asma brônquica (metabolizadores rápidos) contribuiem para 50% dos internamentos resultantes do agravamento dessa patologia. Ou seja, cada metabolizador rápido terá 3 vezes mais probabilidades de ser internado devido a processos de agudização de asma brônquica.

3. Resulta também evidente que, exceptuando a casualidade na amostragem, qualquer das outras hipóteses interfere decisivamente nas opções posológicas a tomar, sempre que esteja em causa a utilização da teofilina. Devido a isto, revela-se fundamental uma correcta monitorização dos níveis séricos de teofilina, especialmente nos doentes que apresentem uma elevada frequência de crises asmáticas, e ainda a todos aqueles que constituem grupos de risco (i. e., fumadores, insuficientes hepáticos, idosos, etc.).

4. Finalmente, perante os resultados apresentados e as ilações deles extraídas, torna-se indispensável a confirmação dos mesmos, para o que deverão ser efectuados estudos retrospectivos e prospectivos no sentido de despistar e/ou confirmar as hipóteses aqui avançadas.

BIBLIOGRAFIA

1. **Weinberger M:** The value of theophylline for asthma. *Ann Allergy.* 1989; 63: 1-3.

2. **Barnes PJ:** A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med.* 1989; 321 (22): 1517-1526.

3. **Svedmyr N:** The current place of β_2-agonists in the management of asthma. *Lung Suppl.* 1990; 105-110.

4. **Weinberger M:** The pharmacology and therapeutic use of theophylline. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 525-532.

5. **McLeod DC, Taylor WJ:** Therapeutic drug monitoring as a standard of care. *Durg Intell Clin Pharm.* 6: 473-474.

6. **Mitenko PA, Ogilvie RI:** Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med.* 1973; 289: 600-603.

7. **Glynn Barnhart A, Hill M, Szefler SJ:** Sustained release theophylline preparations: pratical recommendations for the prescribing and therapeutic drug monitoring. *Drugs.* 1988; 35: 711-726.

8. **Klein GL:** Problems with generic theophylline and indiscriminate brand switching. *Ann Allergy.* 1987; 58: 350-352.

9. **Tang-Liu DD, Williams RL, Rielgement S:** Nonlinear theophylline elimination. *Clin Pharmacol Ther.* 1982; 31(3): 358-369.

10. **Otero MJ, Dominguez-Gil A:** Criterios farmacocinéticos para la utilización clínica de teofilina. *Farm Clin.* 1985; 2(5): 318-344.

11. **Hendeles L, Iafrate RP, Weinberger M:** A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release theophylline products. *Clin Pharmacokinet.* 1984; 9: 95-135.

12. **Hendeles L, Weinberger M:** Theophylline: a "state of the art" review. *Pharmacotherapy.* 1983; 3: 2-44.

13. **Dvorchik BH, Vesell ES:** Significance of error associated with the one-compartment formula to calculate clearance of thirty eight drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 1978; 23(6): 617-623.

14. **Otero MJ, Suárez MA, Barrueco M et al:** Determinación de niveles plasmáticos de teofilina utilizando una nueva técnica analítica. *Farm Clin.* 1987; 4(7): 528-534.

15. **Oeltgen PR, Shank A, Blouin RA et al:** Clinical evaluation of the Abbott TDx fluorescence polarization immunoassay analyzer. *Ther Drug Monitor.* 1984; 6: 360-367.

16. **Svirbely JR, Speicher CE:** The importance of request and report forms in the interpretation of therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monitor.* 1980; 2: 211-216.

17. **Jenne JW:** Effect of disease states on theophylline elimination. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 78: 727-735.

18. **Upton RA:** Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication. *Clin Pharmacokinet.* 1991; 20(1): 66-80.

Intolerância às Proteínas do Leite de Vaca

AUGUSTO RIBEIRO * - ALMEIDA SANTOS ** - HELENA FALCÃO *** - LUÍSA GUEDES VAZ ** - *Porto - Portugal*

RESUMO

Os autores fazem uma análise retrospectiva dos casos de intolerância às proteínas do leite de vaca (IPLV) observados no Serviço de Pediatria do Hospital S. João, durante um período de 8 anos (1982-1989).

Foi possível distinguir dois grupos de doentes: Um, em que a idade média de início da sintomatologia foi de 1 mês e em que predominaram as manifestações digestivas (79%), alterações analíticas como anemia, hipoalbuminemia e xilosemia diminuida, bem como o atraso ponderal. Outro, com uma idade média de início dos sintomas de 5 meses, no qual as manifestações cutâneas e respiratórias (21%), os índices biológicos de atopia e uma história alérgica familiar positiva foram as características mais frequentes.

A prova de provocação, após 9 meses de evicção, foi negativa em 56% das crianças, possibilitando a reintrodução do leite de vaca em média pelos 12 meses de idade.

PALAVRAS-CHAVE: Reacções adversas aos alimentos. leite de vaca. Intolerância às proteínas do leite de vaca.

SUMMARY

The authors analyse retrospectively the cases of cow's milk protein intolerance that were observed in the Pediatric Department of S. João hospital, Porto, from January 1982 to December 1989.

We were able to separate two clinical groups: One, in wich the mean age of clinical presentation was of one month, mainly with digestive symptoms (79%), laboratory changes such as anemia, hypoalbuminemia, hypoxylosemia as well as growth failure.

In the other one, the mean age of clinical presentation was five months, and the respiratory and cutaneous signs, high values of total and specific IgE and atopic familiar history were the most frequently observed.

The challenge, after 9 months of cow's milk free diet, was negative in 56% of the children, allowing the reintroduction of cow's milk at a mean age of 12 months.

KEY-WORDS: Adverse reaction to foods. Cow's milk. Cow's milk protein intolerance.

INTRODUÇÃO

A importância dos alimentos como agentes etiológicos de reacções orgânicas adversas é de grande actualidade e em discussão desde há muitos anos (1-4).

Múltiplos conceitos, nem sempre consensuais e por vezes contraditórios, têm sido referidos na literatura para definir as reacções adversas aos alimentos, nomeadamente alergia, sensibilidade, hipersensibilidade, intolerância e toxicidade (3, 5, 6).

A incidência real da intolerância às proteínas do leite de vaca (IPLV) não é conhecida com precisão, apesar de ser o tipo de reacção alimentar adversa mais frequente em Pediatria. Estima-se, de acordo com a literatura, que oscila entre 0.3-7.5%, com cerca de 50% dos casos durante o 1.º mês de vida (1, 3-5, 7-13).

Na prática podem-se distinguir clinicamente três grupos (1, 4, 10, 13-16):

1 - Doentes com manifestações agudas, fundamentalmente digestivas.

2 - Doentes com manifestações extradigestivas, cutâneas e/ou respiratórias, agudas ou crónicas, acompanhadas ou não de sintomatologia digestiva.

3 - Doentes com enteropatia crónica, com ou sem malabsorção.

A sintomatologia inicia-se, habitualmente, nos primeiros meses de vida e manifesta-se por reacções do tipo imediato ou tardio, após introdução do alergéneo (1-4, 10, 13, 15). Surge, na maioria dos casos, com sintomas digestivos (diarreia, vómitos ou cólicas), embora manifestações

* Interno Complementar de Pediatria
** Assistente Hospitalar de Pediatria
*** Interna Complementar de Imunoalergologia

Unidade de Gastroenterologia (Prof. Dr. Alvaro Aguiar)
Unidade de Imunoalergologia (Prof. Dr. Mário Queirós)
Director do Serviço de Pediatria (Prof. Doutor Norberto Teixeira Santos)

respiratórias e cutâneas (dermatite e urticária) possam estar presentes desde início (3-5, 10, 11, 13, 14, 17).

O diagnóstico, baseado nos critérios clínicos descritos por Goldman e colaboradores, em 1963 (18) (Quadro I), tem sido posto em causa pela sua rigidez (3, 10, 19). Na prática, este é essencialmente clínico e apoiado na existência de sintomatologia compatível com a doença, no desaparecimento dos sintomas após eliminação do alergénio da dieta e no reaparecimento dos mesmos após a sua reintrodução (2-4, 13, 17).

QUADRO I

Critérios de Goldman

1 - Desaparecimento dos sintomas após eliminação do antigénio.

2 - Recorrência dos sintomas em 48 horas após prova de provocação.

3 - Reacção positiva a três provas de provocação, todas com características clínicas idênticas.

A avaliação complementar (estudo imunológico, testes cutâneos e biópsia intestinal), embora não permitindo um diagnóstico de certeza, pode ser, no entanto, importante para o esclarecimento do processo etiopatogénico subjacente (1-3, 10, 20).

O tratamento, baseado fundamentalmente na eliminação do alergénio, coloca diversos problemas, uma vez que o leite de vaca é a base da alimentação no grupo etário em causa. Há sempre necessidade de recorrer a fórmulas específicas, por vezes dispendiosas e nem sempre bem toleradas (1-4, 10, 21, 22).

Apesar da rara possibilidade de sensibilização através do leite materno, a sua promoção em crianças com alto risco atópico continua a ser particularmente importante (1, 3, 9, 12, 13, 21-23).

Em virtude do carácter transitório da doença, geralmente com desaparecimento dos sintomas durante os dois primeiros anos de vida, o prognóstico pode considerar-se bom (4, 5, 10, 17, 24).

O presente trabalho tem como objectivos conhecer a casuística do Serviço de Pediatria do Hospital de S. João e tentar a uniformização de critérios de diagnóstico e tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados todos os processos clínicos de crianças com o diagnóstico de IPLV, seguidas na consulta externa de Pediatria e/ou hospitalizadas no Serviço de Pediatria do HSJ, no período compreendido entre 1/1/1982 e 31/12/1989.

A recolha dos dados dos processos foi efectuada através da utilização de um protocolo préviamente elaborado, com registo dos seguintes parâmetros: identificação, idade de diagnóstico, antecedentes familiares, antecedentes pessoais, história alimentar, idade da expressão clínica, quadro clínico, estudo complementar, terapêutica efectuada (tipo de dieta e duração da evicção) e provas de provocação.

Foram eliminados todos os processos cujos dados não permitiam o preenchimento do referido protocolo.

RESULTADOS

A população estudada é de 104 crianças, sendo 55 do sexo masculino (53%) e 49 do sexo feminino (47%), residentes na área do Porto (61.5%) e concelhos limítrofes (38.5%). A idade média do diagnóstico foi de 5 meses e 23 dias (12 dias - 34 meses) (Quadro II).

QUADRO II

População: distribuição por sexo e idade

IDADES	SEXO		TOTAL
	MASCULINO	FEMININO	
0 - 3 M	26	20	46
4 - 6 M	10	17	27
7 - 12 M	12	9	21
13 - 24 M	7	2	9
> 24 M	0	1	1
TOTAL	55	49	104

Idade média de diagnóstico = 5 meses e 23 dias

A história familiar de atopia foi pesquisada em 96 crianças, tendo sido positiva em 20 (20.8%), com predomínio das manifestações respiratórias e apenas 1 caso de história familiar de IPLV. Neste grupo, verificámos a existência de predomínio da sintomatologia extradigestiva (65%) em relação à digestiva (35%).

Nos antecedentes pessoais verificámos que 7.6% das crianças (8/104) tiveram gastrenterite aguda bacteriana prévia, potencialmente indutora de IPLV. Nestes casos, a idade média de expressão clínica foi de 2 meses e 22 dias e a de diagnóstico de 3 meses e 2 dias.

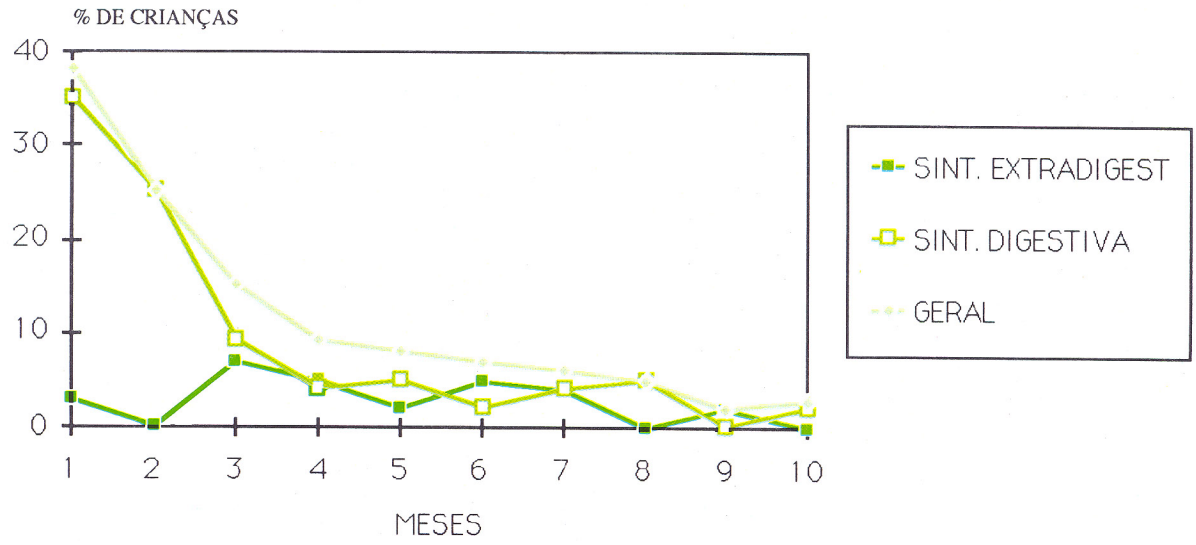


FIG. 1 - *População: idade média do início dos sintomas*

Não foi possível obter dados precisos referentes aos hábitos alimentares anteriores, verificando-se, no entanto, a existência de multiplas mudanças de leites industriais. A IPLV, em crianças cujas mães referiam serem alimentadas exclusivamente com leite materno, foi diagnosticada em 3 doentes.

A idade média do início dos sintomas foi de 3 meses e 11 dias, sendo as manifestações digestivas mais precoces (1 mês e 6 dias) que as extradigestivas (4 meses e 27 dias) (Fig. 1).

A sintomatologia foi exclusivamente digestiva em 52% dos casos, respiratória em 12.5% e cutânea em 8.5%. Em 28 crianças (27%) foi mista, com predomínio da associação digestiva/cutânea, sendo de salientar que em todos os casos estiveram presentes sintomas digestivos (Fig. 2).

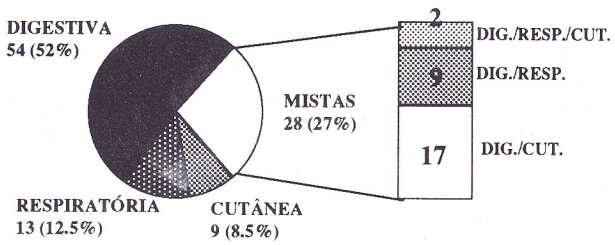


FIG. 2 - *Expressão clínica*

Globalmente, os sintomas digestivos foram os mais frequentes (79%), com predomínio de diarreia (84%) e vómitos persistentes (72%). De referir, ainda, a presença de hematoquésia em 17% das crianças com manifestações digestivas (14/82) (Fig. 3).

A sintomatologia extradigestiva ocorreu em 50 crianças, com predomínio da cutânea (27%), nomeadamente dermatite (43%), urticária (32%) e eczema (25%). A expressão clínica respiratória esteve presente em 23% das crianças (24/104), salientando-se, pela sua frequência, a tosse (87.5%) e pieira (87.5%) (Fig. 3).

Nas manifestações sistémicas estão incluídas o atraso ponderal (41.3%) e irritabilidade (5.8%), associadas, na maioria dos casos, às formas digestivas (Fig. 3).

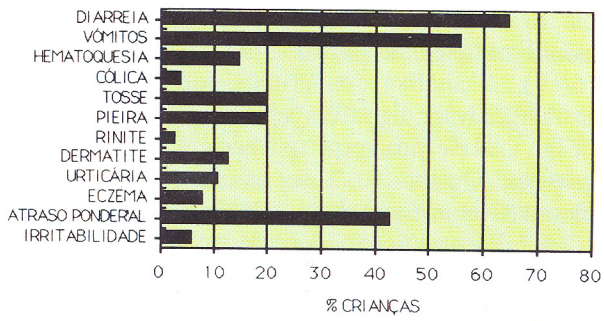


FIG. 3 - *Manifestações clínicas*

A análise dos percentis de peso, no momento do diagnóstico, permitiu verificar que 41.3% das crianças (43/104) estão abaixo do percentil 5. Neste grupo, 55% apresentavam manifestações exclusivamente digestivas e 33% mistas (digestivas e extradigestivas).

Verificámos a existência de anemia hipocrómica microcítica (Perc. <3) em 37% das crianças que efectuaram hemograma (30/80), hipoalbuminemia em 28% das que realizaram proteinograma (16/57) e sangue oculto nas fezes em 75% daquelas em que foi pesquisado (18/24).

A xilosemia foi determinada em 25 doentes, tendo sido baixa (<25 mg/dl) em 17 (68%), com uma média de 10.7 mg/dl, enquanto que nas crianças com valores normais de xilosemia o seu valor médio foi de 36 mg/dl (Fig. 4).

Nas crianças com anemia e hipoalbuminemia verificou-se haver predomínio das manifestações digestivas, respectivamente, em 86% e 94% dos casos. De igual modo, nos doentes com sangue oculto nas fezes e valores baixos de xilosemia predominaram as manifestações digestivas, respectivamente em 77% e 88% dos casos.

A biópsia jejunal, realizada em 16 crianças que apresentavam sinais clínicos e analíticos de enteropatia crónica, permitiu verificar alterações jejunais em 12 crianças (75%) (Fig. 4).

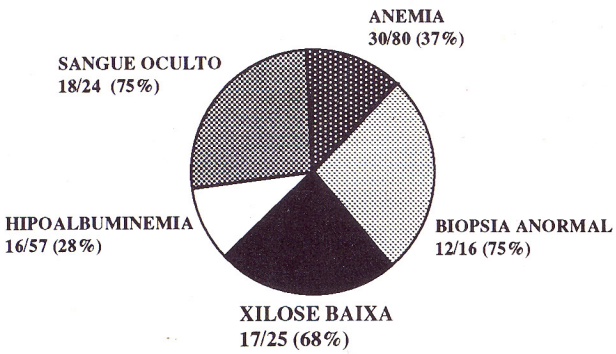


FIG. 4 - *Estudo Complementar*

A IgE total foi doseada em 38 crianças, estando elevada em 50% dos casos, dos quais 52.7% (10/19) tiveram manifestações extradigestivas, 31.6% manifestações mistas (6/19). A análise dos grupos com manifestações extradigestivas e digestivas permitiu verificar a existência de IgE total elevada, respectivamente, em 67% e 37% das crianças. (Quadro III). Todas as crianças com IgE total elevada tiveram exame parasitológico de fezes negativos.

A IgE específica foi doseada em 38 crianças, tendo sido positiva (RAST >2) em 14 (37%), das quais 71.4% apresentavam manifestações extradigestivas (10/14) (Quadro III).

QUADRO III

Indíces de atopia

INDICE ATOPIA	SINTOMATOLOGIA			TOTAL
	EXTRADIGES.	MISTA	DIGESTIVA	
IgE TOTAL	10/15	6/15	3/8	19/38
	POSITIVIDADE / N.º DE DOSEAMENTOS			
IgE ESPECÍFICA	10/16	3/15	1/7	14/38

Relativamente à dieta prescrita, 73% (76/104) foram alimentadas com um hidrolizado de caseína e 24% (25/104) com proteínas de soja. Verificámos que 3% (3/104) das crianças efectuaram outro tipo de dieta. Nas 25 crianças que foram alimentadas com proteínas de soja verificou-se o aparecimento de intolerância em 28%.

Foram efectuadas 120 provas de provocação, das quais 68 crianças realizaram apenas 1 prova, 20 realizaram 2 e 4 realizaram 3. Relativamente à primeira, verificámos a existência de positividade em 44% (30/68), com uma média de 9 meses de evicção. A segunda, foi positiva 35% das crianças (7/20), com 15 meses de evicção média. A terceira, realizada apenas em 4 crianças, foi positiva em 1 caso (Quadro IV).

QUADRO IV

Provas de provocação

MESES DE EVICÇÃO (média)		N.º DE DOENTES		TOTAL	
		PROVA POSITIVA	PROVA NEGATIVA	DOENTES	PROVAS
1.ª	9	30	38	68	68
2.ª	15	7	13	20	40
3.ª	26	1	3	4	12
TOTAL		38	54	92	120

DISCUSSÃO

Tal como referido na literatura, encontrámos essencialmente dois grupos de manifestações adversas ao leite de vaca: Um de crianças com sintomas digestivos (agudos ou crónicos) e um segundo com atingimento extradigestivo (cutâneo ou respiratório) (10,14).

No primeiro grupo, com 79% das crianças, a apresentação clínica foi mais precoce (idade média - 1 mês e 6 dias) e esteve frequentemente associada a malabsorção (68.2% de crianças com xilosemia baixa) e por vezes a atraso ponderal (46.3% de crianças com peso inferior ao percentil 5) (25). A diarreia e os vómitos persistentes foram os sintomas predominantes, tal como descrito na literatura (4, 5, 10, 14, 17). A hematoquésia, sem causa óbvia (ex: fissura, infecção), que foi encontrada em 17% das crianças com manifestações digestivas (14/82), alerta-nos para a importância da colonoscopia com biópsia do colon/recto no diagnóstico destes casos (3, 5, 14, 26-28).

Também as alterações analíticas, como anemia, hipoalbuminemia e sangue oculto nas fezes, estiveram associadas com maior frequência neste grupo de crianças (4).

A biópsia intestinal foi realizada em 16 crianças, com manifestações concomitantes de enteropatia crónica, as

quais constituíram indicação para a sua realização (1, 2, 29-35).

O segundo grupo é caracterizado por apresentação clínica mais tardia (idade média - 4 meses e 27 dias), maior frequência da positividade dos índices de atopia, nomeadamente IgE total (66.6% versus 37.5%), IgE específica (62.5% versus 14.2%) e história familiar de atopia (65% versus 35%) (16, 24).

A gastrenterite aguda de etiologia comprovadamente infecciosa, referida como factor de risco para o desenvolvimento de IPLV (4, 25, 27, 36), foi encontrada em 7.6% das crianças, nas quais, a idade média de apresentação clínica da intolerância foi mais tardia que nas outras formas digestivas (2 meses e 22 dias versus 1 mês e 6 dias). Este grupo de doentes é pouco representativo, mas estes resultados sugerem-nos que as formas primárias de intolerância têm uma idade de início mais precoce.

De acordo com o descrito pela maioria dos autores, os alimentos utilizados como substitutos do leite de vaca foram hidrolizados de caseína e proteinas de soja (1, 5, 19, 22).

Na análise dos processos clínicos não foram encontradas provas de provocação realizadas com objectivo de diagnóstico (efectuadas por decisão e sob controlo médico). No entanto, foi considerado equivalente a prova de diagnóstico, a história de recidiva da sintomatologia após precoce tentativa materna de reintrodução do leite de vaca, o que se verificou em 30% das crianças hospitalizadas (31/104). Das provas realizadas, com objectivo de reintrodução definitiva do leite, 56% das crianças que efectuaram a primeira tiveram uma prova negativa após 6 meses de evicção média, possibilitando uma reintrodução definitiva do leite de vaca cerca dos 12 meses de idade (5).

A utilização dos critérios de Goldman para o diagnóstico de IPLV revelou-se, no nosso estudo, pouco útil. O seu uso rigoroso leva ao diagnóstico de um menor número de casos, quer pela dificuldade na realização das três provas, quer pelo facto das crianças poderem ficar tolerantes antes da terceira prova (10, 25, 37). O diagnóstico de IPLV deve ser fundamentalmente apoiado na clínica e nas provas de provocação, cuja negatividade em mais de 50% das crianças, após 9 meses de evicção, permite tentar a reintrodução do leite de vaca a partir desta idade (14). Este estudo permitiu-nos confirmar a ausência duma actuação uniforme na abordagem diagnóstica e terapêutica, pelo que consideramos indispensável a sua discussão e uniformização.

Assim, propomos a seguinte metodologia de actuação:

1 - O diagnóstico deve ser apoiado, fundamentalmente, na clínica e em, pelo menos, uma prova de provocação, a evitar nos casos de apresentação grave.

2 - O estudo complementar pode ser útil no esclarecimento do processo etiopatogénico subjacente bem como no seu controlo. A biópsia intestinal deverá ser realizada perante a existência de enteropatia crónica.

3 - As proteínas do leite de vaca devem ser excluídas da dieta por um período nunca inferior a nove meses.

4 - As provas de provocação devem ser sempre realizadas em regime de internamento. Nas crianças com manifestações digestivas deve ser excluída a possibilidade de coexistência de intolerância à lactose.

BIBLIOGRAFIA

1. **Kettelhut BV, Metcalfe DD:** Adverse reactions to foods. In *Allergy Principles and Practice*: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, et al. 3.ª ed. II vol.. The C. V. Mosby Company; 1481-1502, 1988.

2. **Patrick MK, Gall DG:** Protein intolerance and immunocyte and enterocyte interaction. *Pediatric Clin North Am* 35 (1): 17-34, 1988.

3. **Stern M, Walker WA:** Food allergy and intolerance. *Pediatr Clin North Am* 32 (2): 471-492, 1985.

4. **Navarro J, Schmitz J:** Sensibilisation aux proteínes alimentaires. In *Gastro-Entérologie Pédiatrique*: Navarro J. Schmitz J. Flammarion Médecine-Sciences, 175-188, 1986.

5. **Lebenthal E:** Cow's milk protein allergy. *Pediatr Clin North Am* 22 (4): 827-833, 1975.

6. **Anderson JA:** The establishment of common language concerning adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol* 78 (suppl 1): 140-143, 1986.

7. **Gerrad JW, Mackenzie J, Goluboff N et al:** Cow's milk allergy. Prevalence and manifestations in an unselected series of newborns. *Acta Paediatr Scand* 234 (suppl): 1-21, 1973.

8. **Stintzing G, Zetterstrom R:** Cow's milk allergy, incidence and pathogenetic role of early exposure to cow's milk formula. *Acta Paediatr Scand* 68: 383-387, 1979.

9. **Foucard T:** Development of food allergies with special reference to cow's milk allergy. *Pediatrics* 75 (suppl): 177-181, 1985.

10. **Fontaine JL, Baudon JJ:** L'intolérance aux proteínes du lait de vache. *Pédiatrie* 29(17): 1403-1410, 1979.

11. **Fernandes RS:** Alergia às proteinas do leite de vaca na criança. Revisão de 46 casos. *Mom Méd* 25 (401): 15-21, 1985.

12. **Zeiger RS, Heller S, Mellon M et al:** Effectiveness of dietary manipulation in the prevention of food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 78 (suppl 1): 224-237, 1986.

13. **Fernandes RS:** Alergia alimentar na criança. *C Imunoalergologia Pediátrica* 5 (1): 31-35, 1990.

14. **Hermier M, Lachaux A, Descos B:** Les intolerances aux proteines du lait de vache (IPLV). I - Manifestations cliniques et biologiques. *Pediatrie* 41 (1): 71-81, 1986.

15. **Bock SA:** A critical evaluation of clinical trials in adverse reactions to foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 78 (suppl 1): 165-174, 1986.

16. **Hill DJ, Davidson GP, Cameron D et al:** The spectrum of cow's milk allergy in childhood. Clinical, gastroenterological and immunological studies. *Acta Paediatr Scand* 68: 847-852, 1979.

17. **Navarro J, Cézard JP:** L'intolérance primaire aux protéines du lait de vache chez le nourrison et le jeune enfant: A propos de 120 cas. *Med Digest et Nutr (QM)* 32. 24-26, 1984.

18. **Goldman AS, Anderson DW, Jr Sellers WA et al:** Milk allergy. I Oral challenge with milk and isolated milk proteins in allergic children. *Petiatrics* 32: 425, 1963.

19. **Walker-Smith J:** Cow's milk protein intolerance. Transient food intolerance of infancy. *Arch Dis Child* 50: 347-350, 1975.

20. **Burks AW, Williams LW, Castell HB et al:** Antibody response to milk proteins in patients with milk-protein intolerance documented by challenge. *J Allergy Clin Immunol* 85: 921-926, 1990.

21. **Hermier M, Descos B, Lachaux A:** Les intolerances aux proteines du lait de vache (IPLV). II - Diagnostic, etiopathogenie, traitement. *Pédiatrie* 41 (3): 251-261, 1986.

22. **Businco L, Bellioni B, Cantani A et al:** Dietary treatment and prevention of allergy. *C Imuno-Alergologia Pediátrica* 6 (3): 5--10, 1991.

23. **Harris MC, Kolski GB, Campbell DE et al:** Ontogeny of the antibody response to cow milk proteins. *Ann Allergy* 63: 439-443, 1989.

24. **Israel EJ, Walker WA:** Host defense development in gut and related disorders. *Pediatr Clin North Am* 35(1): 1-15, 1975.

25. **Ventura A, Greco L, Balli F et al:** Cow's milk alllergy in the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 348 (suppl): 1-14, 1988.

26. **Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF et al:** Food allergy: The major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child* 59: 326-329, 1984.

27. **Gryboski JD:** Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 40: 354-362, 1967.

28. **Berezin S, Schwarz SM, Glassman M et al:** Gastrointestinal milk intolerance of infancy. *AJDC* 143: 361-362, 1989.

29. **Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E et al:** Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child* 50: 351-356, 1975.

30. **Fontaine JL, Navarro J:** Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infance. *Arch Dis Child* 50: 357-362, 1975.

31. **Iyngkaran N, Robinson MJ, Prathap K et al:** Cow's milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis. *Arch Dis Child* 53: 20-26, 1978.

32. **Walker-Smith J, Harrison M, Kilby A et al:** Cow's milk--sensitive enteropathy. *Arch Dis Child* 53: 375-380, 1978.

33. **Berg NO, Jakobsson I, Lindberg T:** Do pre - and postchallenge small intestinal biopsies help to diagnose cow's milk protein intolerance? *Acta Paediatr Scand* 68: 657-661, 1979.

34. **Salazar de Sousa J, Silva A, Pereira MV et al:** Cow's milk protein-sensitive enteropathy: Number and timing of biopsies for diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52 (2): 207-209, 1986.

35. **Iyngkaran N, Yadav M, BOey CG et al:** Severity and extent of upper small bowel mucosal damage in cow's milk protein-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 7 (5): 667-674, 1988.

36. **Stintzing G, Johansen K, Magnusson KE et al:** Intestinal permeability in small children during and after rotavirus diarrhoea assessed with diferrente-size polyethyleneglycols (PEG 400 and PEG 1000). *Acta Paediatr Scand* 75: 1005-1009, 1986.

37. **Jakobsson I, Lindberg T:** A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 68: 853-859, 1979.

A Criança Asmática e o Desporto na Escola

- Inquérito aos Professores de Educação Física do Ensino Preparatório e Secundário.

PIRES J. * - FRAGA A. ** - BARRETO A. *** - *Coimbra - Portugal*

RESUMO

Efectuou-se um inquérito sobre asma dirigido aos professores das escolas do Centro do País. A taxa de resposta foi satisfatória. A maioria dos professores conhece asmáticos (86%) mas não se considera bem informada (73%), embora pensem que os alunos asmáticos podem ou devem mesmo praticar desporto.

Torna-se necessário aumentar o nível de conhecimentos dos professores sobre ASMA.

PALAVRAS CHAVE: Asma; Desporto; Escola; Professor de Educação Física.

SUMMARY

A questionnaire on asthma in schools was replied by 200 teachers of physical education. The response rate was satisfactory. Most teachers know asthmatics (86%), but they don't consider aware about asthma. Nevertheless they think that asthmatics can or must do sport at school.

It is recomendable that all school teachers receive teaching about ASTHMA.

KEY-WORKS: Asthma; Sport; School; Physical Education Teacher.

INTRODUÇÃO

Nos países mais desenvolvidos a asma é a doença crónica de infância mais frequente (1).

Embora se levantem múltiplos problemas metodológicos no estudo da prevalência da asma, os dados epidemiológicos apontam para valores de 5 a 10% na prevalência da asma infantil, considerando os estudos conduzidos em diversos países (2). A asma desencadeada pelo esforço constitui um problema clínico frequente, nas crianças asmáticas, considerando os níveis de actividade física nesta faixa etária. Alguns AA verificam a existência de sintomas desencadeados pelo esforço em cerca de 90% das crianças com asma (3, 4, 5). O não reconhecimento das suas manifestações e o incorrecto controle terapêutico são causas frequentes de morbilidade, abstencionismo escolar importante e limitação das práticas físicas e desportivas (6).

MATERIAL E MÉTODOS

Nesta perspectiva os AA do artigo, propuseram um inquérito aos professores de educação física das escolas preparatórias e secundárias da região Centro do País (PEFs), visando o reconhecimento da asma na prática quotidiana, o nível dos seus conhecimentos ácerca da doença e o eventual interesse na obtenção de mais informações sobre o problema. Basearam-se, para a sua elaboração, num inquérito realizado em França, no departamento de Hérault e que englobou 108 questionários - "L'enfant asthmatique et le sport au collége: enquête auprés des professeurs d'éducation physique et sportive" - G. Menardo-Mazeran, F.B. Michel, J.L. Menardo em Revue Française des Maladies Respiratoires 1990, 7, 45-49.

Assim, enviou-se o questionário - cujo modelo se reproduz - destinado a ser respondido pelos respectivos professores de Educação Física, de modo anónimo, contendo perguntas de escolha múltipla com a existência sistemática da possibilidade de resposta "Não sabe", afim de evitar respostas ao acaso, na medida do possível.

RESULTADOS

Foram recebidos 230 questionários dos 400 enviados para os estabelecimentos de ensino, mostrando a existência de uma boa taxa de resposta.

Média de idades dos PEFs.....34 anos
Média de anos de actividade.....10,9 anos
Média de alunos por PEF.....184 alunos

* Assistente graduado de Pneumologia do Centro Hospitalar de Coimbra.
** Assistente de Pneumologia do Centro Hospitalar de Coimbra.
*** Director do Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Coimbra.

Como em todos os casos semelhantes houve questões sem resposta por parte de alguns professores. As crianças a que o inquérito se refere fazem parte de turmas mistas e têm idades de um modo geral compreendidas entre 10 e 17 anos.

Há, entre os PEFs respondentes, um predomínio do sexo masculino (63%) em relação ao feminino; é significativa a existência de um grande número de professores com idade igual ou inferior a 25 anos (17%), representando os escalões etários dos 26 aos 35, dos 36 aos 45 e superior a 45 anos de idade respectivamente 38,4%, 34,5% e 10%; a maioria dos professores têm de 100 a 200 alunos (47,1%) ou mais (36,5% têm mais de 200 alunos); é práticamente igual a percentagem dos que desempenham as suas funções há menos ou há mais de 10 anos (48 e 52% respectivamente).

A Asma na prática quotidiana

A grande maioria dos PEFs conhece asmáticos (86%) e já presenciou episódios de asma na vida quotidiana, na actividade profissional ou em ambas (62,9%) - QUADRO 1; os que nunca assistiram a crises são sobretudo os mais novos, como aliás seria de esperar.

QUADRO 1

	Não responde-ram	sim	não	não sabe
PEFs que conhecem asmáticos	1	199	30	0
PEFs que presenciaram crises	3	145	82	0
na vida quotidiana		37	17	
na vida profissional		26	11	

Entre os PEFs respondentes o sentimento predominante perante uma crise foi o medo moderado (75,8%), muitos dos quais ficam inseguros (61,6%); alguns referiram a inexistência de impressão particular (20,1%) - apesar de se reconhecerem amuidadas vezes inseguros - e poucos exprimiram confiança (21,6%); os que mais ajudaram não foram necessáriamente os mais velhos, aqueles com mais anos de actividade ou os mais confiantes, embora estes últimos quase sempre tenham prestado ajuda!

Conhecimentos sobre Asma

A maior parte dos PEFs inquiridos (66,5%) sabe que a asma é causada por fenómenos de obstrução brônquica e alguns afirmam mesmo não se tratar de uma afecção pulmonar; 15,2% acham que a asma é uma afecção pulmonar e sómente 6% afirmam tratar-se de um problema quer brônquico quer pulmonar. Os restantes ou não sabem ou não respondem.

A maior parte entende que a asma é sobretudo causada por uma conjugação de factores alérgicos ou psíquicos (42,1%) ou só devida a factores alérgicos (33,4%). A percentagem dos que entendem haver uma origem multifactorial é muito menor. Poucos são os que, ou não sabem ou não respondem!; realce-se o facto de nenhum admitir a existência de factores psíquicos como causa única de asma!

Setenta e cinco por cento dos PEFs sabem que os asmáticos se apercebem da sua obstrução brônquica, mas é muito menor a percentagem dos que sabem que a função respiratória do asmático pode ser superior ao normal (30,4%); a maior parte admite não saber ou não responde pura e simplemente! No entanto, a quase totalidade dos PEFs acha que os alunos com asma podem e/ou devem fazer desporto (>95%) - QUADRO 2.

QUADRO 2

	Não respon-deram	Sim	Não	Não sabe
O asmático tem noção das modificações do ap. resp.	11	174	38	7
O asmático pode ter função resp. superior ao normal	35	70	51	74
O asmático pode/deve praticar desporto	7	221	2	0

Informação

Talvez por a maioria não se considerar bem informada sobre o tema "ASMA" (73%) quase todos exprimem o desejo de uma informação médica mais detalhada, quer com palestras, videos ou, de preferência, ambos. São

mesmo poucos os professores que se consideram bem informados (16%) e mesmo esses, na quase totalidade, desejam maior informação - QUADRO 3.

QUADRO 3

	Não respon-deram	Sim	Não	Não sabe
Sente-se suficientemente informado?	13	41	168	8
Desejo de informação	7	223	0	0

Discussão

Evidentemente que nem todos os professores de todas as escolas contactadas responderam ao questionário, mas podemos considerar como satisfatória a percentagem de respostas obtidas, o que nos leva a supor que a asma é um problema com o qual muitos se preocupam.

O questionário proposto foi muito semelhante ao efectuado em França (7): apresentado como um mini-inquérito com uma linguagem facilmente perceptível, sem pormenores técnicos e anónimo, com a intenção de conhecer a atitude do maior número possível de Professores de Educação Física perante os seus alunos asmáticos e de ter uma noção dos seus conhecimentos sobre asma.

Se partirmos do princípio que a incidência média da asma é da ordem dos 5% na população em geral, então poderemos estimar em cerca de 2000 os alunos asmáticos que estes professores têm ao seu cuidado, em cada ano lectivo! Como práticamente 36% dos PEF respondem nunca ter observado crises de asma parece inferir-se que o problema da asma é subalternizado, tendo em consideração que cada professor tem a seu cargo, em média, cerca de 180 alunos por ano. É natural que os alunos asmáticos de cada um desses professores que nunca observaram crises de asma sejam solicitados a participar em actividades desportivas mais exigentes para a sua condição do que os alunos asmáticos dos PEF que já presenciaram crises e que em princípio serão mais prudentes.

Embora os conhecimentos gerais sobre a natureza da asma sejam satisfatórios - globalmente melhores que os dos colegas franceses - de um modo geral os PEFs acreditam, erradamente, que os asmáticos têm uma noção perfeita das alterações do calibre da sua árvore brônquica e que a asma se deve preferencialmente a factores de natureza alérgica, associados ou não a outros de natureza psíquica, o que pode constituir um perigo já que os leva a pedir frequentemente aos seus alunos a execução de exercícios que exigem esforços que, por vezes, são contra-indicados! É que, por outro lado, apesar de a maioria dos inquiridos reconhecer que os seus conhecimentos sobre a ASMA são deficientes, não hesitam em opinar que os alunos asmáticos podem e devem mesmo praticar desporto nas escolas!

Á semelhança do que é preconizado por outros AA de outros países (7) (8) (9), seria por isso prudente melhorar o grau de conhecimentos dos PEFs através de acções de formação - e os professores desejam-nas - podendo dessa forma minorar o medo que eles referem quando estão perante asmáticos em crise; essas acções conduziriam, por outro lado, a uma diminuição do sentimento de insegurança e deveriam chamar particularmente a atenção dos PEFs para a importância de uma actuação profilática das crises, nomeadamente as desencadeadas pelo esforço.

A melhoria da educação sanitária a nível das escolas - concomitantemente com a família - trará necessáriamente benefícios palpáveis aos asmáticos dessas escolas, que se vão traduzir numa maior disponibilidade e compreensão dos seus problemas, conduzindo a um menor absentismo, melhor rendimento escolar, menor rejeição da doença e consumo de medicamentos.

BIBLIOGRAFIA

1. **Pauwels R, Snashall P.D.** — Asthma and the patient, in A practical approach to asthma. CBA Publisihing Services, 1986.

2. **Wilson JD** — Asthma; the dimension of the problem, in Steroids in asthma, ADIS Press, 1983.

3. **Jones NL** — Clinical exercise testing. W.B. Saunders Company, 1988.

4. **Rubinstein I** et al. - Imediate and delayed broncoconstriction after exercise in patients with asthma. N Eng J Med 1987; 317: 482-5.

5. **Mc Fadden ER** - Asthma: general features, pathogenesis and pathophysiology. in Alfred Fishman - Pulmonary Diseases and disorders. 2nd ed Mac Graw - Hill Book Company, 1988.

6. **Martin AJ** - Asthma from childhood at age 21: the patient and his disease. B Med Journal, 1982; 284:380.

7. **Menardo - Mazeran G, Michel FB, Menardo JL** - L'enfant asthmatique et le sport au collége: enquête auprés des professeurs d'éducation phsysique et sportive. Rev Mal Resp 1990; 7: 45-9.

8. **Bevis M, Taylor B** - What do school teachers know about asthma?. Arch Dis Child 1990; 65:622-5.

9. **Hill RA, Britton JR, Tattersfield AE** - Management of asthma in schools. Arch Dis Child 1987; 62:414-5.

QUESTIONÁRIO

A ASMA na prática quotidiana

- Conhece asmáticos no seu ambiente de trabalho ou familiar?
- A asma é a situação mais frequente entre os seus alunos?
- Já presenciou crises de asma?
  * na sua vida quotidiana
  * na sua vida profissional

- No caso afirmativo, que sentimento lhe despertou?
  * nenhuma impressão particular
  * medo moderado
  * medo intenso

- Tentou ajudar na crise?

- Sentiu-se:
  * desarmado
  * inseguro
  * confiante

Conhecimentos sobra ASMA

- A asma é uma afecção:
  * dos brônquicos, que não podem levar o ar aos pulmões
  * dos pulmões que não asseguram as trocas gasosas

- A asma é devida: (uma só resposta)
  * essencialmente a problemas psíquicos
  * essencialmente a problemas alérgicos
  * essencialmente a problemas alérgicos e psíquicos
  * a outros factores não citados e eventualmente associados a um e/ou outro dos precedentes

- O asmático apercebe-se perfeitamente das modificações patológicas do seu aparelho respiratório.

- O asmático pode ter uma função respiratória superior à normal.

- A criança asmática
  * pode
  * deve praticar desporto na escola

Informação

- Sente-se perfeitamente informado sobre "ASMA" para propor quaisquer actividades aos seus alunos?

- Gostaria de ter uma informação médica mais detalhada.
  * com palavras
  * com video
  * com video e palestras.

Determinação da N-metilhistamina na Urina após Provocação Brônquica com Água Destilada

J. P. MOREIRA DA SILVA * - JOSEFINA RODRIGUES * - J. T. COSTA * - F. CARBALLADA * - LUÍS DELGADO **
ROSA M. MIRANDA *** - M. TERESA SERRA *** - MARIANELA VAZ **** - *Porto - Portugal*

RESUMO

Durante os últimos anos foram isolados potentes mediadores dos mastócitos e outras células inflamatórias com grande significado nas alterações das vias aéreas na asma. Sabe-se que a histamina é um importante mediador nas doenças alérgicas mas o seu papel exacto na asma ainda não está bem estabelecido. A nebulização ultrassónica com água destilada (AD) é um bom teste na avaliação da hiperreactividade brônquica e a libertação de mediadores por via não imunológica. Com o objectivo de avaliar o envolvimento da histamina na AD, mediram-se os níveis de N-metilhistamina urinária em 22 asmáticos (10 homens e 12 mulheres), idade média 22,2 ± 9 anos, antes e 1, 2, 3 e 4 horas após o teste. Somente 16 em 22 doentes tiveram queda significativa do VEMS (20%). Houve uma variação dos valores individuais da excreção de N-metilhistamina sem padrão consistente. Não havia diferenças significativas entre respondedores e não respondedores e entre atópicos e não atópicos, sugerindo que a libertação local de mediadores é mais relevante na asma induzida por AD.

PALAVRAS-CHAVE: Hiperreactividade brônquica, teste de água destilada, N-metilhistamina urinária.

SUMMARY

During the last years many potent mediators have been isolated from mast cells and other inflamatory cells which could be of great significance in the development of airway changes in asthma. It is known that histamine is an important mediator in allergic diseases but its precise role in asthma is not yet, completely established. Ultrasonically nebulized distilled water (UNDW) challenge is a good test to evaluate bronchial reactivity and non-immunological release of mediators. To evaluate the involvement of histamine in UNDW, N-metilhistamine urinary levels were measured in 22 asthmatics (10 male and 12 female), mean age 22.2 ± 9 years, before, 1, 2, 3 and 4 hours after the challenge. Only 16/22 patients had a significant fall in Fev_1 (20%). There was a wide variation in individual values with no consistent pattern of N-metilhistamine excretion. No significant differences in responders or atopic patients were found, sugesting that local mediator release is more relevant to UNDW induced asthma.

KEY-WORDS: Bronchial hyperreactivity, Distilled Water, N-metilhistamine.

INTRODUÇÃO

As vias aéreas dos doentes asmáticos respondem com broncoconstrição à administração de água destilada em nebulização ultrassónica (1-6), o que não acontece nos indivíduos normais. Os mecanismos pelos quais este estímulo provoca broncoconstrição ainda não estão completamente esclarecidos mas pensa-se que um deles será a libertação de mediadores mastocitários.

A histamina, um dos mediadores pré-formados com maior importância nas reacções de hipersensiblidade imediata é sintetizada e armazenada em mastócitos e basófilos. Está demonstrado que os doentes asmáticos têm mastócitos no lumen das vias aéreas e que estes têm a capacidade de libertarem mais histamina do que os de indivíduos normais (7,8).

Foi verificado em estudos "in vitro" que os mastócitos libertam histamina quando mergulhados em solutos hipotónicos, provavelmente por entrada de água para o interior das células levando-as à desgranulação (9, 10, 11).

* Interno Complementar de Imunoalergologia
** Interno Complementar de Imunoalergologia e Assistente de Imunologia da Faculdade de Medicina do Porto
*** Assistente Hospitalar de Nefrologia
**** Chefe de Serviço e Directora da Unidade de Imunoalergologia
Unidade de Imunoalergologia - Medicina IV - Hospital S. João

Vários autores têm procurado avaliar as variações da histaminémia após provocação com exercício (12,13,14,15) e com alergénio (16,17,18), mas os resultados têm sido discrepantes, talvez devido à semi-vida curta da histamina (19) e a artefactos na sua determinação (20).

Este trabalho teve por objectivo determinar um dos metabolitos da histamina (N-metilhistamina) na urina de modo seriado após provocação com água destilada nebulizada ultrassónicamente.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 22 doentes asmáticos, 12 do sexo feminino e 10 do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 13-43 anos (média de 22,2 ± 9) sendo 16 atópicos e 6 não atópicos. Todos os doentes estavam em situação clínica estável não referiam nenhuma infecção respiratória nas 4 semanas que precederam o estudo e suspenderam todos os fármacos susceptíveis de interferirem nos resultados pelos períodos habitualmente recomendados (21). O VEMS basal (% previsto para o sexo, idade e altura) era superior a 80% em todos os indíviduos estudados.

Foram dadas instruções para não haver ingestão de alimentos que contêm histamina nas 48 horas anteriores ao estudo. Este constitui na realização de um teste de provocação com água destilada administrada em nebulização ultrassónica e na determinação da N-metilhistamina em várias amostras de urina, colhidas antes da prova, uma, duas, três e quatro horas após o fim da mesma. Após medição do volume de cada colheita, congelou-se uma amostra à temperatura de -20°C.

O teste de provocação com água destilada foi efectuada usando inalações sequenciais de água destilada, esterilizada à temperatura ambiente, administrada por um nebulizador ultrassónico modelo Heyer USE 77, fazendo variar o débito de 2 ml para 4 ml (débito medido volumétricamente em várias ocasiões) e o tempo de cada inalação: as duas primeiras duravam 1 minuto, as duas seguintes 2 minutos e a última 4 minutos. Administraram-se assim doses cumulativas de água destilada de 2, 4, 8, 16 e 32 ml de água (fig. 1). A prova era suspensa quando havia queda de VEMS de pelo menos 20% em relação ao valor basal ou após a administração dos 32 ml, se tal não se verificasse.

Determinação da N-Metilhistamina na Urina

O doseamento de N-metilhistamina (N-MH) na urina foi feito por um método de anticorpo duplo RIA (Pharmacia® Histamine RIA 50) segundo instruções do fabricante (fig. 2).

As amostras de urina foram descongeladas e diluídas em PBS a 1:51; adicionou-se 200µl desta urina diluída ou de N-MH standard à mesma quantidade de I^{125} histamina acoplada a albumina sérica do cão; em seguida juntaram-se 200µl de anticorpo monoclonal específico e a mistura foi incubada (16-20h) durante a noite a 4°C. No dia seguinte separou-se a N-MH livre e ligada, por adição de um segundo anticorpo (Imunosorbent) com incubação durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após centrifugação e decantação determinou-se a radioactividade no resíduo.

Determinou-se em cada amostra de urina a creatinina excretada, tendo os valores de N-MH encontrados sido expressos em mmol de N-MH/mol de creatinina.

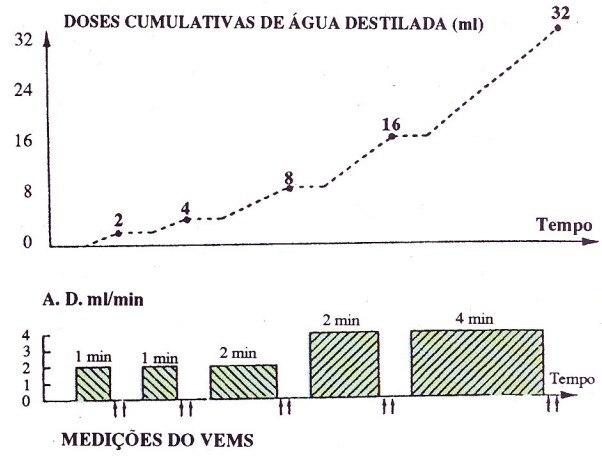


FIG. 1- *Diagrama ilustrativo da prova de provocação com água destilada*

PHARMACIA® HISTAMINE RIA

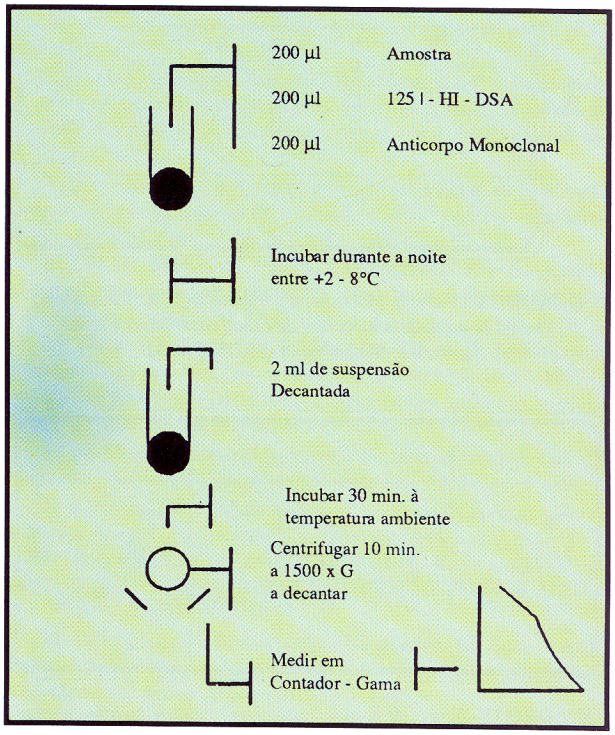


FIG. 2 - *Método laboratorial usado na determinação da N-metilhistamina na urina.*

RESULTADOS

Dos 22 doentes submetidos ao teste de provocação com água destilada, apenas 16 apresentaram queda de VEMS ≥ 20%, com volumes de água destilada inferiores a 32ml.

Verificou-se uma grande variabilidade dos valores individuais sem nenhum padrão consistente de excreção de N-metilhistamina na urina no grupo dos 22 casos avaliados em conjunto (Quadro I). Não se encontraram diferenças estatísticamente significativas quando se compararam os níveis médios de N-metilhistamina dos respondedores com os dos não respondedores à água destilada (Quadro II). Também não se verificaram diferenças estatísticamente significativas quando se compararam os níveis médios de N-metilhistamina dos doentes atópicos com os dos não atópicos (Quadro III).

QUEDA DO VEMS APÓS PROVOCAÇÃO COM AD	DOENTES n=22	BASAL	1 H	2 H	3 H	4 H
> 20%	1	98	55	86	100	110
	2	112	136	95	108	178
	3	99	100	87	156	118
	4	94	61	82	83	111
	5	142	113	43	177	185
	6	88	65	91	62	50
	7	164	198	68	62	147
	8	143	120	132	1103	81
	9	9	352	45	57	70
	10	188	88	128	185	190
	11	217	191	153	156	152
	12	132	146	183	105	105
	13	336	335	273	246	263
	14	152	180	108	163	97
	15	172	131	152	192	381
	16	166	115	147	195	149
< 20%	17	126	150	125	128	152
	18	124	82	117	98	100
	19	119	63	104	65	179
	20	89	84	100	138	170
	21	92	413	192	190	168
	22	203	151	104	112	211
	Médias	139.3	151,3	118.9	176.4	145.7

QUADRO I - *Valores individuais e médios de N-metilhistamina (mmol N-metilhistamina/mol de creatinina) basal e após provocação com água destilada (AD).*

	BASAL	1H	2H	3H	4H
Com queda (A)	144,5	149,0	117,1	196,9	149,2
N = 16					
EP	± 17,7	± 21,4	± 14,4	± 62,0	± 20,4
Sem queda (B)	125,5	157,2	123,7	121,8	246,7
N = 6					
EP	± 16,8	± 53,4	± 14,2	± 17,2	± 13,6

QUADRO II - *Níveis de N-metilhistamina (mmol N-metilhistamina/ /mol de creatinina) em respondedores (A) e não respondedores (B) à água destilada. Média e erro padrão da média; p >0,05 em qualquer comparação.*

	BASAL	1H	2H	3H	4H
Atópicos (média)	140,0	170,5	138,0	134,4	147,0
N = 16					
EP	± 18,3	± 26,6	± 23,3	± 14,6	± 14,3
Não atópicos (média)	123,8	99,9	162,5	164,0	165,0
N = 6					
EP	± 13,4	± 15,3	± 34,2	± 47,6	± 47,1

QUADRO III - *Valores médios de N-metilhistamina (mmol N -metilhistamina/mol de creatinina) em atópicos e não atópicos à água destilada. Média e erro padrão da média; p>0,05 em qualquer comparação.*

DISCUSSÃO

Tem sido demonstrado que a inalação de água destilada é um estímulo broncoconstritor em indivíduos com asma (1-6). O mecanismo envolvido não está perfeitamente esclarecido, mas o facto da broncoconstrição poder ser inibida pelo cromoglicato dissódico (6, 22) e por antihistaminicos nomeadamente a terfenadina (23, 24) apoia a hipótese de estar envolvida a libertação de mediadores.

A histamina, um importante mediador químico nas reacções de hipersensibilidade imediata, é sintetizada e armazenada em mastócitos e basófilos.

Em trabalhos recentes tem sido demonstrado que as variações osmóticas são responsáveis não só pelo desencadear do broncospasmo após inalação de solutos hipertónicos e hipotónicos (1, 2, 5) mas também pela asma induzida pelo esforço e pela tosse (25). A libertação de mediadores mastocitários (histamina e factor quimiotáctico de neutrófilos) tem sido associada às quedas do VEMS verificadas após o exercício e provocação com água destilada (26, 27, 28).

Também se tem observado "in vitro" que os mastócitos do rato quando incubados em solutos hipoosmolares libertam histamina (9, 29). Esta libertação, em resposta a soluções hipo ou hiperosmolares parece dar-se de uma forma dependente da dose (11).

Os resultados dos diferentes trabalhos sugerem algumas hipóteses quanto ao mecanismo subjacente á broncoconstrição observada após provocação com o exercício (30, 31).

Em alguns estudos tem sido demonstrado alterações na histamina plasmática após provocação antigénica (16, 17, 32, 33). No entanto dado que os métodos usados não eram específicos para a histamina, os resultados não são fiáveis (34, 35). Em ensaios mais recentes executaram-se determinações mais precisas deste mediador no plasma (36, 37).

Aproximadamente 10% da histamina libertada na circulação sanguínea é metabolizada por N-metilação e excretada na urina. Têm sido descritos vários métodos para a determinação da histamina e seus metabolitos (38, 39, 40, 41). No entanto diversos factores têm contribuido para a baixa fiabilidade dos resultados. Por um lado, é um mediador que se mantêm muito pouco tempo em circulação (19, 34) e por outro há artefactos t´cnicos que interferem naqueles doseamentos. Parece assim que a determinação do seu metabolito principal na urina, a N-MH pode reflectir níveis sanguíneos da mesma, com a vantagem da estabilidade, acessibilidade e possibilidade de revisão retrospectiva das urinas.

Neste trabalho encontramos valores urinários de N-MH muito dispersos, não havendo diferenças entre respondedores e não respondedores à água destilada e entre atópicos e não atópicos.

Tal como tem sido observado para os níveis urin ários e N-MH não parecem estar relacionados com as respostas brônquicas à provocação com água destilada. Provavelmente mediadores locais entre os quais a histamina, parecem ser mais relevantes na broncoconstrição induzida pela água destilada, sem no entanto haver alterações nos seus níveis sanguíneos e urinários.

BIBLIOGRAFIA

1. **Allegra L, Bianco S**: Non-specific broncho-reactivity obtained with ultrasonic aerosol of destilled water. *Eur J Respir Dis* 61 (suppl 106): 41-43, 1980.

2. **Schoeffel RE, Anderson SD,** Althouyan RE: Bronchial hyperreactivity in responde to inhalation of ultrasonically nebulized solutions of distilled water and saline. *Br Med J* 283: 1285-1287, 1981.

3. **Azevedo M, Fontes P, Castel-Branco MG et al**: Bronchial reactivity to ultrasonically nebulized distilled water (UNDW) in controls and patients with rhinitis and asthma (abstract). *Allergol Immunopathol* 15: 284, 1987.

4. **Azevedo M, Costa JT, Silva JM et al:** Comparison of bronchial reactivity to ultrasonically nebulized distilled water (UNDW) and methacholine (M) in asthmatic (abstract). *Allergol Immunopathol* 15: 284, 1987.

5. **Allegra L, Bianco S**: Ten years with "Fog induced" bronchoconstriction in adults and children: In allegra L, Rizzato G eds. Proceedings of the fourth Congress of the European Society of Pneumology: Bronchitis and Emphysema, MIlan and Stasa, Italy: Italian Journal of Chest Diease Publisher Inc, 1985.

6. **Anderson SD, Schoeffel RE, Finney M**: Evaluation of ultrasonically nebulized solutions for provocation testing in patients with asthma. *Thorax* 38: 284-291, 1983.

7. **Ts'ao C, Patterson R, Makema JM et al**: Ultrastructural identification of mast cells obtained from human bronchial lumens. *J Allergy Clin Immunol* 59: 320-326, 1977.

8. **Flint KC, Leung KBP, Hudspith BN et al**: Bronchoalveolar mast cells in extrinsic asthma: a mechanism for the initiation of antigen-specific bronchoconstriction. *Br Med J* 291: 923-926, 1985.

9. **Kaliner M, Austen FH**: Cyclic AMP, ATP and reversed anaphylatic histamine release from rat mast cells. *J Immunol* 112: 664--674, 1974.

10. **Bascom R, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM**: Histamine release (HR) from human basophils and mast cells using hipoosmolar solutions. *Am Rev Respir Dis* 131: 30, 1985.

11. **Rimmer PJ, Brow MJ**: Effect of hipo and hiperosmolarity on basophil histamine release. *Clin Allergy* 16: 221-230, 1986.

12. **Barner PJ, Brow MJ**: Venous plasma histamine in exercise and hyperventilation induced asthma in man. *Clin Sci* 61: 159-62, 1981.

13. **Hartley JPR, Charles TJ et al**: Arterial plasma histamine after exercise in normal individuals and in patients with exercise induced asthma. *Clin Sci* 61: 151-157, 1981.

14. **McFadden ER, Soter NA, Ingram RH**: magnitude and site of airway response to exercise in asthmatics in relation to arterial histamine levels. *J Allergy Clin Immunol* 66: 472-477, 1980.

15. **Morgan DJR, Moodley I, Phillips MJ, Davies RJ**: Plasma histamine in asthmatic and control subjects following exercise: influence of circulation basophils ans different assay techniques. *Thorax* 38: 771--77, 1983.

16. **Bath KN, Arroyane CM, Marney SR et al**: Plasma histamine changes during provoked bronchospasm in asthmatics subjects. *J Allergy Clin Immunol* 58: 647-56, 1976.

17. **Atkins PC, Rosenblum F, Dunskey EH, Coffey R et al**: Comparison of plasma histamine and cyclic nucleotides after antigen and methacholine inhalation in man. *J Allergy Clin Immunol* 66: 478-485, 1980.

18. **Kayser JJ, Kauffman HF, de Manchy JGR et al**: Urinary N-methilhistamine during early and late allergen-induced bronchial obstructive reactions. *J Allergy Clin Immunol* 74: 240-245, 1984.

19. **Ind PW, Brown MJ, Lhoste FJM, Macquim IM, Dallery CT**: Concentration effect relationships of infused histamine in normal volunteers. *Agents Actions* 12: 12, 1982.

20. **Ind PW, Barnes PJ, Brown MJ, Causon R, Dollery CT**: Measurements of plasma histamine in asthma. *Clin Allergy* 13: 61, 1983.

21. **Townley RJ, Hopp RY**: Inhalation methods for the study of airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 80 (2): 111-124, 1987.

22. **Higenbottam T, Stokes TG, Jamieson S, Hill C**: Bronchial reactivity in asthmatic adults with normal spirometric values. *Br Med j* 286: 1012-1014, 1983.

23. Effect of terfenadine and ipratropium Bromide on ultrasonically nebulized distilled water-induced asthma. *The Journal of International Medical Research* 18: 37-49, 1990.

24. **Azevedo M, Smith R, Falcão H, Rodrigues J, Costa T, Lopes I**: The effect of terfenadine on the asthmatic response to inhaled UNDW. *Clinical and Experimental Allergy*, vol 20 (suppl 1): p 37, July 1990.

25. **Eschenbacher WL, Boushey HA, Sheppard D**: Alterations in osmolarity of inhaled aerosols can cause bronchoconstriction and cough, but absence of a permeant anion causes cough alone. *Am Rev Respir Dis* 129: 211-215, 1984.

26. **Shaw R, Durham S, Torzillo P, Shoeffel RE et al**: Neutrophil chemaotatic activity following the inhalation of ultrasonically nebulized water (abstracts). *Aust N7 J Med* 13: 541, 1983.

27. **Lee TH, Brown MJ, Nagy L, Causon R et al**: Exercise induced release of histamine and neutrophil chemotactic factor in atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 70: 73-81, 1982.

28. **Shaw RJ, Anderson R, Durham SR et al**: Mediators of hypersensitivity and "fog" induced asthma. *Allergy* 40: 48-57, 1985.

29. **Day KO, Wade DN**: Effect of various drugs on the osmotic lysis of rat mast cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 5: 477-85, 1978.

30. **MacFadden ER Jr**: Hypothesis: exercise induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* vol 335: 880-883, 1990.

31. **Anderson SD**: Is there a unifying hypothesis for exercise induced asthma? *J Allergy Clin Immunol* 73: 578-583, 1984.

32. **Durham SR, Lee TH, Merrett J, Brown MJ et al**: Immunological studies of antigen induced late asthamtic reaction. *J Allergy Clin Immunol* 74: 49-60, 1984.

33. **De Monchy JGR, Keyser JJ, Kauffman HF, Beaumont F, De Vries K**: Histamine in late asthmatic reactions following house dust mite inhalation. *Agents Actions* 16: 252-5, 1985.

34. **Ind PW, Brown MJ, Lhoste FJM, Macquin I, Dallery CT**: Determination of histamine and its metabolits: concentration effect relationship of infused histamine in normal volunteers. *Agents Actions* 12: 12-13, 1983.

35. **Kaliner M, Shelhamer JH, Offesen EA:** Effects of infused histamine: correlation of plasma histamine levels and symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 69: 283-9, 1982.

36. **Brown MJ, Ind PW, Causon R, Lee TH**: A novel double iso topo technique for the enzymatic assay of plasma histamine: application to estimation of mast cell activation assessed by antigen challenge in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 69: 20-4, 1982.

37. **Deyer J, Warren K, Merlin S, Metcalfe DD, Kaliner M**: Measurement of plasma histamine: description of an improved method and normal values. *J Allergy Clin Immunol* 70: 82-87, 1982.

38. **McBride P, Bradley D, Kaliner M**: Evaluation of a radioimmunoassay for histamine measurements in biologic fluids. *J Allergy Clin Immunol* 82: 638-46, 1988.

39. **Porter GF, Mitchell RG**: The distribution of histamine in the blood of healty and asthmatic children. *Clin Sci* 38: 131-43, 1970.

40. **Mitchell RG, Thorm H, Richardson JE**: Histamine metabolism in man. *J Allergy Clin Immunol* 54:110-14, 1974.

41. **Stephan V, Zimmermann A, Kür J, Urbanek R**: Determination of N-methyhistamine in urine as indicator of histamine release in immediate allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 86 (pt 1): 862-868, 1990.

Fármacos que Contêm Sulfitos

CARLOS CUESTA * - J. P. MOREIRA DA SILVA ** - JOSEFINA RODRIGUES * -
Mª HELENA NOGUEIRA *** - M. G. CASTEL-BRANCO **** - *Porto- Portugal*

RESUMO

Estão descritas reacções alérgicas a sulfitos, que são usados em alguns produtos na Indústria Farmacêutica. Este trabalho tenta mostrar a listagem dos produtos farmacêuticos que contêm sulfitos. Recomenda-se que estes fármacos sejam usados criteriosamente em doentes asmáticos e evitados em doentes sensíveis a sulfitos.

PALAVRAS CHAVE: Fármacos com sulfitos; Asma.

SUMMARY

Allergic reactions to sulfite-containing drugs have been reported. This work shows the list of these drugs used in Portugal. It is recomended to use sulfite-containing drugs with caution in asthmatic and avoid them in sensitive patients.

KEY WORDS: Sulfite-containing drugs; Asthma.

INTRODUÇÃO

Os excipientes e aditivos existentes nas fórmulas medicamentosas têm sido descritos como inertes, por não terem um papel activo na prevenção ou tratamento (1).

Há uma longa listagem destes agentes utilizados pela indústria farmacêutica. Para alguns deles, como os sulfitos (2), tem sido descritas reacções de hipersensibilidade.

Os sulfitos são antioxidantes que exercem a sua acção como agentes redutores (3). Os mais frequentemente utilizados são: Bissulfito de Potássio ($KHSO_3$), Metabissulfito de Potássio ($K_2S_2O_5$), Dióxido de Enxofre (SO_2), Bissulfito de Sódio ($NaHSo_3$), Metabissulfito de Sódio ($Na_2S_2O_5$) e Sulfito de Sódio (Na_2SO_3).

Os agentes sulfíticos são muito utilizados como conservantes nos alimentos (4), bebidas (5) e fármacos (6). Existem numerosas referências bibliográficas a reacções adversas desencadeadas por via oral (7), inalada (8), parenteral (9), e tópica (10), causando reacções leves a severas e inclusivamente fatais. Estas podem assumir diversas manifestações tais como: flushing (4), hipotensão (11), urticária, angioedema (9,12) e asma (7,13). A incidência é de pelo menos 5% na população asmática (14), encontrando-se maior sensibilidade no grupo da triada ASA (asma, pólipos nasais e sensibilidade ao Ac. Acetil Salícílico) (15). A prevalência no grupo dos não asmáticos não é bem conhecida.

O mecanismo patogénico destas reacções adversas é pouco conhecido, mas estão implicados entre outros: 1) A hipersensibilidade ao dióxido de enxofre (So_2) inalado ou como resultante da decomposição do bissulfito, por acção directa sobre os receptores brônquicos (8); 2) Deficit de sulfito oxidase (16) e 3) Mediados por IgE (17).

A importância destes factos, a possibilidade de pôr em risco a vida do doente e a observação de que a presença de sulfitos não é citada nas etiquetas e prospectos dos produtos farmacêuticos, nem se mencionam nos simposium ou catálogos de uso comum, levou-nos a fazer uma listagem das especialidades farmacêuticas que os contêm. Tal listagem existe em alguns países, como a Espanha (18), USA (19), etc.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi escrita uma carta aos Laboratórios Farmacêuticos solicitando informação acerca da existência de sulfitos entre os componentes dos seus preparados farmacológicos. A compilação destes dados realizou-se entre os meses de Fevereiro a Novembro de 1990.

RESULTADOS

Responderam ao inquérito 92 Laboratórios dos quais 34 referiam a existência de sulfitos nos seus produtos e 58 negaram a sua presença. Os restantes Laboratórios não deram resposta.

As especialidades farmacêuticas que contem sulfitos e os respectivos Laboratórios são as seguintes:

Metabissulfito

Ciba-Geigy

Voltaren. Amp. 75 mg/3 ml (9,0 mg/amp.)

Lab. Scientia

Gripirinal. Comp.

Oftalamida. Colirio.

* Interno da Especialidade de Imunoalergologia
** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
*** Directora dos Serviços Farmacêuticos do H.S.J.
**** Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia

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

Lab. Azevedo
Privamida R.

Metabissulfito Sódico

Boehringer Mannheim
Lamuran. Gotas
Essex
Epione. Solu. Oftal.
Garalone. Inj. (10 mg/ml)
Garalone. Inj. (20 mg/ 0,5 ml)
Garalone. Inj. (40 mg/ml)
Garalone. Inj. (80 mg/2 ml)
Garalone. Inj. (160 mg/ 2 ml)
Netromicina. Inj. 15 e 150 mg/1,5 ml.
Netromicina. Inj. 50 e 100 mg/ml.
Netromicina. Inj. 200 mg/2ml.
Farmitalia Carlo Erba
Sintisone. Gotas.
Farmoquimica Baldacci
Metadoxil. Amp. Bebiveis (10 ml/5 mg)
Metadoxil. Amp. Parenterais (5 ml/2,5 mg).
Ferraz Lynce
Tanalmicina. Suspensão Coloidal.
Inibsa Portuguesa
Scandinibsa 2% com Epinefria.
Xilonibsa 2% com L-Norepinefrina.
Jaba
Vagopax Compositum. Amp. (5 ml/4 mg).
Laboratórios Antral
Stimulex. Xarope.
Lisomucin. Gotas.
Rigaminol. Inj.
Laboratórios Pfizer
Vibramicina. Xarope (1,5 mg/ml).
Merrell Dow Portuguesa
Rifadin. Suspensão oral.
Organon
Caviton. Amp. 10 mg.
Seber Portuguesa
Gamibetal. Xarope (0,1%).
Sofarimex
Rifex. Suspensão.
Sterlling Farmacêutica Portuguesa
Prelus. (0,120 g/100 ml).
Sosegon. Comp. (0,5 mg).
Tecnifar
Dexaval O. Colírio (2,5 mg/5 ml).

Bissulfito Sódico

Boehringer Mannheim
Calcio-Luvistina. Gel.
Bristol
Biclin 100 mg/2 ml (0,13%).
Biclin 500 mg/2 ml (0,66%).
Farma OTC
Vertel. Suspensão.
Laboratórios Bial
Vertel Suspensão.
Laboratórios Biofarma
Leuco-Hubber. Ovulos
Laboratório Normal
Flameril. Inj. (9 mg/2 ml).
Laboratórios Sanitas
Dibecacina 50 mg (2 mg).
Dibecacina 100 mg (4 mg).
Laboratório Vitália
Solução de Adrenalina.
Solução de Apomorfina
Solução de Atropina.
Solução de Escopolamina.
Solução de Novocaina.
Solução de Papaverina.
São para uso hipodérmico e contem 0,5 ‰.
Prospa
Rino-Septina liquida.
Sedival.
Robapharm Portuguesa
Exelen.
Sofarimex
Vagotrope. Inj.
Vagotrope S. Inj.
Squibb Farmacêutica Portuguesa
Suspan. Creme vaginal (2 mg/gm).

Dissulfito de Sódio

Laboratórios Medinfar
Audipax. (0,1 g/100 ml).

Metabissulfito Potassico

Laboratórios Antral
Rifam. Susp. oral.
Neurolictil. Inj.
Laboratórios Biofarma
Salofalk. Clister.
Merrell Dow
Rifocina. I.M. 250 mg. Inj.
Sofarimex
Dolandra. Comp.
Cordodopa. Inj.
Bê-Supra. Amp. I.M./I.V.

Sulfitos

Janssen
Nizoral. Creme

Sulfito Sódico

Essex Farmacêutica Portuguesa
Netromicina. Inj. 15 mg/1,5 ml.
Netromicina. Inj. 50 mg/ml.
Netromicina. Inj. 100 mg/ml.

Netromicina. Inj. 150 mg/1,5 ml.
Netromicina. Inj. 200 mg/2 ml.

Laboratórios Edol

Zincolcil. Colírio 10 ml (0,08%).
Sulfocil. Colírio 10 ml (0,4%).

Dióxido de Enxofre

Robapharm Portuguesa

Exelen

Hidrossulfito de Sódio

Farmoquimica Baldacci

Nucleodoxina. Amp. parenterais (4 ml/0,6 mg).

Hipossulfito de Sódio

Farmoquimica Baldacci

Neozimema K. Amp. Ip/Ev 0,9 mg.
Neozimema K. Amp. Ip/Ev 2,55 mg.

Pirossulfito de Sódio

Boehringer Ingelheim

Efortil. Comp.
Efortil. Soluto.
Mucospas. Xarope Adultos.
Mucospas. Xarope Criança.
Sympatol. Amp.
Vasculat. Amp.
Vasculat. Soluto.

Sulfureto Vermelho de Mercurio

Prospa

Pomada S. Lazaro.

Os laboratórios que não contêm sulfitos nas suas especialidades farmacêuticas são:

- Abbot; Alfredo Cavalheiro; A. Martins & Fernandes; Augusto Paiva dos Santos; Bayer; Beecham; Cilag; Contar; Cyanamid; Dagra; Euro-Labor; Farmácio Brito; Fernando de Oliveira; Gist-Brocades; Glaxo; Helsinn; Hoeschst; Industrias Palex; Instituto Pasteur; Johnson & Johnson; Kevel; Knoll Lusitana; Lab Esfar; Lab Davi; Lab Farmacore; Lab-Laboratórios; Lab Lepori; Lab Russel; Lab Sigma; Lab Wellcome Portuguesa; Lab Zimaia; Lederle; Luso-Fármaco; Lusoterapia; LMC- Material Clínico; Merck Portuguesa; Merck Sharp & Dohme Limitada; Neo-Farmacêutica; OM Portuguesa; Orcore; Produfarma; Produtos Bioty; Quimifar; Reprefar; Salusif; Sanofi; Searle Farmacêutica; Sermédica; Siderfarma; Smith Kline & French; Sociedade Medicinal Souza Soares; Socofar; Sofex; Sovex; Serono; UCB; Upjohn Farmoquímica; Zyma.

CONCLUSÃO

A industria farmacêutica utiliza aditivos na elaboração de fármacos nos casos estrictamente necessários e nas doses precisas, cabendo ao Ministério da Saúde a tarefa de vigilância e controlo que garanta a saúde do consumidor. Neste sentido sugerimos a elaboração dum regulamento que obrigue à referência no prospecto dos medicamentos da totalidade dos elementos que participam na sua composição, não só dos principios activos, mas também dos chamados inactivos ou inertes, que como mencionamos podem produzir reacções adversas.

A listagem apresentada mostra a existência de sulfitos nestes fármacos e por isso o aparecimento de uma reacção suspeita aos 2-15 minutos após a ingestão, é útil para ajudar a estabelecer o diagnóstico. Quando a história sugerir sensibilidade aos sulfitos, podem utilizar-se provocações para confirmar a sensibilidade e aconselhar a evicção desses produtos. A administração destes fármacos a doentes asmáticos deve ser criteriosamente considerada.

BIBLIOGRAFIA

1. **Napke E, Stevens DG:** Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution. *Can Med Assoc J* 131 (12): 449-452, Dec 15, 1984.

2. **Simon RA:** Adverses reactions to drug additives. *J Allergy Clin Immunol* 74 (4 Pt 2): 623-630, Out 1984.

3. **The Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain:** Preservatives and Antioxidants a In: The Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain. *Martindale Editorial Staff* 1982; 1281-1293.

4. **Settipane GA:** The restaurant syndromes. *N Engl Reg Allergy Proc J* 8 (1) 39-46 Jan-Feb, 1987.

5. **Halpern GM, Gershwin ME, Ough C, Fletcher MP, Nagy SM Jr:** The effect of white wine upon pulmonary function of asthmatic subjects. *Ann Allergy* 55 (5) 686-690, Nov 1985.

6. **Baker GJ, Collet P, Allend DH:** Bronchospasm induced by metabisulfite containing foods and drug. *Med J Aust* 2: 614, 1981.

7. **Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee JA, Busse WW:** Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. *Am J Med* 81 (5) 816-820, Nov 1986.

8. **Witek TJ Jr, Schachter EN:** Detection of sulfur dioxide in bronchodilator aerosols. *Chest* 86 (4): 592-594, Out 1984.

9. **Schwartz HJ, Gilber IA, Lenner KA, Sher TH, McFadden ER JR:** Metabisulfite sensivity and local dental anesthesia. *Ann Allergy* 62 (2) 83-86, Feb 1989.

10. **Schwartz HJ, Sher TH:** Bisulfite intolerance manifest as bronchospasm following topical dipivefrin hydrochoride therapy for glaucoma. *Arch Ophtalmol* 103 (1) 14-15, Jan 1985.

11. **Riggs BS; Harchelroad FP Jr, Poole C:** Allergic reaction to sulfiting agents. *Ann Emerg Me* 15 (1): 77-79, Jan 1986.

12. **Botey J, Cozzo M, Eseverri JL, Marin A:** Sulfites and skin pathology children. *Allergol Immunophatol* (Madr) (Spain) 15 (6): 365-367, Nov-Dec 1987.

13. **Fine JM, Gordon T, Sheppard D:** The roles of pH and ionic species in sulfur dioxide and sulfite induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 136 (5) 1122-1126, Nov 1987.

14. **Mathison DA, Stevenson DD, Simon RA:** Pricipitating factors in asthma. Aspirin, sulfites and other drugs and chemicals. *Chest* 87 (1 suppl): 50s-54s, Jan 1985.

15. **Maria Y, Vaillant P, Delorme N, Moneret-Vautrin DA:** Les accidents graves lies aux metabisulfites. *Rev Med Interne* 10 (1): 36-40, Jan-Feb 1989.

16. **Acosta R, Granados J, Mourelle M, Perez-Alvarez V, Quezada E:** Sulfite sensitivity: relationship between sulfite plasma levels and bronchospasm. Case report. *Ann Allergy* 62 (5). 402-405, May 1989.

17. **Wuthrich B, Huwyler T:** Das Disulfit-Asthma. *Schweiz Med Wochenschr* (Switzerland) 119 (35): 1177-1184, Sep 1989.

18. **Cuesta J, Alvarez E, Garcia MA, Gomis P, Anaya M, Losada E:** Especialidades farmacêuticas que contienen sulfitos. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* Vol 3 Nº 4: 173-180, Noviembre 1988.

19. **Settipane GA:** Drugs with sulfites. *Allergy Proceedings* Vol I Nº 2: 9-11, 1987.

Alergia a Fungos

INÊS LOPES * - CARLOS CUESTA * - MARIANELA VAZ ** - *Porto - Portugal*

RESUMO

A alergia a fungos, em contraste com a de outros inalantes, não é de diagnóstico fácil devido à natureza complexa dos alergénios fúngicos.

Os autores, fazem uma revisão sobre a alergia a fungos, salientando as dificuldades de estabelecimento do diagnóstico e abordam as características clínicas e métodos terapêuticos.

PALAVRAS-CHAVE: alergénios, testes cutâneos, alergia a fungos.

SUMMARY

Mould allergy is not so easily diagnosed as allergy to other inhalant allergens because of the complex nature of moulds allergens.

In this review the authors reports the role of mould spores in eliciting clinical allergy and the problems involved in establishing a specific diagnosis. Finally the therapeutic measures are discussed.

KEY-WORDS: allergens, skin testing, mould allergy.

INTRODUÇÃO

Os fungos são organismos ubiquitários, eucarióticos, típicamente filamentosos e produtores de esporos. A unidade estrutural básica na maior parte deles é a hifa, filamento tubular ramificado que possui uma parede celular composta por quitina e outros carbohidratos complexos. Colectivamente, as hifas formam o micélio ou corpo do organismo. Alguns fungos existem exclusivamente como células simples, outros são dimórficos e crescem sob a forma de levedura ou micelial conforme as condições ambienciais. Dependem do meio exterior para a sua nutrição e podem existir como saprófitas ou parasitas (1). Desenvolvem-se melhor a temperaturas entre os 18° e 32° e humidade de 65%, no entanto, alguns toleram temperaturas extremas de -56° a 70°C e humidade relativa de 0 a 100%. No interior da habitação, a humidade é um dos factores mais importantes no crescimento, constituindo as áreas de armazenamento de alimentos, estufas, contentores de lixo, entre outros, locais ideais para o desenvolvimento (2).

CLASSIFICAÇÃO

A classificação dos fungos é efectuada geralmente com base no tipo de reprodução e características dos esporos (1). A reprodução pode ser assexual e/ou sexual ou por simples fragmentação. Os esporos em estadio imperfeito resultam da replicação assexual e em estadio perfeito da sexual. Assim, de acordo com o tipo de esporo sexual produzido, definem-se três classes de fungos: Basidiomicetos, Ascomicetos e Ficomicetos (incluindo duas sub-classes: Oomicetos e Zigomicetos). A classe dos Deuteromicetos (Fungi Imperfecti) é constituída pelos que não têm estadio perfeito para além dos esporos em estadio imperfeito das outras classes. A maior parte dos fungos com relevância clínica, pertencem a este grupo (Quadro I) (2).

QUADRO I

Classificação dos Fungos (1,2)

CLASSE	ESPÉCIE	COMENTÁRIOS
Deuteromicetos	*Alternaria*	Fungos mais comuns do exterior. Aumento da concentração dos esporos nos dias quentes, secos e ventosos.
	Cladosporium	A concentração no interior da habitação é geralmente 25% da do exterior. Doentes sensibilizados têm exarcebação de sintomas no fim do Verão.
	Aspergillus *Penicillum*	Fungos mais comuns do interior da habitação.
	Fusarium	Aumento de esporos nos dias quentes. Parasita de plantas.
	Helminthosporium	Parasita de plantas
	Aureobasidium	Coloniza o papel e madeiras
Zigomicetos	*Rhizopus* *Mucor*	Predomínio no ambiente doméstico. Contaminantes do pão e alimentos açucarados.
Basidiomicetos		Predomínio nas áreas rurais
Ascomicetos	*Arthroderma*	Prevalentes nas fábricas de madeiras. Relevância clínica não conhecida.
Oomicetos	*Pythium* *Plasmopara*	Infectam cebolas e videiras. Não está provado serem aeroalergénios

* Interno Complementar de Imunoalergologia

** Chefe de Serviço, responsável pela Unidade de Imunoalergologia

Unidade de Imunoalergologia -Seviço Medicina IV - Hospital S. João

LIMITAÇÕES NO ESTUDO DA ALERGIA A FUNGOS

Os fungos têm sido referidos como causas importantes de asma, mas a alergia a fungos é um dos aspectos mais difíceis de investigar. A identificação dos aeroalergénios é ainda a maior barreira nesse estudo. Sem informação detalhada do tipo e quantidade de antigénios na atmosfera em diferentes ocasiões e locais e sem estandardização dos alergénios para os testes cutâneos e de provocação específica, não é possível correlacionar os sinais e sintomas de doença com a exposição (3). As técnicas tradicionais de cultura e identificação microscópica têm limitações (4), pelo que é necessário a combinação com ensaios imunoquímicos para definir a quantidade, tamanho da partícula e distribuição de um tipo particular de fungo.

Os extractos fúngicos são difíceis de estandardizar, pois múltiplas variáveis interferem no conteúdo do alergénio, tais como: composição do meio de cultura, crescimento de superfície ou submergida, duração, iluminação, arejamento e temperatura (3). Por outro lado, os extractos têm sido preparados da mesma maneira que os dos pólens, apesar da parede celular dos fungos conter apenas quitina e celulose, enquanto que a dos pólens contem muito mais proteína extraível (5).

A reactividade cruzada entre as espécies de *Alternaria* e *Stemphylium* é conhecida (6). Em relação a outros fungos, ainda não foi completamente determinada.

Os fungos que pertencem à classe dos Deuteromicetos são os melhores estudados, pois fácilmente se reconhecem nas amostras volumétricas aéreas e desenvolvem-se rapidamente nos meios de cultura.

Apesar dos condicionalismos existentes, parece razoável assumir que as respostas alérgicas aos fungos, ocorrem e podem mimetizar o espectro de manifestações alérgicas associadas com outros alergénios inalantes comuns (8).

INCIDÊNCIA

Os fungos têm uma distribuição universal e é difícil obter informação sobre a incidência de sensibilização, na população alérgica (8). As concentrações de esporos na atmosfera, não reflectem necessáriamente os tipos de fungos que mais frequentemente induzem sensibilização, pois as capacidades alergénicas individuais são diferentes (7). Em diferentes estudos, a sensibilização a fungos nos doentes atópicos varia entre 5 a 29% (9).

As espécies pertencentes à *Alternaria, Cladosporium, Aspergillus, Helminthosporium, Fusarium, Phoma, Penicillium, Rhizopus* e *Mucor* são as que mais estão relacionadas em causar alergia (8).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As características clínicas variam desde as manifestações usuais de doença atópica, até às de natureza mais invasiva, como as micoses broncopulmonares alérgicas (10-15), pneumonites de hipersensibilidade e candidíase muco-cutânea (Quadro II) (8). A conjuntivite, rinite, sinusite, bronquite e asma têm sido demonstradas pela exposição aos esporos. No entanto, essa associação não se tem verificado na urticária, angioedema ou dermatite atópica (8,16). Em algumas profissões, os fungos são uma causa importante de doença ocupacional (Quadro III) (17).

QUADRO II

Agentes Causais das Micoses Broncopulmonares Alérgicas (8)

Candida Albicans
Helminthosporium
Aspergillus
Stemphylium
Curvularia
Rhizopus

QUADRO III

Doenças Ocupacionais Relacionadas com a Exposição a Fungos (17)

DOENÇA / OCUPAÇÃO	AGENTE
Corticeiros	*Penicillium frequentans*
Fabricantes de Especiarias	*Mucor stolonifer*
Fazendeiros	*Cladosporium, Verticillium, Paecilomyces*
Padeiros	*Alternaria, Aspergillus*
Queijeiros	*Penicillium caseii*
Trabalhadores de Cogumelos	*Micropolyspora faeni*
Trabalhadores de Malte	*Aspergillus clavatus*
Trabalhadores de Polpa de Madeira	*Alternaria*
Serradores	*Cryptostroma corticale*

Os doentes com alergia a fungos, não parecem ter um risco maior de complicações do que aqueles com alergia a outros inalantes comuns (8).

DIAGNÓSTICO

Não existe um padrão estacional típico para fungos dadas as múltiplas variáveis que interferem na sua distribuição (localização, altitude, hora do dia, estação do ano, clima) (18) pelo que a história ambiencial, em complemento com a clínica, são de extrema importância no estabelecimento da etiologia alérgica. Assim, os resultados da avaliação clínica (registo diário de sintomas, utilização de

fármacos e de débito expiratório máximo instântaneo) devem ser correlacionados com a contagem de esporos, na tentativa de se obter um diagnóstico preciso (19).

O estudo alergológico é fundamental na confirmação ou exclusão da etiologia alérgica. Assim, os testes cutâneos e o radioimunoensaio (RAST), entre outros, podem dar uma informação muito útil (20). Contudo, na sua interpretação deve considerar-se o seguinte:

- Em contraste com outros alergénios inalantes comuns, os extractos fúngicos têm menor actividade alergénica e variam de cultura para cultura (5) por causa da sua complexicidade e heterogeneidade (21);
- Podem existir reacções inespecíficas falsamente positivas, sem implicação clínica, originadas por toxinas e irritantes;
- Os extractos de diferentes manufacturantes variam na capacidade de desencadear reacções aos testes (21);
- Os extractos comerciais contêm essencialmente componentes do micélio com um conteúdo mínimo em esporos e estes predominam nas amostras aéreas (22).

Os testes cutâneos são efectuados pelo método "prick" e desde que se usem extractos alergénicos potentes não há vantagens no uso do método intradérmico, pois o risco de reacções sistémicas é mínimo e os efeitos irritativos menos comuns (23,24).

Os testes de provocação (nasal, brônquica) são limitados a circuntâncias especiais como no estudo de alergénios ainda não reconhecidos, na avaliação da eficácia da imunoterapia e confirmação de sensibilidade quando existe discrepância entre os resultados dos testes cutâneos, história, outros testes "in vitro", e na avaliação de problemas ocupacionais (23). Os resultados têm sido ambíguos devido à falta de antigénios estandardizados e de técnicas de provocação inalatória (25). Um teste de provocação negativo exclui alergia clínica importante, no entanto, quando positivo não confirma necessáriamente o diagnóstico (26).

O risco relativo de existir alergia apesar de testes negativos parece ser de 0% para os testes cutâneos e de provocação específica e 25 a 30% para o RAST, teste de libertação de histamina e radioimunoelectroforese cruzada, segundo um trabalho realizado por Malling e col (19). Os autores concluem que os testes cutâneos negativos excluem alergia e quando positivos em associação com a positividade do RAST indicam uma relevância clínica do alergénio, pelo que o teste de provocação é dispensável. Se em doentes com sintomas clínicos os testes cutâneos são positivos e o RAST é negativo, está indicada a provocação específica. O valor relativo do teste de libertação de histamina e radio-imunoelectroforese cruzada em relação à confirmação ou exclusão de alergia a fungos é inferior aos testes acima referidos (19).

TRATAMENTO

A ubiquidade dos fungos impede a completa evicção, sendo no entanto possível, o controle de exposição por melhoria da ventilação e reparação de edifícios que estejam contaminados (3). As cozinhas e casas de banho que com frequência são húmidas e quentes, devem ser bem arejadas e limpas com antifúngicos. Os filtros de ar condicionado devem ser regularmente limpos e tratados com uma solução fungicida.

As pessoas sensíveis devem evitar a folhagem e vegetação em decomposição que se encontra nos bosques na Primavera e Outono (27).

O tratamento farmacológico não difere do habitualmente preconizado na terapêutica das manifestações alérgicas associadas a outros alergénios inalantes comuns.

A eficácia da imunoterapia ainda não foi convincentemente documentada, em parte devido à qualidade dos extractos disponíveis (2).

Actualmente têm-se desenvolvido métodos para estandardização dos extractos alergénicos através da técnica do RAST, imunoelectroforese cruzada, radio-imunoelectroforese cruzada, activação hemolítica total do complemento e libertação de histamina leucocitária (28,29,30).

A identificação das fracções alergénicas major da *Alternaria* (Alt-1) e *Cladosporium* (Ag32) permitiu a estandardização destes extractos (32-34).

Alguns estudos referem que a imunoterapia é eficaz. Assim, Goldstein e Chai (35) verificaram uma diminuição da reactividade brônquica específica nos doentes alérgicos à *Alternaria* e ensaios duplamente cegos efectuados por Malling e col (36) com extractos estandardizados de *Cladosporium* e por Manfred Horst e col (37) com extractos estandardizados de *Alternaria* demonstram a eficácia clínica da imunoterapia específica.

BIBLIOGRAFIA

1. **Mims CW**: Classification of fungi. *In Mould Allergy*; Al-Doory, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 14-26, 1984.

2. **Ausden Moore RW, Fischer TJ**: Inhalant Aerobiology and antigens. *In Bronchial Asthma*; Weiss EB, Segal MS; Stein M, 2 ed, Boston, Little Brown Company, 410-419, 1985.

3. **Reed CE**: What we do and do not know about mould allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 76: 773-775, 1985.

4. **Solomon WR**: Sampling techniques for airborne fungi. *In Mould Allergy*; Al-Doory, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 41-65, 1984.

5. **Salvaggio J, Aukrust L**: Mould-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 68: 327, 1981.

6. **Agarwal MK, Jones RT, Yungiger JW**: Shared allergenic and antigenic determinants in *Alternaria* and *Stemphylium* extracts. *J Alllergy Clin Immunol* 70: 437-444, 1982.

7. **Beaumont F, Kauffman HF, Monchy GR et al**: Volumetric Aerobiological survey of conidial Fungi in the North-East Netherlands. *Allergy* 40, 181-186, 1985.

8. **Howard WA**: Induced and clinical characteristics of mould allergy. *In Mould Allergy*; Al-Doory, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 147-156, 1984.

9. **Prince HE, Maijer GM**: An up-to-date look at mould allergy. *Ann Allergy* 37, 18, 1976.

10. **Lee TM, Greenberger PA, Soo Oh et al**: Allergic bronchopulmonary candidiasis: case report and suggest diagnostic critéria. *J Allergy Clin Immunol* 80, 816-820, 1987.

11. **Henrick DJ, Ellithrope DB, Lyon F et al**: Allergic bronchopulmonary helminthosporiosis. *Am Rev Respir Dis* 126, 935, 1982.

12. **Mathiesson A**: Allergic bronchopulmonary disease caused by fungi other than *Aspergillus*. *Thorax* 36,719, 1981.

13. **Benatar Sr, Kroenert DB, Elder JL et al**: Allergic bronchopulmonary stemphyliosis. *Thorax* 34, 515, 1980.

14. **Halwig JM, Brueske DA, Greenberger PA et al**: Allergic bronchopulmonary curvulariosis. *Am Rev Respir Dis* 132, 186, 1985.

15. **Lirsac B, Godard P, Baconnier P et al**: Allergic bronchopulmonary rhizoposis. *J Allergy Clin Immunol* 77, 167, 1986.

16. **Goldstein MF, Atkjns PC, Cogen FC et al**: Allergic *Aspergillus* sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 76: 515-524, 1985.

17. **Grammer LC, Patterson R**: Occupational immunologic lung disease. *Annals of Allergy* 58: 151-155, 1987.

18. **Al-Doory Y**:Airborne fungi. *In Mould Allergy*; Al-Doory Y, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 27-39, 1984.

19. **Malling HJ, Dreborg S, Weeke B**: Diagnosis and Immunotherapy of mould allergy. *Allergy* 41: 57-67, 1986.

20. **Aas K, Leegaard J, Aukrustk L et al**: Immediate type hypersensitivity to common moulds. *Allergy* 35:443-451, 1980.

21. **Malling HJ, Agrell B, Croner S et al**: Diagnosis and Immunotherapy of mould allergy. *Allergy* 108-114, 1985.

22. **Hoffman DR**: Mould allergens. *In Mould Allergy*: Al-Doory Y, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 104-116, 1984.

23. **Kozak PP, Hoffman DR**: Critical review of Diagnostic Procedure for mould allergy. *In Mould Allergy*; Al-Doory Y, Domson JF, Philadelphia, Lea-Febiger, 157-186, 1984.

24. **Malling HJ**: Diagnosis and Immunotherapy of mould allergy: reprodutibility and relationship between skin sensitivity estimated by End--Point tritration and histamine equivalent reaction using skin prick test and intradermal test. *Allergy* 40: 354-362, 1985.

25. **Lehtimäki AR**: Eyaluating the penetration of *Cladosporium* spores into the human respiratory system on the basis of aerobiological sampling results. *Allergy* 44, 18-24, 1989.

26. **Malling HJ**: Diagnosis and Immunotherapy of mould allergy. *Allergy* 41, 342-350, 1986.

27. **Fischer TJ**: Air environmental control measures. In *Bronchial Asthma*; Weiss EB, Segal MS, Stein M, 2 ed, Boston, Little Brown Company, 453-460, 1985.

28. **Grimmer O**: A pratical approach to allergen standardization. *Allergy* 35, 220, 1980.

29. **Kwong F**: Allergen extracts and purified allergen in immunotherapy. *Ann Allergy* 47, 162, 1981.

30. **Week B**: Standardization of allergen preparations. *Allergy* 35, 172, 1980.

31. **Agarwal MK, Jones RT, Yunginger JW**: Immunochemical and physicochemical characterization of commercial *Alternaria* acts: a model for standardization of mould allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 70, 432-436, 1982.

32. **Helm RM, Squillace DL, Aukrust L et al**: Production of an international reference standard *Alternaria* extract. Testing of candidate extract. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 82: 178-189,1987.

33. **Helm RM, Squillace DL, Yunginger YW et al**: Production of an international reference standard *Alternaria* extract. Results of a collaborative trial. *J Allergy Clin Immunol* 81: 651-663, 1988.

34. **Vijay HM, Young NM, Bernstein IL**: Studies on *Alternaria* allergens. Stability of the allergen components of *Alternaria Tenuis* extracts under a variety of storage conditions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 83: 325-328, 1988.

35. **Goldstein G, Chai H**: Efficacy of rush immunotherapy in decreasing bronchial sensitivity to inhaled antigens in perennial asthma. *Ann Allergy* 47: 333-337, 1981.

36. **Malling HJ, Dreborg S, Week B**: Immunotherapy of mould allergy. *Allergy* 41: 507-519, 1986.

37. **Horst M, Hejjaovi A, Horst V et al**: Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 85: 460-472, 1990.

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 préviamente 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 orgão oficial dos trabalhos publicados.
6. O Prémio será entregue em sessão, préviamente 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

ASMA OCUPACIONAL

M. GRAÇA CASTEL-BRANCO * - *Porto - Portugal*

RESUMO

A asma ocupacional, uma das manifestações das doenças pulmonares ocupacionais, é hoje um importante problema individual e sócio-económico. O clínico geral deve estar informado ácerca da sua abordagem clínica e laboratorial. O autor refere os agentes responsáveis mais frequentes e revê a complexa fisiopatologia utilizando dois exemplos comuns, os isocianatos e a bissinose. Apresenta-se um protocolo de diagnóstico documentado com um caso clínico.

PALAVRAS CHAVE: asma ocupacional, isocianatos, bissinose, hiperreactividade brônquica.

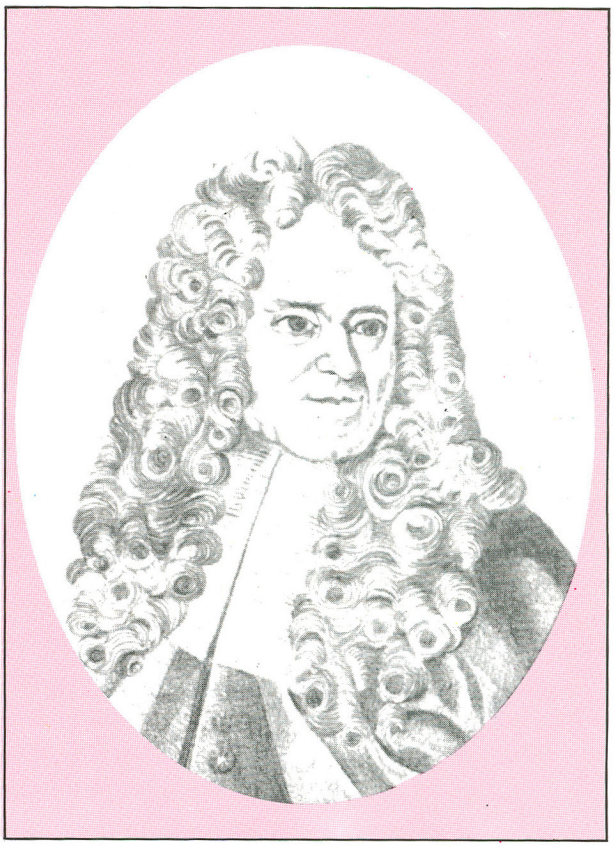
SUMMARY

Occupational lung diseases include occupational asthma, a very important individual and socio-economic problem today. General practitioners must be informed about its clinical and laboratorial management. The author refers the most frequent ethiological agents and reviews the complex pathophysiology with two comun examples, isocyanates and byssinosis. A protocol for the diagnosis is also presented, with a case report.

KEY WORDS: occupational asthma, isocyanates, byssinosis, bronchial hyperreactivity.

"DE MORBIS ARTIFICUM 1713 A CAIXA DE PANDORA"

Não se pode, nem se deve falar de Doenças Pulmonares Ocupacionais (D.P.O.) sem mencionar o primeiro tratado de "Doenças dos Trabalhadores" - De Morbis Artificum - publicado em 1713 por Bernardino Ramazzini muito justamente considerado o pai da Medicina Ocupacional.



BERNARDINO RAMAZZINI
(Desenho de Bo L. Larsson, reproduzido de "Footnotes on Allergy")

À história clínica proposta por Hipócrates, Ramazzini acrescenta uma pergunta à qual se prestava pouca atenção até ao momento: "Qual a sua profissão?". O desenvolvimento da Medicina do Trabalho só viria, no entanto, a verificar-se dois séculos depois com a Revolução Industrial. Desde então a lista de produtos ocupacionais agressivos para o pulmão não tem parado de crescer, o que levou Banaszak a compará-la à maldição da caixa de Pandora, que segundo a lenda mitológica grega, uma vez aberta, espalharia toda a espécie de desgraças e doenças no seio da humanidade.

As Doenças Pulmonares Ocupacionais incluem dois importantes quadros, a Asma Ocupacional e as Pneumonites de Hipersensibilidade, estas últimas também

* Assistente Hospitalar com o grau de Chefe de Serviço
Unidade de Imunoalergologia do H. S. João, Porto

designadas por Alveolites Alérgicas Extrínsecas pela escola francesa. Tomé Villar e colaboradores introduziram, no início dos anos 70, o termo "Granulomatoses Pulmonares Extrínsecas" para definir algumas situações de asma e pneumonite ocupacionais que evoluiam com a formação de granulomas contendo o material estranho inalado, quer no tecido pulmonar quer na mucosa brônquica.

O factor ou factores desencadeantes das duas entidades, asma e pneumonite, podem estar confinados ao ambiente de uma fábrica mas podem também ultrapassar as suas paredes: pode ser levado para casa no vestuário, no cabelo, na pele; os fumos e gases na atmosfera circundante de uma unidade industrial; o uso de produtos químicos e farmacêuticos podendo atingir não apenas os trabalhadores envolvidos na sua produção mas também a comunidade que os utiliza quer na agricultura, quer na medicina; a ocupação dos tempos livres (a doença dos criadores de aves, por ex.). Estes e outros factos levam-nos a preferir o termo "ocupacional" em vez de "profissional" que se revela de âmbito mais restrito.

A classificação das DPO envolve fundamentalmente quatro grandes grupos de agentes: **1)** poerias inorgânicas, fibrogénicas e não fibrogénicas, as chamadas pneumoconioses (a silicose, a asbestose); **2)** poeiras orgânicas e compostos químicos, desencadeando asma e pneumonites de hipersensibilidade; **3)** gases e fumos irritantes e **4)** carcinogénios pulmonares de que os asbestos são o exemplo mais comum.

Conhecidos os agentes responsáveis uma pergunta se coloca de imediato: Que mecanismos fisiopatológicos estão subjacentes a esta patologia ocupacional?

Mecanismos imunológicos e não imunológicos parecem estar envolvidos. Se para determinadas formas de asma ocupacional, as reacções mediadas por IgE estão claramente estabelecidas e nas pneumonites de hipersensibilidade as reacções mediadas por imunocomplexos e por linfócitos T têm um papel preponderante, para um grande número de doenças ocupacionais mais de um mecanismo pode estar envolvido. Um exemplo desta última afirmação são as doenças pulmonares induzidas por isocianatos, um composto largamente utilizado em tintas acrílicas, vernizes e colas. A sua expressão clínica pode assumir três aspectos diferentes: asma, pneumonite de hipersensibilidade e outras formas de doença respiratória tais como bronquite crónica, pneumonias recorrentes, edema pulmonar, enfisema pulmonar. Investigação experimental e humana admite, no caso da asma por isocianatos, o envolvimento de mecanismos não imunológicos e imunológicos. Nos primeiros, a asma resultaria ou do efeito irritativo do diisocianato de tolueno (DTI) sobre a mucosa brônquica, com a consequente inflamação e indução de hiperreactividade brônquica (HRB), ou de acções farmacológicas em que o DTI actuaria como bloqueador beta-adrenérgico, inibindo não só a acção estimuladora do agonista beta na produção de AMP cíclico, mas também da prostaglandina E_1, possívelmente por inibição de receptores de membrana e sistemas enzimáticos celulares.

Em relação aos mecanismos imunológicos, um grande número de casos apresenta-se como asma clássica onde se identificam anticorpos de tipo IgE, sugerindo um mecanismo de hipersensibilidade imediata, o que levou a admitir que estes compostos pudessem funcionar como haptenos levando à estimulação da resposta humoral, hipótese, no entanto, ainda não confirmada.

Outro exemplo de complexidade dos mecanismos envolvidos na patologia ocupacional é a bissinose, asma ocupacional induzida pela poeira de algodão, tema que constitui uma das linhas de investigação a que a Unidade de Imunoalergologia do H. S. João se tem dedicado.

São propostos, como hipóteses etiopatogénicas desta doença, vários mecanismos:

1) efeito irritativo; **2)** actividade constritora directa do músculo liso brônquico; **3)** hipersensibilidade mediada por IgE; **4)** libertação farmacológica da histamina; **5)** mecanismo antigénio-anticorpo (reacção pulmonar de tipo III, mecanismo de tipo III atípico e outros); **6)** endotoxinas; **7)** activação da via alterna do complemento.

Com a finalidade de explorar este último mecanismo, doseamos os níveis séricos da actividade hemolítica total e das fracções C_3 e C_4 em 34 casos de bissinose, diagnosticados de acordo com os critérios de Schilling, e em 20 controles, trabalhadores expostos mas sem doença, a quem se colheu sangue antes do início do primeiro turno da semana e no fim da mesma. Os resultados sugerem a responsabilidade da activação do complemento na etiologia da bissinose. Em relação ao CH_{50} apenas os bissinóticos mostravam uma diminuição estatísticamente significativa, a fracção C_3 diminuía nos bissinóticos e nos controles, mas mais significativamente no primeiro grupo. As alterações de C_4, com diminuição menos significativa de 2.ª para 6.ª feira, nos bissinóticos, levam-nos a pensar que activação do complemento pela via clássica também possa ter um papel, embora menos importante.

"MECANISMOS IMUNOLÓGICOS E NÃO IMUNOLÓGICOS PARECEM ESTAR ENVOLVIDOS. OS ISOCIANATOS. A BISSINOSE."

Feitas estas breves considerações sobre mecanismos fisiopatológicos, passarei a tratar aspectos mais práticos da Asma Ocupacional (AO), entidade a que a nossa Unidade tem prestado particular atenção dado o grande número de médicos e doentes que têm solicitado o nosso parecer.

A prevalência da AO não está universalmente definida devido em parte á falta de estudos epidemiológicos em grande escala e por outro lado, o afastamento dos trabalhadores atingidos pela doença leva a valores de prevalência falsamente diminuidos. A abordagem multidisciplinar que este problema exige é também uma dificuldade já que envolve disponibilidade de tempo, material humano, técnico e financeiro, nem sempre fáceis de obter.

"A PREVALÊNCIA DA AO NÃO ESTÁ UNIVERSALMENTE DEFINIDA. DUZENTOS AGENTES RESPONSÁVEIS ESTÃO IDENTIFICADOS."

Números conhecidos são os dos Estados Unidos, onde a prevalência da asma em geral atinge os 10 milhões de pessoas (5% da população). Calcula-se que 2% destes casos têm origem ocupacional. Em algumas zonas do Japão a prevalência atinge os 15%. Vários factores influenciam estes números: o tipo de ocupação, o posto de trabalho, a área geográfica, factores económicos, etc. A influência do posto de trabalho pode ser exemplificada num estudo epidemiológico sobre bissinose por nós efectuado em 3 fábricas do Norte do País, onde a prevalência da doença nas cardas (24,2%) atinge números muito superiores aos encontrados nas outras secções (10,6% nos batedores, 4% na fiação, 1,7% nas bobinadeiras). Na bissinose o tipo de algodão usado também influencia a prevalência e isso foi-nos referido pelos cardadores que notavam diferença quando usavam algodão egípcio ou moçambicano.

Cerca de 200 agentes responsáveis por asma ocupacional foram identificados, incluindo agentes de origem animal (proteinas animais e bacterianas, enzimas usadas na manufactura de detergentes), vegetal (bissinose, poeiras de madeira, poeiras de grãos e farinha de cereais), química (sais de platínio, resinas epoxi usadas na indústria de plásticos) e poliuretanos (DTI - usado na manufactura de espumas, borrachas e tintas em spray).

A suspeita de AO é sempre levantada por uma **História Clínica** minuciosa com especial relevo para os aspectos profissionais. A referência a profissões anteriores, postos de trabalho ocupados e o tempo de permanência nos mesmos, o início da profissão actual, o início dos sintomas, a influência dos períodos de afastamento, curtos ou prolongados, na sintomatologia, a sua evolução ao longo das 24 horas, e sobretudo da semana de trabalho, são dados importantes que devem ser registados de preferência num questionário devidamente protocolado. Informações sobre o(s) agente(s) suspeito(s), a existência de outros trabalhadores afectados e os hábitos tabágicos devem ser referidos. O **Exame Físico** e a **Rafiografia Pulmonar** podem ser normais ou estar incaracteristicamente alterados.

O indivíduo com suspeita de AO deve ser sempre enviado a um centro com experiência e devidamente equipado para dar seguimento ao estudo destes casos.

Na nossa Unidade, para além da utilização de um protocolo que inclui um registo exaustivo de todos os dados da história clínica considerados relevantes, o doente é sujeito a um **Estudo Imunológico** que, para além dos pedidos analíticos de rotina, inclui a realização de provas cutâneas para a pesquisa de hipersensibilidade a inalantes comuns e às substâncias suspeitas, utilizando-se extractos comerciais ou preparados no laboratório e quando possível a determinação da IgE específica (RAST) para o alergénio em causa. A atopia parece favorecer o estabelecimento da doença em algumas profissões, daí o interesse em reunir os dados para a sua definição.

"A SUSPEITA DE AO É SEMPRE LEVANTADA POR UMA HISTÓRIA CLÍNICA MINUCIOSA COM ESPECIAL RELEVO PARA OS ASPECTOS PROFISSIONAIS."

O **Estudo da Função Pulmonar** pode revelar-se normal, não excluindo a hipótese de AO, já que é muito frequente nesta entidade o aparecimento de sintomas tardios, por exemplo no período nocturno já com o indivíduo fora do ambiente ocupacional. Valores da relação VEMS/ /CV inferiores a 70% indicam obstrução generalizada das vias aéreas e uma prova de reversibilidade brônquica com um agonista beta, demonstrando uma subida do VEMS igual ou superior a 15% consubstancia o diagnóstico de asma. Variações do VEMS ou DEMI iguais ou superiores a 10%, antes e após o trabalho e no período nocturno são muito sugestivas de doença ocupacional. Estudos seriados

"QUANDO NÃO É POSSÍVEL REALIZAR O TESTE DE PROVOCAÇÃO INALATÓRIA ESPECÍFICA, A DEMONSTRAÇÃO DE HRB INESPECÍFICA, EM PERÍODO ACTIVO E DE AFASTAMENTO AJUDA AO DIAGNÓSTICO."

da função pulmonar anuais permitem identificar declínio dos valores funcionais.

Quando é possível simular no laboratório as condições do ambiente profissional realiza-se um **Teste de Provocação Inalatória Específica** pela técnica de Pepys e Hutchcroft, pedindo ao doente para manipular a poeira suspeita de um tabuleiro para outro. A positividade deste teste (queda de VEMS ≥ 20%) é suficiente para confirmar o diagnóstico e dispensa as provas de pesquisa de hiperreactividade brônquica inespecífica. Como exemplo desta situação referimos o caso de um homem de 35 anos, préviamente saudável, não atópico, com asma imediata e tardia, iniciada 3 meses após exposição a farinha de soja. Em período assintomático foi sujeito a provocação brônquica específica, simulando as condições de trabalho: reacção imediata e violenta de rinite, conjuntivite e asma, com valores espirométricos muito baixos. Três horas mais tarde, é evidente melhoria clínica e valores espirométricos quase normais. Seis horas depois instala-se nova crise de asma e queda de valores funcionais. Dez meses após o afastamento do trabalho uma nova provocação específica dá resultados idênticos.

Quando não é possível realizar o teste de provocação específica, a demonstração da existência de **Hiperreactividade Brônquica Inespecífica** (com histamina, metacolina ou água destilada nebulizada ultrassónicamente), em período activo e de afastamento, ajuda ao diagnóstico. Foi o caso numa mulher de 42 anos, química, trabalhando numa fábrica de espumas, exposta a produtos químicos que incluiam isocianatos, há cerca de 10 anos. Cinco anos depois de iniciar esta actividade desenvolve asma. Recorre à consulta 4 anos após o início dos sintomas, solicitando um relatório para reforma. È sujeita a um teste de pesquisa de HRB, com água destilada, em período activo, com resultado positivo. Afastada durante um mês do ambiente profissional e mantendo a medicação que já fazia anteriormente, é sujeita a novo teste, com resultado negativo, demonstrando o carácter reversível da HRB desencadeada por aqueles compostos químicos.

Uma queda de 20% ou mais do valor basal do VEMS é necessária para que estes testes sejam considerados positivos.

O estudo de um caso clínico de asma ocupacional induzida pela madeira de samba, demonstra bem a importância da aplicação do protocolo acabado de enunciar. Trata-se de um homem de 38 anos que começou por apresentar rinite, prurido ocular e sensação de aperto torácico, cerca de 15 minutos após a entrada no local de trabalho (uma fábrica de construção de caravanas que recentemente iniciara a aplicação de madeira de samba). Posteriormente manifestou-se asma imediata e nocturna. O teste de provocação específica com poeira de madeira de samba desencadeou reacção brônquica dupla. A provocação com água destilada fora negativa em fase de afastamento do ambiente profissional, mas tornara-se positiva 48 horas após provocação específica. Na sequência da avaliação deste caso o estudo epidemiológico em 70 trabalhadores igualmente expostos, realizado posteriormente, não detectou asma profissional em nenhum outro trabalhador. Apenas no caso referido se observou resposta cutânea para os extractos de samba e a presença de IgE específica (RAST classe 2, 1,8 PRU/ml).

"UM CASO CLÍNICO DE ASMA OCUPACIONAL INDUZIDA PELA MADEIRA DE SAMBA."

Concluiu-se que a exposição á madeira de samba pode causar asma imediata e tardia, de baixa prevalência, sendo a HRB resultante da exposição ocupacional e estando envolvido um mecanismo imunológico de tipo I.

Para o clínico envolvido em casos de AO é muito importante ter presente a forma de distinguir esta entidade da pneumonite de hipersensibilidade (PH). Ambas têm como agentes causadores poeiras orgânicas e compostos químicos. Nos mecanismos fisiopatológicos o anticorpo detectado em alguns casos de AO é a IgE enquanto nas PH uma hipersensibilidade tipo III e o envolvimento da imunidade celular são os marcadores da doença. Uma reacção sistémica não é frequente na AO, ao contrário do que se passa nas PH. A radiologia aparece habitualmente alterada nestas últimas situações. O tipo de resposta pulmonar nas AO e de manifestação imediata e/ou tardia, enquanto nas PH se apresenta com dispneia de instalação tardia. Na terapêutica, o afastamento é primordial pois pode resolver as duas situações e do ponto de vista farmacológico apenas nas PH os corticosteróides estão por vezes indicados. Elemento de diagnóstico indispensável nesta patologia é o lavado broncoalveolar que permite o estudo das populações celulares linfocitárias, caracteristicamente aumentadas em relação a indivíduos não expostos, com distribuição e actividade particular no liquído do lavado e não na circulação, o que sugere a participação de mecanismos de imunorregulação locais. Este estudo celular conjugado com outros estudos imunológicos do lavado pode estabelecer o diagnóstico.

" PARA O CLÍNICO É MUITO IMPORTANTE TER PRESENTE A FORMA DE DISTINGUIR A AO DA PH ."

Concluímos esta informação com um esquema adaptado de um artigo de Brooks que transmite uma visão

da dificuldade de diagnóstico das DPO (Figura. 1) A variabilidade dos parâmetros clínicos, imunológicos, de função pulmonar e de reactividade das vias aéreas não permite muitas vezes um diagnóstico conclusivo. Quando todas as informações são positivas o diagnóstico de doença ocupacional não é difícil, mas isto ocorre numa pequena percentagem de casos.

Para além de medidas terapêuticas de índole farmacológica que se aplicam a todos os casos de asma ocupacional ou não, nunca é de mais realçar a importância

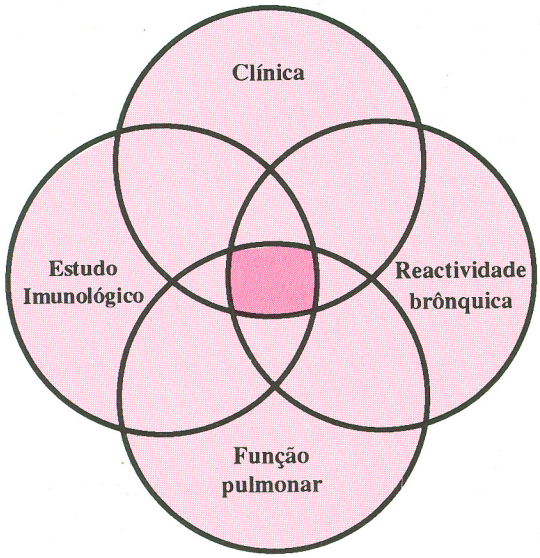


FIG. 1

prioritária das medidas de afastamento precoce dos indivíduos susceptíveis ao seu ambiente ocupacional e do controle de poeiras e da poluição ambiencial de um modo geral, na prevenção destas doenças.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- **Villar TG, Àvila RG:** Granulomatoses pulmonares de causa inalatória. Lisboa, 1976.

- **Parkes WR:** Byssinosis. In: Parkes WR, ed. *Occupational Lung Diseases.* London, Butterworths, 435-453, 1982.

- **Brooks SM:** The evaluation of occupational airways disease in the laboratory and workplace. *J Allergy Clin Immunol* 70: 56-66, 1982.

- Occupational Respiratory Allergy. Clinics in Immunology and Allergy, vol 4, n.º 1, Fevereiro 1984.

- **Azevedo M, Castel-Branco MG, Oliveira JF et al.:** Bissinose e outros sintomas respiratórios nos trabalhadores de uma fábrica de algodão do norte de Portugal. *O Médico* 111: 674, 1984.

- **Finks JN:** Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 74: 1-9, 1984.

- **Brooks SM:** Occupational Asthma. In: Weiss EB, Segal MS, Stein M, eds. *Bronchial Asthma.* Boston: Little Brown e Co., 461-493, 1985.

- **Azevedo M, Castel-Branco MG, Delgado L et al:** Asma ocupacional induzida pela madeira de samba. Um caso clínico, estudo epidemiológico e imunológico. *Arquivos de Medicina,* vol II n.º 2: 167-172, 1988.

- **Chan-Yeung M:** Occupational asthma update. *Chest* 93: 407-411, 1988.

- Guidelines for the diagnosis and evolution of occupational lung disease. In: Bernstein DI, ed. *J Allergy Clin Immunol* 84, n.º 5 part 2, 1989.

- **Salvaggio JE:** The impact of allergy and immunology on one expanding industrial environment. *J Allergy Clin Immunol* 85:689-699, 1990.

- **Cockcroft DW:** Occupational asthma. *Ann Allergy* 65: 169-175, 1990.