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

QUEM ASSINA O QUÊ?

À semelhança do que acontece com muitas outras disciplinas científicas, o avanço do conhecimento da ciência médica é feito frequentemente através de pequenas descobertas, contribuições essas que muitas vezes parecem insignificantes, mas que somadas umas às outras vão engrossando as razões que levam à aquisição de novos conceitos e, em última instância, à melhoria do tratamento dos nossos doentes.

Este último aspecto confere a este trabalho uma dimensão social e humana muito profunda, o que implica que todas as intervenções dos seus autores devam ser pautadas por regras bem definidas em que a ética e a procura da verdade seja por estes assumidas de modo integral.

O actual contexto de formação e progresso na carreira dos médicos portugueses, com a instituída ausência de exames finais de internato (Decreto-Lei n.º 128/92 de 4 de Julho) e de exames para o provimento (Portarias n.º 833/91 de 14 de Agosto e n.º 114/91 de 7 de Fevereiro), coloca em lugar cimeiro a matéria curricular.

Por outro lado, o reunir de condições para investigar e a sua manutenção (bolsas, subsídios oficiais e/ou particulares, etc.) passa também pela apresentação de *curricula* que previlegiam a quantidade, quantas vezes em detrimento da qualidade. [1]

Estes factos exercem sobre os médicos em geral e os investigadores em particular uma pressão enorme no sentido de aumentarem as suas publicações. Nem sequer os docentes e os clínicos que são reconhecidamente bons nas suas actividades (e tantos há!) mas que não estão vocacionados para a investigação escapam à necessidade voraz de publicar sob pena de não conseguirem progredir nas respectivas carreiras. [2, 3]

Percebe-se assim que é grande a tentação de caírem quer na autoria múltipla injustificada, quer na publicação dividida ou repetitiva como forma de alimentar continuadamente a sua pilha de separatas. Também é assim fácil que apareçam na literatura médica artigos de interesse discutível, com resultados preliminares ou inconsequentes, muitas vezes baseados em dados que se obtêm a curto prazo, desencorajando assim os estudos mais prolongados. [4, 5, 8]

Para obviar a estes "desvios" têm sido propostas algumas regras, muitas delas provenientes dos editores de revistas médicas. [2, 4, 6, 7] Merece relevo especial o trabalho do Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas que desde há 13 anos se vem debruçando sobre estas questões e emitindo recomendações que estão expressas na 4.ª edição de "Requisitos uniformes para o envio de manuscritos a revistas biomédicas". A estas normas já aderiram cerca de 400 revistas devendo também a Revista Portuguesa de Imunoalergologia formalizar em breve a sua adesão. [6]

Destes requisitos uniformes se transcreve na íntegra o capítulo referente à **Autoria** e que constitui doutrina da Revista sobre esta matéria:

"Todas as pessoas designadas como assinantes qualificar-se-ão como autores. A ordenação dos autores deve ser uma decisão conjunta dos co-autores. Cada autor deve ter participado suficientemente no trabalho de modo a poder assumir responsabilidade pública sobre o seu contéudo.

O critério de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais (a) na concepção e desenho, ou análise e interpretação dos dados; e (b) no esboço ou revisão crítica do artigo no que diz respeito a conteúdo intelectual importante; e (c) na aprovação final da versão a ser publicada. As condições (a), (b), (c) devem ser todas cumpridas. A participação apenas na aquisição de fundos ou na disponibilização de casuística, não justifica a autoria. A supervisão geral do grupo de investigadores não é suficiente para a autoria. Qualquer parte de um artigo que seja crítico em relação às suas conclusões principais deve ser da responsabilidade de pelo menos um autor.

Um trabalho com uma autoria corporativa (colectiva) deve especificar quem são as pessoas que detêm a responsabilidade principal do artigo; as outras contribuições para o trabalho devem ser reconhecidas separadamente (ver Agradecimentos).

Os editores podem requerer aos assinantes que justifiquem a sua designação como autores".

JOSÉ FERRAZ DE OLIVEIRA

BIBLIOGRAFIA

1. **Fye BW.** Medical authorship: traditions, trends, and tribulations. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 317-25.
2. **Angell M.** Publish or perish: a proposal. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 261-262.
3. **Woolf PK.** Pressure to publish and fraud in science. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 254-256.
4. **Huth EJ.** Irresponsible authorship and wasteful publication. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 257-259
5. **Silva GA.** La autoría multiple y la autoría injustificada en los artículos científicos. *Bol Of Sanit Panam.* 1990; 108 (2): 141-152.
6. **International Committee of Medical Journal Editors.** Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med.* 1991; 324: 424-8.
7. **Huth EJ.** Guidelines on authorship of medical papers. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 269-274.
8. **Broad NJ.** The publising game; getting more for less. *Science.* 1981; 211: 1137-9.

Alveolites Subclínicas - Perspectiva Imunológica *

A.J.A. ROBALO CORDEIRO ** - *Coimbra - Portugal*

RESUMO

Definem-se as diversas modalidades de alveolite, considerando-se entre as formas evolutivas a alveolite subclínica (ASC) como processo integrado num quadro de normalidade clinicorradiológica pulmonar. Analisam-se as variantes comuns de ASC (linfocitária, neutrofílica e mista respectivamente, ASC-L, ASC-N, ASC-M) e a metodologia do seu diagnóstico, com relevo para a lavagem broncoalveolar (LBA) e para a tomografia axial computorizada de alta resolução (TAC-AR), num contexto de compromisso alveolointersticial. Pesquisam-se quadros de ASC em 77 indivíduos sugestivos de seus portadores: Grupo A - Conectivopatias (Artrite Reumatoide - AR; Síndromes de Sjogren, primário e secundário - SSp, SSs - n = 22); Grupo B - criadores de pombos (n = 13); Grupo C - indivíduos submetidos a tratamento com Amiodarona (n = 21); Grupo D - trabalhadores expostos à inalação de fibras de asbeto (n = 10); Grupo E - mineiros sujeitos à inalação de sílica (n = 15). Juntam-se, a estes 77 indivíduos, dois grupos comparativos afins: 7 indivíduos com conectivopatias e telerradiografias torácicas com alterações suspeitas ou mínimas e 13 mineiros submetidos à inalação de sílica e com telerradiografias do tórax do tipo Z.

As ASCs foram mais frequentes: no grupo A, AR - 33% ASC-L, 42% ASC-N, 25% ASC-M (total = 50%); SSs - 29% ASC-L, 43% ASC-N, 14% ASC-M (total = 58%); SSp - 100% ASC-L, 60% ASC-N, 60% ASC-M (total 100%); no grupo B, nos columbófilos com (70% ASC-L, 30% ASC-N, 30% ASC-M; total = 70%) do que sem precipitinas séricas (33% ASC-L); no grupo C, nos que recebiam tratamento há mais (63% ASC-L, 25 ASC-N, 25% ASC-M; total = 63%) ou há menos de 24 meses (39% ASC-L, 8% ASC-N; total = 47%); no grupo D (só com ASC-L), nos trabalha-dores com mais (100% ASC-L) do que com menos de 1 corpo asbestósico por ml de expectoração/líquido de LLBA (20% ASC-L). No grupo E, encontraram-se 27% ASC-L.

Conclui-se pela elevada incidência de ASCs em conectivopatias, nomeadamente neutrofílicas; pelo maior risco dos columbófilos precipitino-positivos (únicos com ASC-N); pela elevada taxa de ASCs em indivíduos em tratamento com Amiodarona; pela frequência relativamente baixa (só de ASC-Ls) em indivíduos sujeitos à inalação de sílica e naqueles com baixa concentração de corpos asbestósicos nas suas secreções broncopulmonares.

Também outros estudos se revelaram úteis na detecção e no esclarecimento das ASCs, cujo interesse se discute numa perspectiva de evolução e prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Alveolite. Alveolite Subclínica. Lavagem broncoalveolar. Conectivopatia. Artrite reumatoide. Síndrome de Sjogren. Criadores de pombos. Amiodarona. Asbestose. Silicose.

SUMMARY

SUBCLINICAL ALVEOLITIS - - IMMUNOLOGIC PERSPECTIVE

The Alveolitis, with emphasis to its subclinical modality (SCA), are discussed and the characteristics of the later (clinical and X-Rays normality), as well as its chief cellular types (lymphocytic, neutrophilic, mixed) and the methodology of its diagnosis (namely

* Texto relativo a aspectos abordados na "Conferência Professor Lopo de Carvalho" (XXV Curso de Pneumologia para pós-graduados da Faculdade de Medicina de Lisboa; Lisboa, 9 de Abril de 1992)

** Professor Catedrático de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Coimbra - Director do Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra e do Centro de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra.

the Bronchoalveolar Lavage and the High-Resolution Scanning), are also presented in a context of alveolointerstitial involvement. A study was performed on 77 patients suggestive of presenting SCA (Rheumatoid Arthritis primary and secondary Sjogren Syndromes; pigeon breeders; Amiodarone-treated patients; asbestos and silica - exposed workers) and yet on 7 patients with collagenosis and minimal chest X-Ray involvement and on 13 silica-exposed miners with Z type chest X-Rays.

A great incidence of lymphocytic and neutrophilic SCAs in collagenosis (RA-33% and 42%; sSS-29% and 43%) was found; its number was greater in pigeon breeders with than in those without serum precipitins (lymphocytic modality, respectively, 70% and 33%); the incidence was higher in Amiodarone-treated patients during more (lymphocytic-63%; neutrophilic - 25%) than during less (respectively, 39% and 8%) than 24 months; it was also higher (and only of lymphocytic modality) in asbestos-exposed workers with more (100%) than in those with less (20%) than 1 asbestos body per ml of bronchopulmonary secretions; and it was found in 27% (only lymphocytic) of silica-exposed miners.

These and other presented data are discussed in the evolutionary, prognostic and diagnostic perspectives of SCA.

KEY-WORDS: Alveolitis. Subclinical Alveolitis. Bronchoalveolar Lavage. Collagenosis. Rheumatoid Arthritis. Sjogren Syndrome. Pigeon's breeders. Amiodarone. Asbestosis. Silicosis.

1. CONCEITO

A resposta das unidades respiratórias terminais a qualquer tipo de agressão, aerógena ou hematógena, traduz-se por uma reacção com predomínio alveolar ou intersticial, cujo grau de mútua interacção alveolointersticial dependerá da natureza, da intensidade e da duração das agressões.

São múltiplos, em intensidade e em gradação cronobiológica, os quadros histopatológicos de alveolite: descamativa (com lesão do epitélio e seu destacamento da inserção parietal); exsudativo/ /edematosa (com acumulação intracelular de líquido proveniente de capilares intersticiais); hemorrágica (com inflamação intensa e consequente exsudação hemática); reaccional/celular (com afluxo alveolar de células inflamatórias e imunocompetentes - macrófagos, polimorfonucleares, linfócitos, eosinófilos); alérgica (com fenómenos celulares - linfócitários e eosinofílicos - e bioquímicos IgE, Complemento, etc); característicos; fibrinosa (com predomínio proteico, nomeadamente de fibrina, nos espaços alveolares); necrosante (com lesão irreversível tecidular); proliferativa (com reorganização epitelial de células cuboides, à custa dos Pneumócitos Tipo II; com proliferação fibroblástica e consequente reorganização das estruturas intercelulares); organizada ("organizing pneumonia" com gomos fibrogénios intraluminais e concomitante compromisso bronquiolar); fibrosa (com invasão fibrogénica maciça das estruturas alveolointersticiais e consequente exclusão funcional de unidades terminais do pulmão).

As causas susceptíveis de originarem lesões de alveolite são diversas: inalação de gases, vapores e fumos tóxicos; inalação de partículas inanimadas, minerais e orgânicas, e de agentes animados (virus, rickéttsias, bactérias, fungos, parasitas); processos sistemáticos variados, susceptíveis de diferenciada agressão bioquímica (patologia conectivovascular, sarcoidose, histiocitose X, doença inflamatória intestinal, etc.); parasitoses sistemáticas, processos pulmonares intrínsecos (proteinose alveolar); traumatismos torácicos e quadros de choque (pulmão de choque).

No espectro da sua proteiforme capacidade reaccional, os alvéolos (e o seu suporte intersticial septal, com que se encontram intimamente correlacionados, em condições normais como no âmbito da fisiopatologia do PP) são susceptíveis de reações de intensidade e expressão clínica muito diversificadas desde respostas assintomáticas e mesmo insuspeitadas até aos graves quadros clínicos da Síndrome de Dificuldades Respiratórias do Adulto (SDRA) e das fibroses pulmonares. [1, 3, 4]

Designamos, para efeitos de sistematização e de compreensão patogénica, por **alveolites reaccionais** os processos de resposta das unidades terminais do pulmão às agressões correntes - gases, fumos, partículas, agentes infecciosos, etc. -, suscepetíveis de resolução rápida, assintomática e espontânea, à custa dos mecanismos de defesa habitualmente presentes.

Se, no entanto, por características dos agressores (natureza, concentração, etc.) ou do terreno (nível de

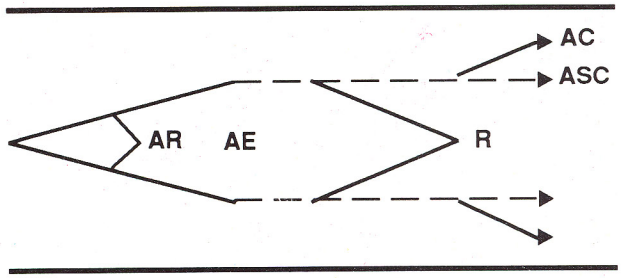


***Figura 1** - Alveolites reaccional (AR) e evolutiva (AE), esta podendo progredir - Alveolite clínica (AC) ou subclínica (ASC) - ou caminhar para a resolução (R). Ver texto.*

competência inflamatório/imunológica), o PP não for eficaz na sua resposta - que então se poderá manter e até amplificar - instaurar-se-á (Figura 1) uma **alveolite evolutiva**, susceptível de diversos percursos: (a) resolução, em prazo variável e sob evolução sempre clinicamente inaparente; (b) progressão para quadros clínicos diferenciados, de acordo com a natureza da agressão (pneumonia; aveolite alérgica extrínseca/ /pneumonite de hipersensibilidade; pneumoconiose; etc.); (c) manutenção, em baixo nível reaccional, sob a forma de **alveolite subclínica** (ASC).

Considera-se esta última modalidade das alveolites como um processo evolutivo infraclínico e infrarradiológico, susceptível de caminhar (a) quer para a manutenção por períodos indeterminados, (b) quer para a resolução, (c) quer para uma evolução, eventualmente, de características cíclicas, (d) quer, ainda, para a progressão clinicorradiológica. [5, 17]

Assim encarada, a ASC não constitui mais do que uma das vertentes do "limite inferior" dos processos inflamatório alveolares - o qual, na verdade, é também preenchido pelas alveolites evolutivas preclínicas e pelas formas espontaneamente curáveis.

Mas ela distingue-se das outras alveolites evolutivas, adquirindo estatuto autónomo, pelas suas características intrínsecas, quer constitua a expressão regional de uma disfunção metabólica/inflamatória/imunológica geral, quer se apresente como processo específico, proinflamatório e prolesional, do território do PP. Num caso como no outro, a ASC pode manter-se, como tal, alimentada por agressões continuadas; no entanto, que as suas capacidades evolutiva e lesional não serão unívocas, sugerem-no, por exemplo, a variabilidade do compromisso da função respiratória e das alterações estruturais detectáveis por Tomografia Axial Computorizada de Alta Resolução (TAC-AR). Aliás, este último exame, nomeadamente nas suas correlações com a LBA tem-se revelado de muita utilidade no diagnóstico precoce, prerradiológico, das afecções pulmonares em geral. [18, 19, 20, 21, 29]

O grau de tendência da ASC para a progressão e para a exteriorização clínica é de difícil avaliação, cabendo, para o seu esclarecimento, papel importante aos estudos longitudinais.

O diagnóstico de ASC - que, como já se salientou, inclui, como critério - definidor, exames telerradiográficos normais - é, habitualmente, estabelecido com fundamento na LBA, a qual permite a distinção entre suas diversas modalidades através do exame diferencial da celularidade recolhida (percentagens - e números absolutos por mililitro - de macrófagos, de linfócitos, de polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos). A aceitação, como ASCs mais frequentes, das modalidades linfocitária (ASC-L) e neutrofílica (ASC-N) - e, naturalmente, de formas mistas (ASC-M) - não fará esquecer o papel essencial dos macrófagos alveolares, cuja intervenção patogénica tem sido demonstrada em ASCs. [22]

No entanto, o recurso a outra metodologia constitui útil suporte na detecção das ASCs. Assim, a TAC, perante processos suspeitos mas com radiologia torácica convencional sem alterações, poderá detectar compromisso alveolointersticial quando utilizada em alta resolução, por vezes até precedendo a LBA na detecção das ASCs [18, 20, 21]; entre as técnicas cintigráficas, o 67 Gálio (mais vocacionado para a detecção de processos inflamatórios já instituídos, nomeadamente com quadros granulomatosos) tem-se revelado útil com vista à detecção da ASC, e estudos da permeabilidade alveolocapilar com 99m Tc-DTPA (Ácido Dietileno - Triamino - Pentacético) parecem promissores, também antecipando-se à LBA [13, 23]; os exames da função respiratória, nomeadamente a avaliação da difusão alveolocapilar (DLCO), afiguram-se, mais úteis que os radiológicos convencionais na sugestão preclínica de um compromisso alveolointersticial; e, finalmente, o recurso a estudos histopatológicos, aliás condicionado pela metodologia de obtenção das biópsias, nem sempre se revela decisivo na definição destes quadros.

De um modo geral, compete à LBA lugar primordial na detecção das ASCs, permitindo a identificação (a) de quadros linfocitários, como em granulomatoses extratorácicas (doença de Crohn, sarcoidose, cirrose biliar primária) e em algumas conectivopatias (artrite reumatoide, lupus eritematoso disseminado, síndrome de Sjogren), ou (b) de quadros neutrofílicos em outras situações (esclerose sistemática progressiva, dermatomiosite). Aliás, admite-se que a análise correlativa desta investigação e com a TAC-AR poderá, mesmo, sugerir a diferenciação entre um simples fenómeno reaccional local, sem afecção ulterior previsível, e uma capacidade evolutiva para provável patolgia intersticial, assim como entre a quiescência (ou mesmo a eventual reversibilidade) de um quadro de alveolite latente e a sua evolução com ulterior deterioração alveolointersticial. [16, 17, 21, 24, 28]

Pode afigurar-se discutível o interesse de estudos orientados na detecção de ASCs.

No entanto e para além da sua óbvia utilidade quanto ao esclarecimento dos mecanismos patogénicos das situações em análise, é aceitável admitir-se não só que a evicção dos agressores em causa (aerógenos, medicamentosos ou outros) possa vir a condicionar,

em indivíduos com ASCs evolutivas, um retrocesso no quadro reaccional alveolointersticial, como também que a evolução morfofuncional de determinados processos de ASC, nomeadamente quanto às pèrspectivas perjorativas vinculadas à presença de neutrófilos, possa vir a beneficiar com a instauração de medidas terapêuticas adequadas.

Aceita-se, no entanto, que só a difusão e o aprofundamento de estudos desta natureza, assim como a realização de investigações de natureza longitudinal, permitirão uma melhor compreensão do percurso patogénico das ASCs e do seu próprio significado a nível do PP. Daí o interesse destes estudos - e do seu óbvio condicionamento, na selecção de indivíduos para pesquisa de ASCs, por questões de natureza ética.

2. INVESTIGAÇÃO

O estudo que se apresenta foi realizado no âmbito do Centro de Pneumologia da Universidade de Coimbra (CnC3), com intervenção, conforme as suas modalidades e circunstâncias dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Serviços Clínicos de Pneumologia, Medicina III, Dermatologia, Gastroenterologia, Cardiologia, Doenças Infecciosas e Imagiologia), da Faculdade de Medicina de Coimbra (Centro de Imunologia, Centro de Biofísica, Instituto de Patologia Geral) e de entidades não hospitalouniversitárias (com relevo para as Minas da Panasqueira e para a Federação Portuguesa de Columbofilia).

Os estudos empreeendidos, integrados em Projectos de investigação (aliás ainda em curso) do CnC3, têm abrangido domínios muito diversificados, dirigindo-se a: indivíduos portadores de conectivopatias (Projecto 3I); a criadores de pombos (Projecto 1G); a indivíduos sob tratamento com Amiodarona (Projecto 1M); a trabalhadores sujeitos à inalação profissional de partículas minerais - fibras de asbesto (Projecto 2C) e sílica (Proejcto 1A); a indivíduos portadores de doenças inflamatórias intestinais (Projectos 1N), de sarcoidoses cutâneas (Projecto 1O) e de SIDA (Projecto 1F).

O estudo do aparelho respiratório destes doentes foi realizado no âmbito do nosso núcleo pneumológico hospitalouniversitário, sendo responsáveis pelos aspectos genéricos da investigação dos Projectos, respectivamente: Prof. Armando Porto/Dr. Francisco Severo; Prof. Segorbe Luís; Prof. Mário Freitas; Doutor M. Fontes Baganha; Prof. Robalo Cordeiro; Prof. Diniz Freitas; Doutor Poiares Baptista; Prof. Meliço Silvestre/Doutor M. Fontes Baganha.

Foram, até à data, estudados 77 indivíduos com os critérios mínimos - ausência de queixas do foro respiratório e normalidade da telerradiografia torácica - para a definição de ASCs.

Dever-se-lhes-á juntar, aliás, mais 20 (submetidos aos mesmo protocolos) já susceptíveis de integração no quadro das Alveolites (clínica negativa, mas radiologia suspeita ou mínima: 13 mineiros expostos à sílica e com telerradiografias torácicas rotuladas de Z; 7 doentes com conectivopatias e lesões radiológicas subnormais ou mínimas.

O estudo deste universo alargado de 97 indivíduos incluiu, em todos os casos, a realização de LBAs e de exames funcionais respiratórios; por vezes, associaram-se, também, TAC-ARs, estudos tomodensitométricos pulmonares, análises da permeabilidade alveolocapilar com o 99m TcDTPA, estudos bioquímicos diversos (no LBA - citocinas, fracção oxidada do Inibidor alfa 1 das Proteases, fosfolipídios, imunoglobulinas; nas secreções brônquicas - corpos asbestósicos; no sangue - autoanticorpos; precipitinas antipombo, enzima sérico da conversão da angiotensina; etc.) e biópsias transbrônquicas. Destes parâmetros se irão apresentando os respectivos resultados integrados na exposição da diversa casuística.

Foi sobre o LLBA, nomeadamente sobre a sua celularidade, que recaiu especial atenção quanto à caracterização das ASCs e à sua definição patogénica. Consideramos portadores de: (a) alveolites linfocitárias os que apresentavam valores percentuais de linfócitos ≥ 18, nível exigene apontado também por Wallaert; (b) alveolites neutrofílicas os indivíduos com taxas de neutrófilos $\geq 5\%$ (4% para Wallaert; e (c) alveolites mistas os que apresentavam concomitantemente, os referidos níveis de linfócitos e de neutrófilos. [17, 28]

A par destes dados da celularidade do LBA, estudaram-se, também, os linfócitos com fenotipos CD2, CD22, CD4 e CD8, assim como, em alguns casos, outros fenotipos linfocitários (CD11b, CD28, CD29, CD45R, CD56), identificáveis com diversas funções celulares (citotóxica, com ou sem restrição HLA; auxiliar; supressora; memorizante). No sangue periférico, estudaram-se as subpopulações linfocitárias CD2, CD22, CD4 e CD8 - e, por vezes, também as outras atrás indicadas; também se realizaram testes de transformação linfoblástica.

Foram, ainda, realizados outros estudos, por vezes no contexto específico de cada sector e, na maioria dos casos, de natureza bioquímica. A eles se farão, quando parecer justificar-se, as devidas referências.

Grupos estudados		ASC-L			ASC-N			ASC-M		Total de ASC
		% de casos	Média linfóc.	Linfócit. máx. (%)	% de casos	Média neutr.	Neutrof. máx. (%)	% de casos	% L/N + elev.	
Conec-tivo-patias	AR	33	30 ± 10	43	42	13 ± 12	34	25	29/34	50
	SSs	29	28 ± 8	39	43	18 ± 11	37	14	20/37	58
	SSp	100	27 ± 9	35	60	7 ± 8	31	60	21/31	100
Exposição a pombos	Pp +	70	30 ± 15	52	30	8 ± 2,6	11	30	50/7	70
	Pp -	33	33 *	33	-	-	-	-	-	33
Tratam/o c/ Amio-darona	< 24 meses	39	31 ± 17	58	8	6% *	6	-	-	47
	≥ 24 meses	63	32 ± 7	44	25	6,5 ± 0,7	7	25	44/6	63
Exposição a asbesto	> 1 c. asb./ml	100	30 ± 3	34	-	-	-	-	-	100
	> 1 c. asb./ml	20	18 *	18	-	-	-	-	-	20
Exposição a sílica		27	25 ± 5	32	-	-	-	-	-	27

*Quadro I - Alveolites subclínicas, linfocitárias (ASC-L), neutrofílicas (ASC-N), e mistas (ASC-M) nos grupos populacionais estudados. AR - Artrite Reumatoide; SSs - SSp - Síndromes de Sjogren, secundária e primária; Pp + Pp - - Precipitino-positivos e negativos; c. asb. - corpo asbestósico; * caso único*

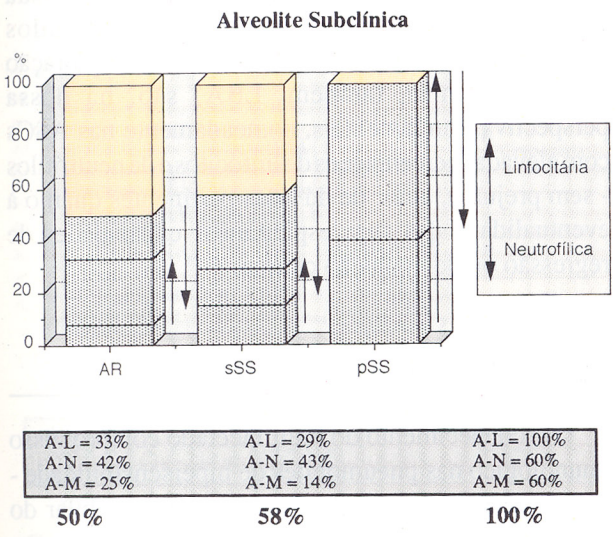


Figura 2 - Alveolite subclínica (ASC) na Artrite Reumatoide (AR) e nas Síndromes de Sjogren, primitiva (pSS) ou secundária (sSS). A-L, A-N e A-M, respectivamente, ASCs do tipo linfocitário, neutrofílico ou misto. Percentagens na base: total de ASCs em cada grupo estudado.

3. RESULTADOS E COMENTÁRIOS

Apresentam-se, em rubricas diferenciadas, os resultados dos estudos empreendidos, em cada grupo populacional, relativamente à detecção da ASC.

Em face da diversidade das rubricas, entendeu-se justificar-se, também, a apresentação de comentários sectoriais.

3.1. CONECTIVOPATIAS

Foram estudados 22 doentes com Artrite Reumatoide (AR) e Síndrome de Sjogren, primária (SSp) ou secundária (SSs) - em número, respectivamente, de 7, 10 e 5 (seleccionados entre, respectivamente, 12, 14 e 5, todos submetidos a LBA mas que, por carência de alguns dados, se não incluiram no universo estudado), - sem queixas respiratórias e com telerradiografias torácicas normais (n = 15) ou com lesões suspeitas e/ou mínimas (n = 7).

O número de alveolites neutrofílicas detectadas, no grupo alargado das 31 conectivopatias, foi superior ao das linfocitárias na AR, com ou sem SS; nas formas primárias desta Síndrome, no entanto, predominaram as linfocitárias (presentes em todos os casos) (Quadro I e Figura 2).

Aliás, as percentagens genéricas de linfócitos encontravam-se elevadas na SSp (26,7 ± 9%: $p < 0,001$ relativamente aos nossos controlos normais - 8,3 ± 4,6%) e, embora sem diferenciação estatisticamente significativa, nas situações de AR com alterações radiológicas (16,7 ± 13,2%). Quanto aos neutrófilos, as médias mais elevadas, embora não significativamente, pertenciam à AR com radiologia normal (8,6 ± 15,9% - contra 4,5 ± 4,4% nos casos com radiologia alterada) e à SSp (7,2 ± 8,2%), esta sempre sem alterações radiológicas.

Diferenciando-se, pelos seus quadros radiológicos, os casos de alveolite detectados pela LBA, verifi-cou-se que as alveolites linfocitárias surgiram sempre, na AR, em indivíduos com alterações radiológicas; na SS (p ou s), nos portadores de telerradiografias normais. Quanto às alveolites neutrofílicas, distribuiam-se, na AR e na SSs, pelos dois grupos radiológicos; na SSp, todos os casos eram, obviamente, do foro radiológico normal.

Os valores máximos de linfocitose e de neutrofilia, aliás em percentagens muito elevadas, estão apresentados o Quadro II.

Quanto às subpopulações linfocitárias no LLBA, as variações eram grandes e de interpretação menos fácil em casuística reduzida. Apenas se sublinha, a título de exemplificação das divergências apontadas, que se encontraram relações CD4/CD8, no SSs, de 0,7 e de 2,7 - e que a média geral de todas as conectivopatias se situou em 2 ± 1,6 (CD4 = 44 ± 18%; CD8 = 32 ± 15%). As alveolites linfocitárias eram, aliás, de predomínio CD4 +.

Encontrou-se, também, uma correlação linear, estatisticamente significativa, entre os valores da linfocitose do LLBA e a duração das queixas imputáveis à conectivopatia (aliás, sempre estudada sem terapêutica corticoide).

Em 6 biópsias pulmonares transbrônquicas efectuadas, os resultados foram, na nossa perspectiva, inconclusivos.

Sob o ponto de vista imagiológico, os exames por TAC apresentaram, em todos os casos (com ou sem alterações telerradiográficas torácicas), imagens sugestivas de compromisso intersticial (de aspectos de "vidro despolido" a linhas septais, micronodulações, opacidades subpleurais e formações quísticas periféricas).

O estudo da depuração do 99 mTc DTPA em cada pulmão, no seu conjunto e em três áreas diferenciadas (superior, média e inferior), permitiu demonstrar que, pelo menos em uma das áreas pesquisadas, a depuração era inferior ao limite da normalidade (80 minutos) em 4 das 5 conectivopatias radiologicamente normais e nas 5 com telerradiografias subnormais em que foi realizado - a sugerir um aumento, pelo menos localizado, da permeabilidade alveolocapilar. Alterações, no mesmo sentido, da depuração da DTPA haviam, aliás, sido recentemente apontadas em pneumonites de hipersensibilidade (em criadores de pombos e em "pulmões de fazendeiros)". [13, 23]

Os estudos realizados, em doentes com diversos tipos de conectivopatias, sobre a repercussão pulmonar da sua afecção sistémica têm sido numerosos, em indivíduos com ou sem patologia pulmonar evidente e mesmo em Portugal. [7, 8, 15, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31-36] Encontram-se descritas, em geral, alveolites linfocitárias (com elevação da relação CD4/CD8, embora, por vezes, com diminuição na AR e também, em geral, na SS; por vezes, encontraram-se alveolites neutrofílicas. O componente linfócitário das alveolites mistas da AR parece conferir-lhe, aliás, melhor prognóstico. [17, 24, 27, 29]

Em outras conectivopatias (esclerose sistémica progressiva, dermatomiosite), o quadro dominante é de alveolite neutrofílica, com elevação de linfócitos CD8 +. [17, 24, 27]

A nossa elevada taxa de detecção de alveolites na AR e na SSs (respectivamente de 50% e de 58%) é ainda ultrapassada pela sua frequência na SSp (100% em cinco casos) - o que justifica o confronto com a experiência alheia, nomeadamente com as altas taxas de alveolite linfocitária descritas na SSp. [21, 28, 30] Face (a) à correlação encontrada entre as percentagens de linfócitos no LLBA e a duração dos sintomas nas respectivas conectivopatias, (b) à detecção, pela TAC, de alterações intersticiais, (c) às alterações alveolocapilares evidenciadas pela DTPA, e, ainda, (d) às elevadas percentagens, por vezes encontradas, de linfócitos e de neutrófilos - considera-se prudente uma vigilância funcional pulmonar muito estreita destes doentes; e admite-se a vantagem da administração de corticosteroides, eventualmente preventiva da sua deterioração funcional e estrutural. Estudos longitudinais de tais doentes (Rx, TAC-AR, exploração funcional - mas, também, LBA) são, na nossa perspectiva, fundamentais, nomeadamente nas ASCs com elevadas percentagens de linfócitos e de neutrófilos - sem prejuízo, aliás, de dúvidas pertinentes quanto à eventualidade das suas espontâneas capacidades de regressão ou de evolução cíclica. [17, 21]

3.2. EXPOSIÇÃO A POMBOS

O reconhecimento do multifacetado compromisso imunológico nas pneumonites de hipersensibilidade - - nomeadamente quanto ao envolvimento celular do PP em vertentes supressoras e citotóxicas - assim como a já recuada comprovação da eclosão de processos desta natureza em columbófilos, assintomáticos ou não, e de expressões funcional e imunopatogénica, bem estudadas, justificou o seu rastreio (estudos epidemiológicos, clínicos, radiológicos, funcionais e outros, nomeadamente do PP), empreendido em 200 columbófilos da região Centro. [10, 11, 14, 37, 42, 43, 47]

Alguns deles - em número de 13, não fumadores, com média de idades de 40,6 ± 18 e com uma história de exposição a pombos de 11,1 ± 9,4 anos - apresentavam normalidade clinicorradiológica pulmonar e, portanto, as condições mínimas para a pesquisa de ASC. Resolveu-se diferenciá-los em dois grupos, consoante eram (Grupo A - 10 casos) ou não (Grupo B - 3 casos) portadores de precipitinas séricas específicas da agressão inalatória.

O estudo do seu PP permitiu pôr em evidência, nos LLBAs: (a) celularidade por mililitro mais elevada, embora sem diferenças significativas entre si, no Grupo A (24,7 ± 11) do que no Grupo B (14,7 ± 13,6); (b) percentagem de linfócitos também superior nas mesmas condições (25 ± 14 vs 17 ± 14), sem alteração sensível dos neutrófilos, (4,1 ± 2 vs 3,3 ± 6); (c) no Grupo A, menores percentagens de linfócitos CD4 (49 ± 14 vs 58 ± 14) e maiores de CD8 (39 ± 13 vs 31 ± 13) do que no Grupo B, donde menor relação CD/CD8 no Grupo A (1,41 ± 0,8 vs 1,88 ± 0,7).

Sendo reconhecida a inversão da relação CD/CD8 em pneumonites de hipersensibilidade, julga-se de salientar: (a) a sua relativa diminuição média nestas ASCs de criadores de pombos precipitino-positivos; (b) as discrepâncias entre estudos anteriores desta

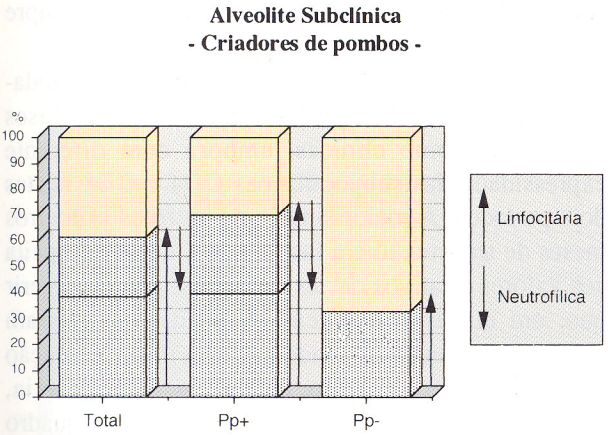


Figura 3 - Alveolite subclínica em criadores de pombos. Como na Figura 2.

natureza (médias de 1,84 em 7 casos de ASC; de 1,53 em 6 casos; de 1,13 em 5 casos; de 0,88 em 8 casos; e de 0,7 em 5 casos (10,11,14); (c) o reduzido número de estudos desta natureza (total de 44 casos, incluídos os nossos 13, equivalentes a cerca de 30%) [14]. A dinâmica destas ASCs não só constitui, na verdade, promissora via de investigação longitudinal, como os criadores de pombos nestas circunstâncias deveriam ser alertados para o interesse de exames futuros - para além, naturalmente, da necessidade do abandono da columbofilia.

O mesmo, aliás, se deverá sublinhar quanto aos portadores de ASCs: (a) linfocitárias em 70% dos columbófilos do Grupo A (com lincofitose máxima de 52% e em 33% (só 1 caso) do Grupo B; (b) neutrofílicas só o Grupo A, em 30% dos indivíduos (com neutrofilia máxima de 11%); (c) mistas, naturalmente, também só no Grupo A, em todos os casos de alveolite neutrofílica; (d) totais de ASCs nos Grupos A e B, respectivamente, de 70% e 30% (Quadro I e Figura 3). Na verdade, as elevadas taxas de ASCs linfocitárias na totalidade destges 13 columbófilos (62%) e a maior intensidade do compromisso do PP nos precipitino-positivos implica, além do seu afastamento em relação aos pombos, também a sua criteriosa vigilância respiratória, radiológica e funcional.

3.3. TERAPÊUTICA COM AMIODARONA

Em cerca de 4-6%, de 5-7 ou de 10% dos doentes, a Amiodarona, com o seu tropismo patogénico pulmonar, é susceptível de dar origem a processos de pneumonite, habitualmente caracterizada por compromisso alveolointersticial do tipo da pneumonite de hipersensibilidade (alveolite linfocitária CD8 + com inversão da relação CD4/CD8, embora outras modalidade de alveolite - e até a possibilidade de LLBAs normais - tenham, também, sido descritas) [48-51].

O estudo que se apresenta foi efectuado em 21 indivíduos (20 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com média de idades de 61,9 ± 8,9 anos) submetidos a tratamento ritmizante cardíaco pela Amiodarona, com normalidade clinicorradiológica pulmonar e que, face à permissibilidade das suas condições cardio-circulatórias, deram o seu consentimento para o seu estudo, programado numa tentativa de detcção de fases precoces de pneumopatia (exploração funcional respiratória; lavagem broncoalveolar; estudo - - bioquímico e imunológico - do sangue periférico).

Os exames celulares realizados no LLBA incluiram, além da celularidade por mililitro e da sua diferenciação percentual, uma investigação - aliás, também efectuada no sangue periférico - sobre fenotipos linfocitários (CD2, CD22, CD4, CD8, CD56, e expressão HLA-DR). Estudou-se, também a capacidade de transformação linfoblástica face à Amiodarona. Sob o ponto de vista bioquímico, dosearam-se, além de parâmetros correntes, os fosfolipídios do LLBA.

A maioria da população sobre que incidiu este estudo estava submetida à dose diária de 200 mgs de Amiodarona (18 casos); nos três restantes, a dose diária era de 100, 300 e 400 mgs.

Sendo muito diversificadas as durações dos tratamentos - entre 6 a 108 meses -, tentou-se o seu escalonamento em dois níveis: duração inferior a 24 meses (Grupo I - 13 casos; duração média de 19,7 ± 6,3 meses) e igual ou superior a 24 meses (Grupo II - 8 casos; duração média de 48,7 ± 26 meses).

A análise da celularidade do LLBA pôs em evidência o seu aumento, aliás não significativo, por mililitro (12,6 ± 17,5 vs 9 ± 4, nos controlos normais) assim como o aumento significativo da percentagem dos linfócitos (20,7 ± 14,6 vs 8,3 ± 4,6; $p < 0,001$) e a diminuição, também significativa, da dos neutrófilos (2,5 ± 2,2 vs 4,4 ± 2,7; $p < 0,02$). Aliás, no Grupo II detectarm-se percentagens mais elevadas de linfócitos e de neutrófilos do que no Grupo I, embora sem diferenciação estatisticamente significativa

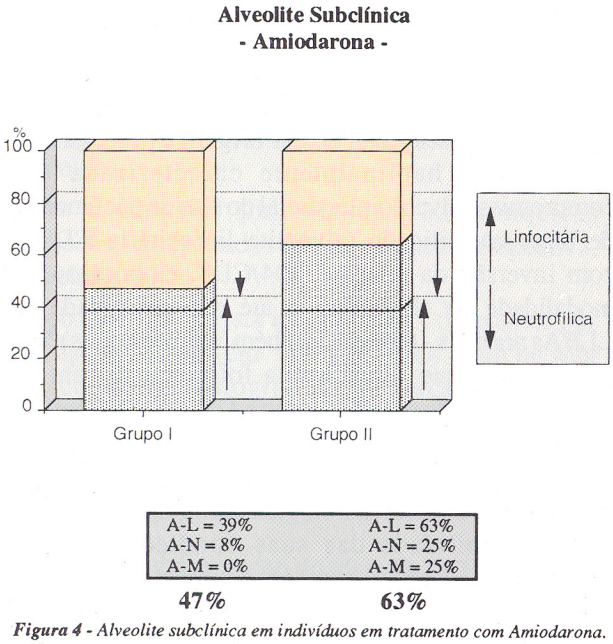


Figura 4 - Alveolite subclínica em indivíduos em tratamento com Amiodarona. Como na Figura 2.

(respectivamente; 24,6 ± 12,1 vs 18 ± 16; 3,25 ± 1,9 vs 2,8 ± 2,7). Verificou-se, assim: (a) serem pequenas (de 0 a 7%) as variações dos neutrófilos (que, de facto, no universo estudado, apenas três vezes ultrapassaram o limite estabelecito para a ASC neutrofílica: 6% no Grupo I; 6% e 7% no Grupo II); (b) a linfocitose exprimir melhor o tipo de alterações presentes no PP, escalonando-se de 8% a 44%.

Aliás, as subpopulações CD4 encontravam-se elevadas nos dois grupos (I - 44,8 ± 15%; II - 61,9 ± 8,6), sendo o maior aumento do grupo II significativo, em relação ao do grupo I ($p < 0,02$), e as CD8 apenas no grupo I (44,7 ± 16 vs 27,2 ± 8,4 no grupo II - $p < 0,02$), donde uma elevação da relação CD4/CD8 no grupo II (2,47 ± 0,8), significativamente divergente ($p < 0,005$) em relação aos valores (1,24 ± 0,8) no grupo I; na totalidade dos 21 indivíduos, a relação era de 1,73 ± 1. No sangue, eram muito pequenas, a este respeito, as diferenças entre os dois grupos.

Antes de se comentarem estes dados, saliente-se (Quadro I e Figura 4) a maior incidência de ASCs linfocitárias nos tratamentos a mais longo prazo (63% vs 39% abaixo dos 24 meses) e também, embora com reduzida casuística, das ASCs neutrofílicas no mesmo grupo II (25% - 2 em 8 casos - vs 8% no grupo I - 1 em 13 casos). No total, encontraram-se 47% de ASCs no Grupo I e 63% no Grupo II.

A interpretação de todos estes dados não é clara [8,9].

Por um lado, a elevada taxa de ASCs linfocitárias encontrada na população estudada (10 em 21, isto é, 47,6%) não se coaduna com a incidência habitual, muito inferior, da lesão pulmonar atribuída à Amiodarona, o que poderá significar que estas ASCs traduzirão um processo inflamatório/imunológico local, desencadeado pelo agente sensibilizador (38% de testes de transformação linfoblástica positivos, no sangue; elevada expresso HLA-DR, aliás maior no sangue - 12,9 ± 5,3 - do que no LLBA - 5,2 ± 3,3) e nem sempre susceptível de progressão.

Por outro lado, a alveolite linfocitária da Amiodarona parece ser um processo presente em fases subclínicas como clínicas, embora com diferente expressidade das subpopulações CD4 e CD8 nestes dois períodos. A maior similitude entre os primeiros meses de tratamento e a fase clínica, no que respeita aos valores relativos destes fenotipos, parece sugerir que, em etapas subclínicas avançadas, se possam instaurar mecanismos tendentes a evitar a evolução progressiva do primeiro período - a qual seria, eventualmente, susceptível de conduzir ao quadro clínico da pneumonite.

De qualquer forma, é de sublinhar que têm sido descritos subgrupos de doentes submetidos à Amiodarona com alveolites CD4 + e com relações CD4/CD8 elevadas; que processos de citotoxicidade poderão modular estes fenómenos no PP (células NK elevadas no sangue - 18,7 ± 10,4%, em relação aos valores de 3,1 ± 3,8% no LLBA no conjunto dos nossos 21 casos); é que, face a estas dúvidas pertinentes, se deverão vigiar, estreitamente, os portadores de ASCs mais acentuadas, com a reserva de que a sua evolução clinicorradiológia venha a sugerir a suspensão do fármaco [50].

3.4. EXPOSIÇÃO AO ASBESTO

A detecção de quadros de alveolite linfocitária em trabalhadores submetidos à inalação de fibras de asbesto, nomeadamente nos portadores de fibrose pleural mas sem patologia intersticial pulmonar assinalável clínica e radiologicamente justificou a programação deste estudo. [5, 6, 16, 52, 53, 54]

Assim, 10 trabalhadores expostos à inalação de fibras de asbesto, todos do sexo masculino e não fumadores, com médias de idades de 57,8 ± 7,59 anos e de exposição ao asbesto de 26,4 ± 7,6 anos e com funções respiratórias normais (5 casos) ou alterados (5 casos - 2 síndromes restritivas, 2 obstrutivas e 1 mista), foram seleccionados para um estudo destinado à detecção de patologia alveolointersticial do tipo da ASC, em face da sua ausência de sintomatologia clínica e da normalidade do parênquima em telerradiografias torácicas. Estes trabalhadores - todos, aliás, apresentando alterações pleurais ao exame telerradiográfico (6 espessamentos e 4 calcificações) - foram divididos em dois grupos de cinco, consoante apresentavam mais (Grupo I), ou menos (Grupo II), de 1 corpo asbestósico por mililitro de produto respiratório observado (expectoração e/ou LLBA).

Todos foram submetidos aos seguintes exames:

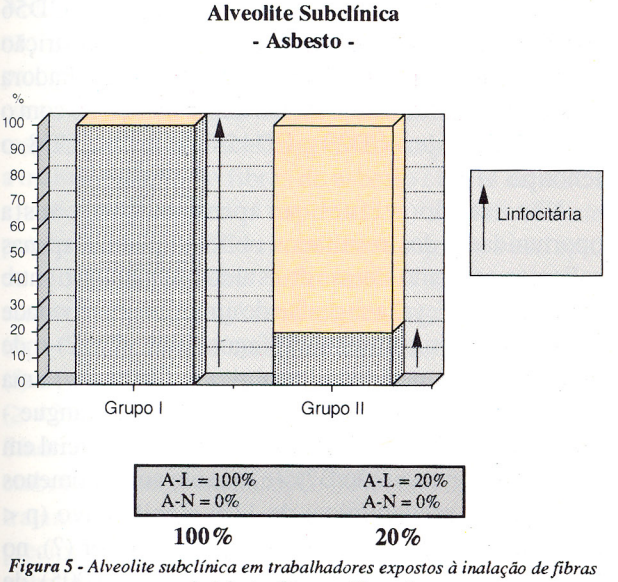


Figura 5 - Alveolite subclínica em trabalhadores expostos à inalação de fibras de Asbesto. Como na Figura 2.

tomodensitometria quantitativa pulmonar; LBA - celularidade, total ou diferenciada, com inclusão dos fenotipos linfocitários CD2, CD22, CD4 e CD8, bioquímica corrente, taxa de oxidação do Inibidor alfa 1 das Proteases; estudos imunológicos (entre os quais os referidos fenotipos linfocitários) e bioquímicos corrente no sangue venoso periférico.

A percentagem de alveolites linfocitárias foi, no Grupo I, de 100% (taxas de linfócitos superiores a 18% nos cinco casos; média de 30 ± 8%) e apenas de 20% no Grupo II (1 só caso, aliás com 18%; média de 14 ± 3%); não se detectou nenhum caso de alveolite neutrofílica (médias iguais nos dois grupos: 3 ± 1%) (Quadro I e Figura 5). As alveolites eram CD4 + (médias, nos Grupos I e II, respectivamente, de 65 ± 4% e de 51 ± 6 - $p < 0,01$) o que, associado às taxas normais de linfócitos CD8 (respectivamente: 28 ± 7% e 33 ± 9%), justificou os valores de CD4/CD8 significativamente mais elevados no grupo I que no II (respectivamente, 2,5 ± 0,6 vs 1,7 ± 0,5; $p < 0,05$). Os valores elevados desta relação no Grupo I, presumivelmente mais exposto às fibras de asbesto - e, aliás, em concordância com as relações aumentadas habituais na asbestose -, não foram confirmados no sangue dos mesmos trabalhadores (Grupo I - 1,5 ± 0,4; Grupo II - 1,4 ± 0,3). De salientar, no entanto, que, embora estes dados sejam concordantes com os habitualmente encontrados na asbestose, têm, também, sido descritos outros quadros celulares no PP. [6]

Uma maior actividade metabólica no PP dos indivíduos do Grupo I foi evidenciada através da sua maior taxa de oxidação do Inibidor alfa-1 das Proteases (31,2 ± 15%) em relação à do Grupo II (13,2 ± 5,7%) - $p < 0,05$).

Os estudos tomodensitométricos pulmonares evidenciaram maior densidade pulmonar global no Grupo I (média de - 698,6 ± 21,4) do que no Grupo II (- 700,2 ± 48,17) e acentuação destes dados quando a análise era efectuada relativamente às regiões pulmonares inferiores (Grupo I: - 655,43 ± 33,55; Grupo II: - 660,12 ± 33,92).

Se se tiver em conta a sugestão de que, nos indivíduos do Grupo I (face à sua concentração na expectoração e no LLBA), haverá mais de 1000 corpos asbestósicos por grama de tecido pulmonar, aceitar-se-á a verosimilhança da instauração de quadros de ASCs nos seus PPs, tal como os resultados destes estudos sugerem sob diversas perspectivas (alveolites linfocitárias CD4 +; actividade metabólica oxidante aumentada no PP; provável alteração estrutural alveolointersticial traduzível por tomodensitometria) [5,6]. O conjunto destes resultados, numa perspectiva prognóstica, deverá ser encarado criteriosamente e, enquanto se não dispuser de dados prospectivos concretos, de forma a acautelarem-se os trabalhadores com ASCs. De salientar, desde já, o interesse, evidente neste estudo, da contagem de corpos asbestósicos na expectoração de trabalhadores expostos, face ao seu sugestivo significado relativamente à concomitância de ASCs.

3.5. EXPOSIÇÃO À SÍLICA

No âmbito mais lato da compreensão das pneumoconioses, a investigação dirigida aos mecanismos de agressão e defesa pulmonares na silicose

tem mantido actualizado interesse, nomeadamente quanto às suas modalidades reaccionais precoces. [7, 52, 54-61]

Esta investigação foi programada, com vista, de um modo geral, a um melhor esclarecimento patogénico da silicose, nomeadamente através do estudo de trabalhadores expostos à inalação de sílica mas sem alterações clínicorradiológicas pulmonares. Foram, assim, examinados 15 trabalhadores das Minas da Panasqueira, com média de exposição silicogénica de 17,3 ± 7,6 anos, sendo 11 fumadores e 6 portadores de síndromes funcionais do tipo obstrutivo. Serviram de comparação 13 mineiros assintomáticos mas com

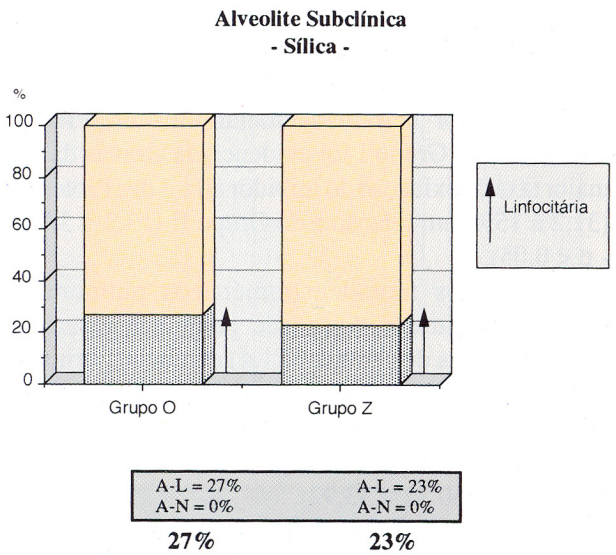


Figura 6 - Alveolite subclínica em mineiros expostos à inalação de sílica. Como na Figura 2.

telerradiografias torácicas suspeitas (Z) e 10 trabalhadores com silicose (p-m-n). [12]

No Grupo 0 (telerradiografias normais), detectaram-se 27% (4/15) de ASCs linfocitárias, com 25 ± 4,2% como média das suas linfocitoses e com 32% como a percentagem mais elevada das linfocitoses dos seus LLBAs (Quadro I e Figura 6); no Grupo Z, encontraram-se 23% de ASC linfocitárias (3/13), com 25,3 ± 4,3% como média das linfocitoses destes 3 casos e 30% como a percentagem mais elevada de linfócitos. Em nenhum dos dois grupos se puseram em evidência ASCs neutrofílicas.

De um modo geral, o estudo, no LLBA, das subpopulações linfocitárias CD4 e CD8 permitiu demonstrar, no Grupo 0, uma elevação, aliás significativa em relação ao normal ($p < 0,05$), do fenotipo CD4 (43 ± 3,4%, vs 37,9 ± 9,2%) e um menor aumento das células CD8 (32,8 ± 2,6% vs 29,9 ± 5,1%), donde o valor normal da média das relações CD4/CD8 (1,32 ± 0,12 vs 1,3 ± 0,1); no Grupo Z, já era significativa, em relação ao Grupo 0 e à população normal ($p < 0,001$), uma diminuição da relação CD4/CD8 (0,92 ± 0,16), à custa de significativa diminuição de CD4 (38 ± 5,1%) e aumento de CD8 (41 ± 48%). No grupo dos silicóticos, as alterações eram, ainda, mais acentuadas (CD4 = 22,3 ± 5,7%; CD8 = 47,9 ± 4,9%; CD4/CD8 = 0,8 ± 0,12); e, no sangue destes três grupos expostos à sílica, as variações destas subpopulações linfocitárias eram paralelas às dos seus LLBAs.

Nos 4 mineiros do Grupo O com ASC linfocitárias, estas subpopulações não diferiam, significativamente, das da média do grupo em que se integravam: assim, as suas relações CD4/CD8 eram de 1,16, 1,36, 1,37 e 1,39, sendo a média do Grupo 0, consoante já se sublinhou, de 1,32 ± 0,12.

Nesta série de mineiros do Grupo 0 (assim como nos do Grupo Z, como comparação), estudaram-se, ainda, no LLBA e no sangue, outros fenotipos linfocitários distribuídos pelos linfócitos CD4 e CD8. Assim, relativamente à avaliação de actividade citotóxica, determinaram-se as taxas de CD56 (actividade NK, sem restrição HLA) e CD28 (restrição HLA); quanto às capacidades linfocitárias auxiliadora e supressora, estudaram-se, em dupla marcação com o CD4, os fenotipos CD29 e CD45 R, e, com o CD8, o fenotipo 11b.

Não sendo viável a apresentação, nesta oportunidade, dos resultados obtidos, poderá apenas salientar-se, como síntese do estudo comparativo entre os Grupos 0 e Z: (a) a sugestão de uma maior actividade inicial NK (dirigida a macrófagos com sílica?) e de uma ulterior capacidade (citolítica?) CD28; (b) uma pequena - mas significativa ($p < 0,01$) no sangue - elevação de CD29 no Grupo 0 (intervenção inicial em memória/diferenciação B?); (c) quanto aos fenómenos supressores, predomínios: de 11b, significativo ($p < 0,05$), no Grupo 0 (portanto inicial?); ulterior (?), no Grupo Z (também significativamente - $p < 0,005$), de CD45R.

Acentue-se, ainda, a elevação dos valores da Interleucina-6 apenas nos LLBs do Grupo 0 (0,34 ± 0,4 vs 0,14 vs 0,16 fmol/ml no Grupo Z), sendo idênticos os seus valores no sangue, assim como os das Interleucinas-1, alfa e beta: reacção inflamatória predominante em fases relativamente precoces?

Parece, assim, poder deduzir-se que a reacção pulmonar à inalação de sílica será polifacetada, com intervenção celular relativamente precoce (em relação à instituição de alterações radiológicas e talvez funcionais), embora a sua expressão como ASCs (aliás, nos nossos casos, só de natureza linfocitária) seja relativamente modesta. Uma cuidadosa vigilância dos trabalhadores portadores de ASC parece, naturalmente, impor-se.

4. SÍNTESE

A apresentação sectorial dos resultados e a sua discussão diferenciada aconselham, agora, apenas breves comentários de síntese.

Já se sublinhou a oportunidade da pesquisa de ASCs, nomeadamente em relação a uma tríplice questão: por quê, como e em quem detectar.

Julga-se, agora, apenas, de salientar, com fundamento nos estudos empreendidos: (a) o papel importante da LBA, cuja análise permitirá diferenciar as diversas modalidades celulares de ASC, com as implicações prognósticas oportunamente realçadas; (b) a utilidade da TAC-AR e dos estudos tomodensitométricos na avaliação precoce de lesões parenquimatosas no território terminal do pulmão (aliás frequentemente indissociáveis de um contexto de compromisso alveolointersticial), mau grado a ausência, por vezes, de paralelismo entre os dados da LBA e da TAC-AR; (c) as elevadas percentagens de ASC que se encontraram, na presente investigação, nas conectivopatias, em criadores de pombos precipitino-positivos e em indivíduos sob tratamento com Amiodarona; (d) a flagrante discrepância, a este respeito, entre trabalhadores presumivelmente expostos a maior inalação de fibras de asbesto (100% de ASCs e trabalhadores menos expostos; (e) a relativamente pequena taxa de ASCs em mineiros sujeitos à inalação de sílica (27%), aliás sobreponível às de mineiros assintomáticos mas já com telerradiografias suspeitas (tipo Z) de compromisso pneumoconiótico (23%); (f) as elevadas percentagens de ASCs neutrofílicas (≥ 42%) nas conectivopatias (Artrite Reumatoide e Síndromes de Sjogren) e também a sua detecção, embora em taxas menores (≥ 30%) nos indivíduos em tratamento com Amiodarona e nos columbófilos precipitino-positivos - a par da sua total ausência nos trabalhadores expostos à inalação de partículas minerais (asbesto, sílica); (g) a detecção de ASCs mistas (entre 14 e 60% dos casos) apenas em conectivopatias, em criadores de pombos precipitino-positivos e em indivíduos sob tratamento com Amiodarona a longo prazo; (h) o promissor papel, na detecção precoce de compromisso alveolointersticial, do estudo da depuração do 99 mTc DTPA no PP; (i) a vantagem, quanto a um melhor conhecimento dos mecanismos patogénicos envolvidos - e até do significado das interrelações CD4 + / CD8 + -, em se alargar (como se fez) o âmbito dos fenotipos linfocitários em estudo, assim como em se pesquisar o papel dos mediadores inflamatório/imunológicos sugestivamente implicados.

Quando considerado necessária pela intensidade das ASCs ou pela evolução das situações, a evicção dos agentes responsáveis e talvez uma modulação terapêutica (em estudo) serão aspectos a considerar no âmbito do prognóstico destes processos. Mas a sua diversidade etiológica, as características privativas da sua celularidade e também as incertezas quanto ao seu próprio significado biológico - em processos de origem inalatória (onde parece evidente a electividade do compromisso respiratório) ou sistémica (como expressão local de uma disfunção geral ou como compromisso pulmonar electivo), - sugerem a necessidade da difusão dos estudos sobre as ASCs, nomeadamente do tipo longitudinal.

Sendo irrecusável a realidade da ASC e das reacções que lhe são habitualmente inerentes no território alveolointersticial, impõe-se, pois, a sua criteriosa definição, numa perspectiva patogénica e preclínica.

AGRADECIMENTOS

Aos Responsáveis, referenciados no texto, pelos Projectos de investigação neste âmbito e aos seus colaboradores nele envolvidos, assim como aos apoios recebidos no Serviço de Imagiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Dr. Telo de Morais e Drª Luísa Teixeira), e nos de Imunologia (Prof. Santos Rosa, Drª Maria Adelaide Lima, Drª Maria de Fátima Garção), de Patologia Geral (Prof. Raúl de Azevedo-Bernarda, Dr. Luís Mesquita, Drª Lina Carvalho) e Biofísica (Prof. Pedroso de Lima, Drª Filomena Botelho) da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; também a todos os colaboradores do núcleo hospitalouniversitário de Pnuemologia, directa ou indirectamente envolvidos nestes estudos; e à Drª Mafalda Bento, pelo seu apoio de secretariado e dactilografia.

BIBLIOGRAFIA

1. **Agostini C, Semenzato G.**: Immune response in the lung: basic principles - *Lung, Supll.* 1990; 1001 - 1012.
2. **Du Bois RM**: Recent advances in the immunology of interstitial lung disease - *Clinic Experim Allergy.* 1991; 21:9 - 16.
3. **Nugent KM, Peterson MW, Jolles H, Monick MM, Hunninghake GW**: Correlation of chest roentgengrams with pulmonary function and bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease - *Chest.* 1989; 96: 1224 - 27.
4. **Lambo D**: Idiopathic interstitial fibrosis - *Lung, Suppl.* 1990; 993 - 997.
5. **Baganha MF, Abreu F, Teixeira ML, Lima MAM, Rosa MAS, Marques MAT, Macedo M, Pêgo A, Morais JCT, Robalo Cordeiro AJA**: Subclinical alveolitis in asbestos exposed workers - *Europ. Resp. Rev, Suppl.* 1991; 7s.
6. **Baganha MF, Abreu F, Macedo M, Marques MAT, Pêgo A, Teixeira ML, Lima MAM, Santos Rosa MA, Sousa A, Leite I, Ferreira JM, Chieira L, Morais JCT, Robalo Cordeiro AJA**:

A alveolite subclínica da exposição ao asbesto - *Via Pneumol.* 1991; 1:27 - 38.

7. **Calhoun WL, Christman JW, Ershler WB, Graham WGB, Davis GS**: Raised immunoglobulin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of healthy granite workers - *Thorax.* 1986; 41:166 - 173.
8. **Freitas MS, Pêgo A, Robalo Cordeiro C, Morais ME, Sousa A, Morais J, Leite I, Alcobia R, Robalo Cordeiro AJA**: Subclinical alveolitis in Amiodarone treated patients - *Eur Resp Rev, Suppl.* 1991; 11s.
9. **Freitas MS, Pêgo A, Robalo Cordeiro C, Morais ME, Morais J, Lima MAM, Sousa A, Macedo M, Teixeira AM, Nogueira LM, Leite I, Alcobia C, Robalo Cordeiro AJA**: Reacção subclínica do pulmão profundo à Amiodarona - *Via Pneumol.* 1991; 1:19 - 25.
10. **Keller RH, Fink JN. Lyman S, Pederson G**: Immunoregulation in hypersensitivity pneumonitis. I. Differences in T-cell and macrophage supressor activity in symptomatic pigeon breeders - *Journ Clin Immunol.* 1982; 2:46 - 54.
11. **Leatherman JW, Michael AF, Kronenberg RS, Schwartz BS, Hoidal JR**: Evaluation of cell-mediated immunity in the lung by monoclonal antibodies in hypersensivity pneumonitis and asymptomatic pigeon breeders (abstracted) - *Ann Rev Resp Dis.* 127. 1983; Suppl.:62.
12. **Robalo Cordeiro AJA, Leite ACP, Lima MAM, Robalo Cordeiro C, Simão P, Abreu F, Mesquita L, Agnelo L, Santos Rosa MA**: Pesquisa de alveolite subclínica em mineiros expostos à inalação da sílica - *Soc Port Pat Resp, abstracted.* 1991.
13. **Shemekel B; Wollmer P, Venge P, Linden M, Blo-Bulow B**: Transfer of 99m TcDTPA and bronchoalveolar lavage findings in patientes with asymptomatic extrinsic allergied alveolitis - *Thorax.* 1990; 45:525 - 529.
14. **Segorbe Luis A, Fava Abreu A, Robalo Cordeiro C, Todo Bom A, Loureiro C, Fernandes AM, Pereira MC, Franco A, Telo de Morais, Palmeiro A, Garção F, Paiva de Carvalho JH, Cardoso Oliveira L, Robalo Cordeiro AJA**: Subclinical alveolitis in pigeon breeders - *Sarcoidosis*, 6, 1989; Suppl.: 61.
15. **Todo Bom A, Chieira C, Filipe C, Leite I, Teixeira L, Botelho F, Palmeiro A, Santos A, Andrade L, Morais T, Severo F, Robalo Cordeiro AJA**: Alveolite subclínica na Artrite Reumatoide - *Via Pneumol.* 1991; 4:1 - 9.
16. **Wallace JM, Oishi JS, Barbers RG, Batra P, Aberle DR**: Bronchoalveolar lavage cell and lymphocyte phenotype profiles in healthy asbestos-exposed shipyard workers - *Ann Rev Resp Dis.* 1989; 139: 33 - 38.
17. **Wallaert B**: Subclinical Alveolitis in Immunologic Systemic Disorders: *Lung.* 1990; Suppl: 974 - 983.
18. **Dansin E, Remy J, Wallaert B, Tonnel AB**: Interet de la tomodensitometrie thoracique en coupes fines au courts des connectivities et des granulomatoses extrathoraciques - *Rev Mal, Resp.* 1988; 6, Suppl.: 1, R16.
19. **Muller NL, Miller RR**: Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease: *Ann Rev Resp Dis.* 1990; 142:1206 - 1215.
20. **Muller NL, Ostrow DN**: High resolution computed tomography of chronic interstitial lung disease - *Clin in Chest Medicine.* 1991; 12:97 - 113.
21. **Dansin E, Wallaert B, Remy-Jardim M, Perez T, Hatron PY, Remy J, Tonnel AB**: Etude de la tomodensitometrie thoracique de haute resolution et du lavage broncho-alveolaire - *Rev Mal, Resp.* 1991; 8:551 - 558.
22. **Perez PGT, Lassalle P, Duquesnoy B, Farre JM, Tonnel AB, Capton A**: Increased TNF - secretion by alveolar macrophages from patients with rheumatoid arthritris - *Ann Rev Resp Dis.* 1991; 143:593 - 597.
23. **Bourke SJ, Banham SW, Mckillop JH, Boyd G**: Clearence of 99m TcDTPA in pigeon francier's hypersensivity pneumonitis - *Ann Rev Resp Dis.* 1990; 142:1168 - 1171.
24. **Garcia JNG, Arhami N, Killan D, Garcia PL, Keogh BA**: Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis - *Ann Rev Resp Dis.* 1986; 133:450 - 545.
25. **Gilligan DM, O' Connor CM, Ward K, Moloney D, Bresniham B, Fitzgerald MX**: Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatopid lung disease - *Thorax.* 1990; 45:591 - 596.
26. **Popp W, Ritschka L, Scherak O, Braun O, Kolarz G, Rauscher H, Zwick H**: Bronchoalveolar lavage in rheumatoid arthritis and secondary Sjogren's Syndrome - *Lung.* 1990; 168:221 - 231.
27. **Tishler M, Grief J, Fireman E, Yaron M, Topilsky M**: Bronchoalveolar lavage: a sensitive tool for early diagnosis of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis - *J Rheumatol.* 1986; 13:547 - 50.
28. **Wallaert B, Prin L, Hatron PY, Ramon P, Tonnel AB, Voisin C**: Lymphocyte subpopulations in bronchoalveolar lavage in Sjogren's Syndrome - *Chest.* 1987; 92:1025 - 1031.
29. **Balbi B, Consulich E, Risso A, Sacco O, Balzano E, Rossi GA**: The interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: evidence for imbalance of helper T-lymphocite subpopulations at sites of disease activity - *Bull Eur Physiopathol Resp.* 1987; 23: 241 - 247.
30. **Hatron PY, Wallert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Devulder B**: Subclinical lung inflamation in primary Sjogren's Syndrome - *Arthritis Rheum.* 1987; 30:1226 - 31.
31. **Azevedo P, Mendes AC, Vasconcelos C, Teles de Araújo A, Freitas e Costa M**: Alveolite nas conectivopatias com expressão pulmonar - *Actas de VII Congresso da Soc Port Pat Resp.* Lisboa, 1991; C82.
32. **Carmo MM, Branco JC, Matos AA, Tavares V, Silva IR**: Parâmetros ventilatórios e pressões respiratórias em doentes com artrite reumatoide - *Actes da Reunião da Soc Port Pat. Resp.* 1989; 8.
33. **Ferreira L, Carvalheira Santos A, Almodovar T, Berta Marques, Barbara C, Figueirinhas J, Amaral-Marques R, Ramiro Avila**: Envolvimento pulmonar na artrite reumatoide e esclerose sistémica progressiva - *Actas da Reunião da Soc Port Pat Resp.* Funchal, 1989; 30.
34. **Filipe C, Todo Bom A, Severo F, Leite I, Chieira C, Santos A, Morais T, Moura J, Reis C, Poro A**: O envolvimento pulomonar na artrite reumatoide e Sindroma de Sjogren. Estudo prospectivo (Resultados prelimanares) - *Rev Port Reumatol.* 1991; 17: 391 - 394.
35. **Severo FR, Filipe C, Chieira CMS, Morais JCT, Santos A, Todo Bom A, Andrade L, Franco A, Leite I, Palmeiro A, Robalo Cordeiro AJA**: Subclinical alveolitis in rheumatoid arthritis and Sjogren's Syndrome - *Eur Rev Resp Suppl.* 1991; 19s.
36. **Torres da Costa J, Falcão M, Carbalhada F, Principe E, Azevedo M**: Manifestações pulmonares em doente com lupus eritematoso disseminado - *Actas da Reunião da Soc Port Pat Resp.* Funchal, 1989; 31.
37. **Costabel U, Bross KJ, Matthys H**: Augmentation of natural killer cells in the bronchoalveolar lavage fluid of hypersensitivity pneumonitis compared to pulmonary sarcoidosis (Abstract): *Ann Rev Resp Dis.* 1983; 127, Suppl.: 68.
38. **Costabel U, Bross KJ, Marxen J, Matthys H**: T-lymphocitosis in bronchoalveolar lavage fluid of hypersensitivity pneumonitis - *Eur Resp J.* 1992; 5:5 - 7.
39. **Milburn HJ**: Lymphocite subsets in hypersensitivity pneumonitis - *Eur Resp J.* 1992; 5:5 - 7.
40. **Semenzato G, Trentin L, Zambello R, Agostini DC, Cipriani A, Marcer G**: Different types of cytotoxic lymphocites recovered from the lung of patients with hypersensitivity pneumonitis - *Ann Rev Resp Dis.* 1988; 137:70 - 74.

41. **Semenzato G, Trentin L**: Cellular immune response in the lung of hypersensitivity pneumonitis - *Eur Resp J.* 1990; 3:357 - 359.

42. **Trentin L, Mignone N, Zambello R, Francia di Celli P, Aina F, Feruglio C, Bulian P, Masciarelli M, Agostini C, Cipriano A, Marcer G, Foa F, Semenzato G**: Mechanisms accounting for lymphocitic alveolitis in hypersensitivity pneumonitis - - *J Immunol.* 1990; 145:2147 - 2154.

43. **Boyd G**: Pulmonary function changes in Pigeon Francier's lung - *Respiratory Medicine.* 1990; 84:5 - 7.

44. **Barquin N, Sansores R, Chapela R, Perez-Tamayo R, Selman M**: Immunoregularty abnormalities in patients with pigeon breeder's disease - *Lung.* 1990; 168:103 - 110.

45. **Moore VL, Pederson GM, Hauser WC, Fink JM**: A study of lung lavage materials in patients with hypersensitivity pneumonitis: in vitro response to mitogen in pigeon breeder's disease - *J. Allergy Clin Immunol.* 1990; 65:365 - 370.

46. **Moritz ED, Smiejan JM, Keigh BA, Crystal RG**: Nonfibrotic pigeon breeder's syndrome: a disorder characterized by a chronic suppressor T-cell alveolitis (abstracted) - *Clin Resp.* 1982; 30:435.

47. **Segorbe Luis A**: Estudo da repercussão respiratória em criadores de pombos - *Via Pneumol.* 1991; 4:129 - 145.

48. **Israel-Biet D, Labrune S, Huchon GH**: Drug-induced lung disease: 1990 review - *Eur Resp J.* 1991; 4:465 - 478.

49. **Obermiller T, Lakshminarayan S**: Drug-induced hypersensitivity reactions in the lung, *Immunol and Allergy Clinics of North America.* 1991; 11:577 - 594.

50. **Martin II WJ, Rosenow EC**: Amiodarone pulmonary tixicity recognition and pathogenesis (part 2) - *Chest (93/6).* 1988; 1242 - 1248.

51. **Kennedy JI, Myers JL, Plums VJ, Fulmer JCD**: Amiodarone pulmonary toxicity. Clinic radiologic and pathologic correlations - *Arch Intern Med.* 1987; 147:50 - 56.

52. **Bégin RO, Masse S, Cantin AM, Bisson G, Bergeron D**: Nouvelles méthodes de détection precoce de la fibrose pulmonaire dans l' asbestose et la silicose - *Rev Mal Resp.* 1988; 5:417 - 428.

53. **Bégin RO, Cantin S, Massé S**: Recent advances in the pathogenesis and clinical assessement of mineral dust pneumoconioses: asbestsis, silicosis and coal pneumoconioses - *Eur Resp J.* 1989; 2:988 - 1001.

54. **Schwartz DA**: New developments in asbestos-induced pleural disease - *Chest.* 1991; 99:191 - 198.

55. **Bégin RO, Cantin AM, Boileau RD, Bisson GUY**: Spectrum of alveolitis in quartz-exposed human subjects - *Chest.* 1987; 92: 1061 - 1067.

56. **Bégin RO, Ostiguy G, Cantin A, Bergeron D**: Lung function in silica-exposed workers. A relationship to disease severity assessed by CT scan - *Chest.* 1988; 94:539 - 545.

57. **Delgado L, Lisboa C, Costa JT, Caminha J, Winck JC, Moura e Sá J, Fleming Torrinha JA**: Bronchoalveolar T-cells populations and superoxide production in human silicosis - *Join Meeting SEP-SEPCR, Abstract.* 1990.

58. **Fortin F, Wallaert B, Bart F, Fournier E, Lassalle Ph, Gosselin B, Laffite JJ, Voisin C**: Interêt du lavage bronchoalveolaire dans le diagnostic des affections pulmonaires associées aux pneumoconioses - *Rev Mal Resp.* 1988; 6, Suppl.:1,R16.

59. **Robalo Cordeiro AJA, Leite ACP, Santos Rosa MA, Lima MAM, Robalo Cordeiro C, Gaspar E, Pêgo A**: A alveolite da silicose - *Via Pneumol.* 1988; 2:113 - 125.

60. **Robalo Cordeiro AJA, Leite ACP, Santos Rosa, MA, Lima MAM, Gaspar E, Pêgo A, Robalo Cordeiro C, Azevedo--Bernarda R**: Reacção precoce pulmonar à agressão pela sílica - *Via Pneumol.* 1990; 1:35 - 52.

61. **Robalo Cordeiro AJA, Leite ACP, Pêgo A, Lima MAM, Gaspar ME, Santos Rosa MA, Robalo Cordeiro C**: Early lymphocitic involvement in the experimental lung injury by silica - *Eur Rev Resp Suppl.* 1991; 115.

A Alergia ao Pólen da Parietaria num grupo de doentes com Polinose

JOSÉ ALBINO LOPES * - J. GABRIEL NOVES ** - A. FERREIRA DOS SANTOS *** - J. FIGUEIREDO PINTO ****
Vila Nova de Gaia - Portugal

RESUMO

A Parietaria é uma erva frequente nos países Mediterrânicos e o seu pólen, segundo vários estudos, é causa importante de patologia alérgica respiratória. Em 126 polinoses estudadas, encontrámos 31 doentes que apresentavam sensibilidade ao pólen da Parietaria (24.6%). Em 13 destes doentes, a Parietaria foi o único alergéneo encontrado (41.9%). A sintomatologia, geralmente marcada, consistiu em rinite em todos os doentes, associada a asma em 19 casos (61.2%). Apesar das Gramíneas serem os alergéneos polínicos mais importantes, estes dados sugerem que o pólen da Parietaria é responsável por um número significativo de alergias do foro respiratório no nosso meio.

PALAVRAS-CHAVE: Parietaria, Polinose.

SUMMARY

WALL PELLITORY POLLEN ALLERGY IN A GROUP OF PATIENTS WITH POLLINOSIS

The Wall Pellitory is a frequent grass in the Mediterrian Countries and, it's pollen, according to several studies is an important cause of allergic respiratory pathology. In 126 polinosis studied, we found 31 patients that were allergic to the Wall Pellitorys' pollen (24.6%). In 13 of these patients, the Wall Pellitory was the only responsible allergen (41.9%). The symptoms found were rhinits in all patients, associated with asthma in 19 cases (61.2%). In spite of the great importance of the Grass pollens, these numbers suggest that the wall Pellitorys' pollen is responsible for a significative number of respiratory allergic diseases in our sphere.

KEY-WORDS: Wall Pellitory, Polinosis.

INTRODUÇÃO

A Parietaria é uma erva própria da área mediterrânica, pertencente à família das Urticaceas, existindo várias subespécies descritas: Officinalis, Judaica, Mauritânica, Lusitânica e Debilis. [1]

O nome de Parietaria deriva do facto de crescer geralmente junto a muros e paredes. O seu tamanho e o da sua folha são variáveis dependendo da subespécie em causa, sendo a Parietaria Officinalis a maior com cerca de 30 - 100 cm. As suas flores, que são hemafroditas, são muito pequenas, reunidas geralmente em grupos de 5 ou 6 e localizadas na base das folhas. Floresce durante a maior parte do ano, com variações de acordo com a temperatura do local. A polinização faz-se pelo vento. [1, 2, 3] (Figura 1)

FIGURA 1
Parietaria Judaica

* Interno Complementar de Pneumologia
** Interno Complementar Voluntário de Imonualergologia
*** Assistente Graduado de Pneumologia
**** Chefe de Serviço: Responsável pelo Sector de Imunoalergologia

Sector de Imunoalergologia - Departamento de Pneumologia - Centro Hospitalar de V. N. de Gaia

Na linguagem popular é igualmente conhecida por Pulitária ou Alfavaca de Cobra. É utilizada com frequência pela Medicina Tradicional através do uso de infusões para o tratamento de várias afecções, nomeadamente: afecções das vias urinárias (litíase, cistites, etc.), litíase biliar e "reumatismos". [1]

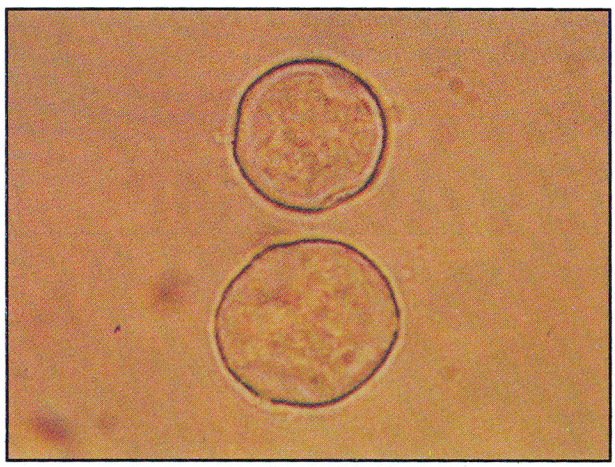
Em Espanha é a subespécie Judaica a que parece predominar e à qual se atribui a quase exclusividade da patologia alérgica produzida por esta erva. Em Portugal, dadas as várias classificações, existe uma certa confusão em classificar a subespécie que predomina. No entanto parece ser a subespécie Judaica aquela que, tal como no País vizinho, existe em maior quantidade e que será a responsável pela quase exclusividade da patologia alérgica. [1, 4]

MATERIAL E MÉTODOS

Analisamos 126 Processos que apresentavam clínica sugestiva de polinose. Em todos foi usada uma bateria de testes cutâneos que englobava alergéneo de Parietaria Judaica ou Officinalis. Consideramos alérgicos os doentes em que a história clínica e os testes cutâneos apontavam para uma sensibilização ao pólen da parietaria. [9, 10]

O doseamento da IgE total e da IgE específica pelo método RAST foram determinados principalmente nos casos duvidosos, especialmente quando foi encontrado envolvimento de vários alergéneos.

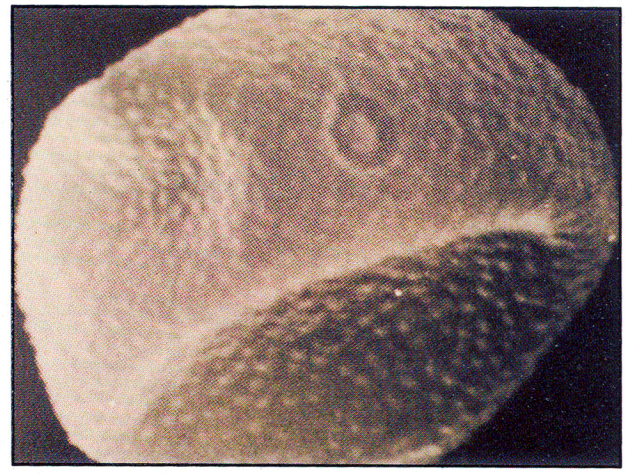
FIGURA 2
Pólen - Parietaria Judaica - Microscopia Óptica



RESULTADOS

Dos 126 doentes estudados, 31 (24.6%) apresentavam testes cutâneos positivos para o pólen da Parietaria, isoladamente ou em associação com outros alergéneos.

FIGURA 3
Pólen - Parietaria Judaica - Microscopia Electrónica



Destes doentes, 13 (41.9%) eram sensíveis únicamente ao pólen da Parietaria (monosensibilizados) (Gráfico 1).

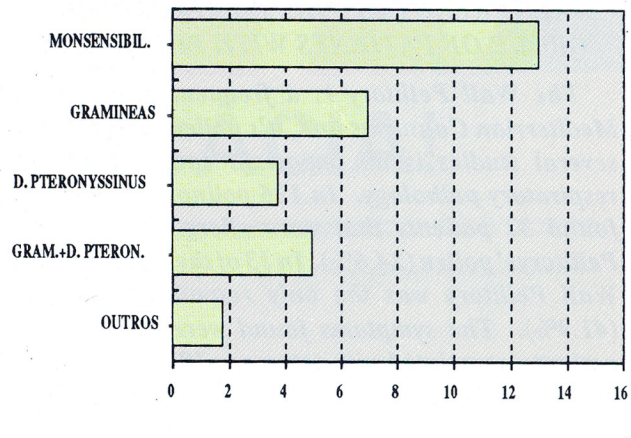
A distribuição por sexos foi a seguinte: 19 pertenciam ao sexo feminino (61%) e 12 ao sexo masculino (39%).

A idade dos doentes variou entre os 12 e os 64 anos, com uma idade mediana situada nos 33.6 anos (Gráfico 2).

A sintomatologia, geralmente marcada, consistiu em rinite em todos os doentes, associada a conjuntivite em 24 doentes (77.4%) e a asma em 19 casos (61.2%). De realçar que não foi encontrada asma brônquica isoladamente.

A sintomatologia dos indivíduos monosensibilizados desenvolveu-se na maioria dos doentes durante os meses de Primavera (casos), em 3 casos estendeu-se até ao final do Verão e num caso os sintomas persistiram todo o ano. Nos restantes 18 doentes, a associação com outros alergéneos polínicos

GRÁFICO 1
Associação com outros Alergéneos



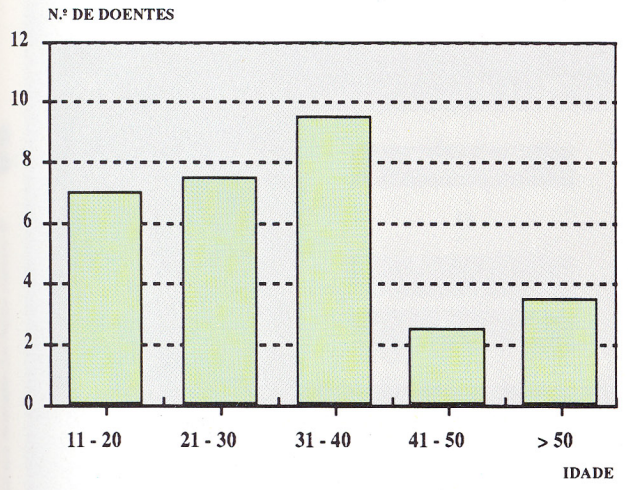
(Gramíneas) e não polinícos *(D. Pteronyssinus)* tornou difícil a valorização dos sintomas e a sua estacionalidade, razão porque não foram aqui abordados. [13]

Na totalidade dos doentes alérgicos à Parietaria, verificou-se a existência de uma história familiar de atopia em cerca de metade dos casos, mas nos doentes monosensibilizados a existência de atopia verificava-se em apenas um quarto dos doentes. [31]

O doseamento da IgE total e específica (método RAST) não foi usado sistematicamente, tendo sido determinado para os casos duvidosos, especialmente quando vários alergéneos estavam envolvidos ou apenas para documentação nos casos perfeitamente diagnosticados.

Referindo-nos apenas aos doentes monosensibilizados, o doseamento da IgE total foi realizada em 11 dos 13 doentes tendo sido encontrados valores elevados em 9 casos (> 100 UI/ml). O doseamento de IgE específica foi realizado em 7 destes doentes tendo sido encontrado valor elevado (> 3,5 KU/L) em 6 casos.

GRÁFICO 2
Média de Idades: 33.6 Anos



DISCUSSÃO

Na nossa série, a susceptibilidade ao pólen da Parietaria mostrou ser relativamente frequente (aproximadamente 25%) em relação ao total de polinoses revistas, estando no entanto a sua importância como polinose ainda muito distante da provocada pelas Gramineas. Há no entanto certos Autores que apontam a Parietaria como sendo o pólen mais importante suplantado inclusivé as próprias Gramíneas e apenas sendo suplantado em importância como alergéneo pelos ácaros. [1, 5, 6, 7, 8]

De realçar que do total de doentes alérgicos à Parietaria cerca de 40% são monosensibilizados, traduzindo um valor elevado, o que está de acordo com certos dados colhidos da literatura. [1, 5, 8]

Esta polinose parece ser mais frequente após a 3.ª década de vida, não havendo diferenças entre os dois sexos. [1, 5]

Os doentes monosensibilizados apresentaram todos inicialmente uma rinite, associada quase sempre a conjuntivite e posteriormente 19 desenvolveram asma. Esta sintomatologia, na maioria dos doentes, desenrolava-se apenas nos meses de Primavera, o que contrasta com dados obtidos da literatura que revelam uma estacionalidade mais prolongada para esta polinose, desenvolvendo-se geralmente os sintomas durante os meses de Primavera-Verão/Outono, havendo Autores que descrevem uma alta frequência de casos perenes. [1]

O doseamento da IgE total e específica mostrou-se elevado, na nossa série, nos poucos doentes em que foi realizado, mas a maioria dos estudos efectuados não apontam para um interesse na valorização destes dados. [1]

Todos os doentes monosensibilizados se encontram a fazer imunoterapia específica, mas dado os casos analizados serem todos inferiores a um ano, não dispomos ainda dados em relação à sua eficácia. Nos doentes em que foram encontrados outros alergéneos associados ao pólen da Parietaria, a escolha da imunoterapia específica foi baseada na história clinica e nos testes cutâneos realizados.

No contexto das polinoses, parece-nos importante este pólen, dado o número significativo de doentes que aparecem na nossa Consulta. Contudo, devemos manter a recolha de dados de doentes afectos por esta patologia para que se possam tirar mais conclusões, sobretudo no que respeita à imunoterapia específica.

BIBLIOGRAFIA

1. **Perez AL, Rosset RM:** Botanica e Alergologia de la Parietaria. Biosciences Research Center, *Beecham Pharmaceuticals Research Division ed. Alergia A La Parietaria. 1986:* 7-77.
2. **Polinosis.** Manual Alergológico. *Merck-Igoda S.A.* 57-61.
3. **Hernandez JC, Martinez AC, Hernandez MP.:** Polinosis. *Sandoz S.A.E.* 3-44.
4. **Martin ES, Garrido-Lestache FJ, Luna MJ:** Arboles, Hierbas y Plantas de Interes Alergologico En España. Luzan 5 S.A. ed. *Tratado de Alergologia E Imunologia Clínica (II),* vol. 1986: 13: 257-366.
5. **Cisteró A:** Incidência Actual de las Polinosis. Año 1982, José M.ª Calzada ed., Avances En El Estudo De Las Rinoconjuntivites Estacional, *VI Jornada Nacional de la Sociedad Catalana de Alergia e Imunologia Clinica. 1984:* 29-33.
6. **Martin-Mateos MA, Baraza MC, Lopez FM:** Polinosis. Incidencia em Niños Hasta 15 Años. José M.ª Calzada ed.,

Avances En El Estudo De Las Rinoconjuntivites Estacional, *VI Jornada Nacional de la Sociedad Catalana de Alergia e Imunologia Clínica. 1984:* 35-38.

7. **Rodrigues JM, Sanchez MC:** Incidencia de Polinosis en una Consulta de Alergia General. José M.ª Calzada ed., Avances En El Estudo De Las Rinoconjuntivites Estacional, *VI Jornada Nacional de la Sociedad Catalana de Alergia e Imunologia Clínica. 1984:* 39-41.
8. **Enfedaque J:** Incidencia Actual de las Polinosis en Barcelona. José M.ª Calzada ed., Avances En El Estudo De Las Rinoconjuntivites Estacional, *VI Jornada Nacional de la Sociedad Catalana de Alergia e Imunologia Clínica. 1984:* 47-50.
9. **Guel E:** Pruebas "In Vivo" - Testes Cutâneos e P-K. José M.ª Calzada ed., Avances En El Estudo De Las Rinoconjuntivites Estacional, *VI Jornada Nacional de la Sociedad Catalana de Alergia e Imunologia Clínica. 1984:* 63-64.
10. **Rodrigo MJ:** Diagnostico "In Vitro" - De Las Polinosis. José M.ª Calzada ed., Avances En El Estudo De Las Rinoconjuntivites Estacional, *VI Jornada Nacional de la Sociedad Catalana de Alergia e Imunologia Clínica. 1984:* 71-75.

Correspondência:
JOSÉ ALBINO FONTES PEREIRA LOPES
Rua do Corgo, 254, Canidelo
4400 VILA NOVA DE GAIA

Asma em Cuidados de Saúde Primários no Algarve

CARLOS NUNES* – SUSEL LADEIRA** – JORGE ALBUQUERQUE *** - *Portimão - Portugal*

RESUMO

O objectivo do nosso estudo foi estudar a epidemiologia da asma no Algarve na área de cuidados de saúde primários durante um período de 12 meses (de Julho 88 a Junho 89). No Algarve residiam cerca de 350.000 habitantes. A maioria destes habitantes (>90%) procuraram os centros de saúde. Nestes trabalhavam 210 clínicos gerais que efectuaram um total de 620.245 consultas.

Seleccionámos aleatóriamente 10% dos médicos, os quais efectuaram 55.245 consultas. Em cada consulta era registado o nome, idade, sexo, patologias (principal e associadas) e incapacidades para o trabalho. Também foi estudado a necessidade de enviar o doente a cuidados diferenciados.

Encontrámos 3057 consultas por asma ou seja uma prevalência de 5.5% correspondendo 7.4% ao sexo masculino e 4.5% ao sexo feminino. Analisámos a diferença por grupo etário e por sexo.

Verificou-se uma maior procura de consultas nos doentes do sexo feminino que no sexo masculino, respectivamente 5.6 e 3.9 consultas seguintes ao longo dos 12 meses. Esta necessidade de procura excede a necessidade média de consultas por outras patologias em geral.

Verificou-se que 159 doentes, 89 do sexo masculino e 70 do sexo feminino, tiveram incapacidade temporária ao longo do período de estudo. Esta incapacidade correspondeu a 7.1% do total de incapacidades, o que é significativo comparando com a incapacidade por outras causas. A média de dias de incapacidade foi de 14.7 no sexo maculino e de 22.2 no sexo feminino.

PALAVRAS-CHAVE: Asma, Cuidados de Saúde Primários, Prevalência, Epidemiologia.

* Especialista em Imuno-alergologia
** Consultor de saúde pública graduada
*** Chefe de serviço de saúde pública

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ASTHMA AT PRIMARY CARE IN ALGARVE

The aim of our study was to do an epidemiological analyze of morbidity in Algarve (south region of Portugal), at health primary cares, made by general practitioners (G.P.) along one year, in health centers.

With this study we intended to report about the asthma incidence and prevalence of the Algarve's population (about 350.000 people, which almost 90% frequents health primary cares). This study was performed during 1988; the 210 G.P., who work in health centers had made 620.245 clinical observations. We analyze a sample of 10% of G.P., whose choice was randomized. The total of clinical observations of our study was 55.265.

We had registered in a dairy card: name, age, sex, aim and type of observation pathologies (principal and with relation) and incapacities. We also mark the type of "out", like reference to any specialty, emergency, etc.

We found a prevalence of 5.5% of asthmatics (both sex) with difference by age group and sex. We found 7.4% in males and 4.5% in females. We analyze the difference by age and sex and the evolution of asthma.

We had observed more clinical observations in females than males, respectively 5.6 and 3.9 observations during the study period. That fact is significant compared with others pathologies.

Also we verified that 159 patients (89 males and 70 females) needed some days to rest. This incapacity was 7.1% of all incapacities and the mean days of incapacity were 14.7 for males and 22.2 for females.

KEY-WORDS: Asthma, Health Primary Care, Prevalence, Epidemiology.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a asma tem vindo a aumentar, de uma forma geral, em todo o Mundo. Este aumento verifica-se quer a nível de morbilidade, com uma maior incidência (novos casos) e uma maior prevalência (todos os casos), por se tratar de uma doença com características de cronicidade, quer a nível da mortalidade, apesar dos progressos terapeuticos surgidos nos últimos decénios. [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 34]

Diversos investigadores têm estudado este assunto e várias têm sido as causas apontadas como motivo deste aumento; desde a crescente poluição atmosférica, ao aumento da esperança de vida devido à existência de melhores serviços na área de saúde materna e de neonatalogia, dos melhores cuidados de saúde infantil ocasionando que formas graves de asma, outrora fatais nos primeiros anos de vida, venham a surgir mais tardiamente; passando pela melhoria de diagnóstico e de classificação da doença, da alteração dos códigos de CID (Classificação Internacional de Doenças) desde 1979, à melhoria na qualidade e na amplitude dos estudos epidemiológicos, da melhoria dos padrões de vida à consequente perda de "imunidade adquirida", enfim uma variedade de factores todos eles interligados e, por consequência indissociáveis, aos quais se pode imputar responsabilidades no aumento da asma nos últimos anos. [10, 21, 24, 29, 35, 36]

Em Portugal, como noutros países, tem-se notado um crescente interesse no estudo da incidência e prevalência das doenças respiratórias, até porque se tratam de doenças incapacitantes e geradoras de absentismo. A asma só por si tem vindo a ser caracterizada como a principal causa de absentismo nas crianças em idade escolar. Assim, e após estudos epidemiológicos levados a efeito para a tuberculose há alguns anos atrás, hoje têm vindo a ser implementados estudos sobre o cancro no pulmão, asma, bronquite crónica, tabagismo, epidemias de gripe, etc... [11, 12, 16, 25, 26, 27, 30, 31]

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem vindo a considerar as doenças respiratórias como as de maior morbilidade a nível Mundial. Sendo a asma uma das doenças respiratórias de tipo crónico e perdurando ao longo da vida, pensamos ser util estudá-la e caracterizá-la o melhor possível em Portugal, onde os estudos epidemiológicos não têm tido a relevância inerente à patologia. [14, 32]

A nossa experiência na área epidemiológica tem-nos levado a analisar e detectar quer em grupos de risco quer na população em geral, pessoas que sofrem de asma. [27] Desde há vários anos temos vindo a estudar e tentar caracterizar a asma nas várias fases, quer aprofundando estudos na população em idade escolar (dos 7 aos 17 anos), quer seguindo por um periodo de 10 anos um grupo de crianças asmáticas comparativamente a um grupo placebo (estudo longitudinal), até ao presente trabalho, no qual nos propusemos estudar ao longo de um ano, e numa região do País, a prevalência de asma. [28]

Propusemo-nos analisar a epidemiologia da asma num amplo estudo, englobando todas as idades e numa área suficientemente grande e populosa.

Assim, por razões logísticas e por ser facilmente caracterizável, seleccionámos a região do Algarve e, atendendo às nossas capacidades, procuramos seguir um estudo de tipo semi-longitudinal, de forma continua durante um ano, tentando correlacioná-lo com outras patologias a nível dos cuidados de saúde primários.

Segundo Haiden o primeiro diagnóstico de asma nas crianças e adolescentes é efectuado em 84% dos casos, a nivel dos cuidados de saúde primários, 52% em serviços de urgência, 24% por pediatria, 19% noutros médicos a nivel privado e apenas em 5% nos especialistas relacionados com a patologia (alergologistas e pneumologistas). [18] Ora atendendo a que os asmáticos procuram quase sempre inicialmente o seu clínico geral ou médico de família, em virtude da asma ser uma doença cujas crises são geralmente reversiveis, procuramos sensibilizar os médicos para o estudo do aumento da incidência e prevalência desta doença, também procuramos estudar a sensibilização da população asmática para futuras áreas de educação para a saúde. Não nos podemos alhear que este tipo de doentes é portador de patologia crónica e de alguma forma incapacitante para a actividade profissional, familiar e por vezes também social.

Tivemos como objectivo estudar a prevalência de asma, na área de cuidados de saúde primários na região do Algarve durante um periodo de 12 meses (seguidos), analisando-o por sexo e grupo etário; analisamos variações ao longo da vida, frequência de atendimento e capacidade de resposta dos serviços ambulatórios para o tratamento dos portadores de asma (note-se que cerca de 95% dos residentes da região estão inscritos nos centros de saúde da sua área de residência).

Iniciamos o estudo em Julho de 1988 e terminamos em Junho de 1989. Durante este periodo houve um total de 620.245 observações, na área de ambulatório, nos centros de saúde do Algarve.

MÉTODO

Como metodologia foi definido que a zona de estudo englobaria toda a região do Algarve. Esta região é caracterizada por possuir uma área de 500.000 ha., sendo conhecida internacionalmente pelo seu clima ameno, o qual ao longo do ano possui temperaturas médias de 17.8°C e uma insolação superior a 70%. A população do Algarve corresponde a 3.5% do total de Portugal continental. A densidade populacional é de 67.8 ha/km^2, mas na faixa litoral a densidade é de 184 hab/km^2.

O nosso estudo consistiu na análise do trabalho diário de uma amostra de médicos de clinica geral que prestavam serviço nos 16 centros de saúde do Algarve.

À data do início do estudo havia 210 clínicos gerais que trabalhavam para a Administração Regional de Saúde de Faro. Seleccionou-se aleatóriamente 10% dos clínicos gerais para efectuar o estudo da morbilidade durante 12 meses, tendo este sido concluido por 19 clínicos (90.5%). Foram proporcionadas, por médicos especialistas, 2 sessões de formação subordinadas ao tema – Asma – durante 2 dias e com um total de 12 horas lectivas, a todos os clínicos gerais do Algarve que estivessem interessados. [21]

Após definição da amostra foram efectuadas reuniões preparatórias para acerto da metodologia; tendo como intuito a diminuição de qualquer erro, optámos por efectuar um mês de teste Junho 88 (mês 0), cujos resultados não foram incluidos.

A selecção incluia centros de saúde de pequena dimensão com população de <10.000 habitantes e de grande dimensão com população superior a 40.000 habitantes. Os 21 médicos incluidos na amostra trabalhavam em 14 centros de saúde (87.5%). Tratava-se, portanto de uma amostra bastante significativa.

A todos os médicos da amostra foram fornecidos impressos especiais, nos quais era registado o código do médico, nome, número ou código do doente, sexo, tipo de consulta (primeira ou seguinte), tipo de patologia (havia uma tabela no impresso), existência ou não de incapacidade temporária ("baixa"), eventual necessidade de consulta de especialidade, envio para serviço de atendimento permanente (SAP) ou serviço de urgência (SU) e patologias coexistentes.

Estes impressos, onde a colheita de dados era efectuada, tinham como identificação o código médico. Este apenas era do conhecimento do próprio e do coordenador, após a inicial distribuição por método aleatório.

Diariamente os médicos registavam a globalidade dos utentes observados em consulta nos impressos distribuidos para o efeito. Os impressos eram enviados semanalmente à coordenação na sede da ARS e, seguidamente informatizados. Ao longo do estudo os médicos poderiam solicitar ao coordenador o "movimento" da sua consulta.

Na ausência dos médicos, por férias, doença, cursos, etc., não havia lugar a preenchimento dos impressos, caso houvesse médico substituto.

Considerou-se como doente portador de asma, o utente a quem o seu médico assistente tivesse pelo menos duas vezes diagnosticado a doença e prescrito medicação relacionada com ela, ou a quem fora diagnosticada asma em consulta de especialidade.

Na análise estatística dos resultados utilizou-se o método t de student e método do qui-quadrado, consoante as hipóteses a avaliar, tendo-se considerado significância valores com intervalo de confiança de 95% e alfa <0.05 (Anova test).

RESULTADOS

Durante o período do estudo os médicos que constituiram a amostra efectuaram 55.265 observações que corresponderam a 9% do total de atendimentos efectuados nos centros de saúde, por todos os médicos em serviço nos cuidados de saúde primários dependentes da Administração Regional de Saúde de Faro.

Na análise, optou-se por efectuar um estudo global e não sectorial, isto é, estudámos e analisámos os dados de toda a região e não as variações por área geográfica do centro de saúde, atendendo a que a amostra tinha sido desenhada regionalmente e não a nível de concelho ou centro de saúde.

Das 55.265 consultas (observações), 35.519 (64.3%) foram efectuadas ao sexo feminino e 19.746 (35.7%) ao sexo masculino. Por cada observação no sexo masculino houve 1.8 observações no sexo feminino.

Constata-se um aumento da procura de consultas proporcional à idade (tabela 1 e gráfico I), havendo um índice de 3.5 na taxa de procura, no grupo etário >60 anos em comparação ao grupo etário <20 anos. Um dos factores que determina esta diferença é o envelhecimento da população, cuja taxa é de 77% no Algarve e de 40% no País, causador do aumento da procura em virtude da cronicidade de patologias neste grupo etário.

Também é dado salientar, que até aos 20 anos, a procura por sexo, não tem diferença estatísticamente significativa. A partir desta idade há diferença de comportamento dos sexos aparecendo o sexo feminino como o mais utilizador de consultas.

O número de primeiras consultas no ano de estudo em referência, que necessariamente não corresponderá

CONSULTAS

ANOS	MASCULINO	FEMININO	% TOTAL
<10	1871	1617	6%
10 to 19	1520	1892	6%
20 to 29	1626	4691	11%
30 to 39	1908	4539	12%
40 to 49	2050	3981	11%
50 to 59	2993	5748	16%
60 to 69	3799	6152	18%
>69	3979	6899	20%
Total	19746	35519	55265

Tabela 1

TOTAL DE CONSULTAS
Centros de Saúde Algarve

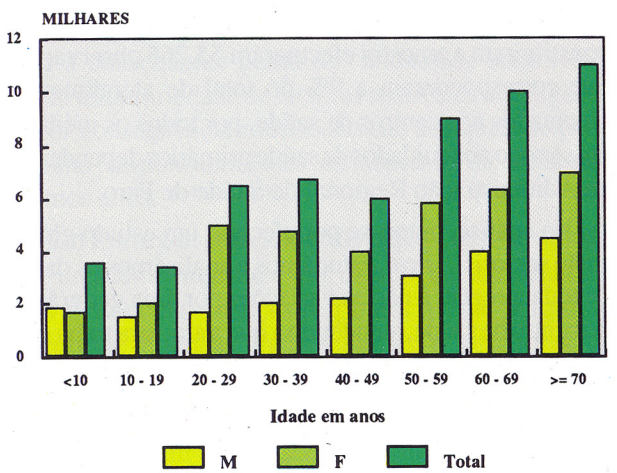


Gráfico I

a primeiras consultas para o médico, foi de 6807 para o sexo masculino e de 8341 para o sexo feminino, ou seja 1,2 vezes. Analisando o total de consultas verificou-se que o sexo masculino necessitou globalmente de 2,9, enquanto o sexo feminino necessitou de 4,3, sendo a diferença estatísticamente significativa atendendo à estrutura da população.

O número de consultas seguintes foi de 40106, cabendo 12918 ao sexo masculino e 27188, ao sexo feminino. O sexo masculino necessiotu de 1,9 consultas durante o período dos 12 meses de estudo, enquanto o sexo feminino necessiotu de 3,3, correspondendo a um índíce de 1.7.

Foram diagnosticados 3.057 casos de Asma apresentando uma prevalência global de 5.5% em ambos os sexos. No sexo masculino encontrámos uma prevalência de 7.4% e no sexo feminino de 4.5%.

O total de consultas por asma no sexo masculino foi de 1519 enquanto no sexo feminino foi de 1538.

O número de primeiras consultas foi de 541, sendo 309 ao sexo masculino (57.3%) e 232 ao sexo feminino (42.7%), o que corresponde a um índíce de 1.3 (tabela 2).

CONSULTAS GERAIS E POR ASMA
Primeiras e Seguintes

	Total			Asmáticos		
Consultas	Masculino	Feminino	MF	Masculino	Feminino	MF
Primeiras	6807	8341	15148	309	232	541
Seguintes	12918	27188	40106	1210	1306	2516
Total	19725	35529	55254	1519	1538	3057

Tabela 2

O número de consultas seguintes foi de 2516, sendo 1210 ao sexo masculino e 1306 ao sexo feminino. O sexo masculino necessitou de 3,9 durante o período dos 12 meses do estudo, enquanto o sexo feminino necessitou de 5,6, correspondendo a um índice de 1.4 (Tabela 3).

CONSULTAS POR ASMA

Anos	Masculino	Feminino	M %	F %
<10	155	118	10%	8%
10 to 19	177	149	12%	10%
20 to 29	79	112	5%	7%
30 to 39	115	125	8%	8%
40 to 49	129	140	8%	9%
50 to 59	251	256	17%	17%
60 to 69	265	284	17%	18%
> 69	348	354	23%	23%
Total	1519	1538	100%	100%

Tabela 3

Tal diferença de comportamento em ambos os sexos, nos doentes portadores de asma, é estatísticamente significativa para $p<0.01$.

Não há diferença estatística, na procura do médico assistente nos doentes não asmáticos e asmáticos, se considerados os índices M/F.

A análise dos doentes portadores de asma por grupos etários, está representada na tabela 4.

PREVALÊNCIA DE ASMA

IDADE	MASCULINO	FEMININO	TOTAL %
<10 anos	8%	7%	9.1
10-19 anos	12%	8%	9.4
20-29 anos	5%	2%	3.1
30-39 anos	6%	3%	3.7
40-49 anos	6%	4%	4.4
50-59 anos	8%	4%	5.7
60-69 anos	7%	5%	6.1
>69 anos	9%	5%	7

Tabela 4

Verificou-se um aumento da prevalência até aos 20 anos, um decréscimo nas duas décadas seguintes e novo aumento até final da vida (gráfico II). A prevalência de asma é maior no sexo masculino em todos os grupos etários.

ASMA
Evolução

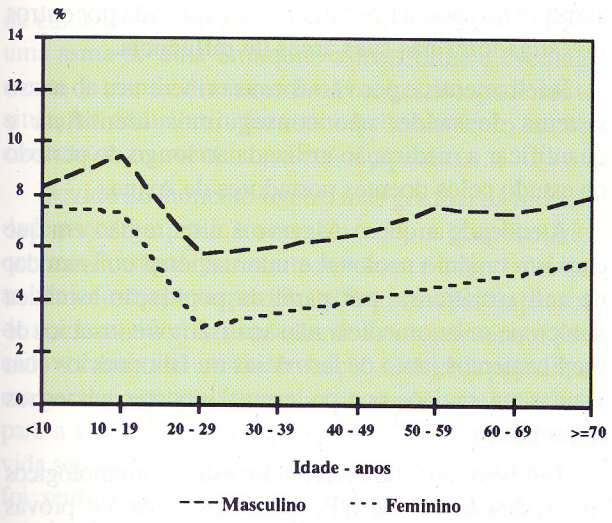


Gráfico II

O índice de consultas por asma sobre o total de consultas tem comportamentos semelhantes em ambos os sexos. Nota-se um decréscimo na procura de consultas por asma em comparação com o total de consultas por doença no grupo etário dos 20-50 anos. Nos gráficos III e IV, pode-se observar de forma gráfica algumas das diferenças, as quais são melhor visíveis através do uso de valores diferentes nos eixos Y_1 e Y_2.

TOTAL CONSULTAS / ASMA
Masculino

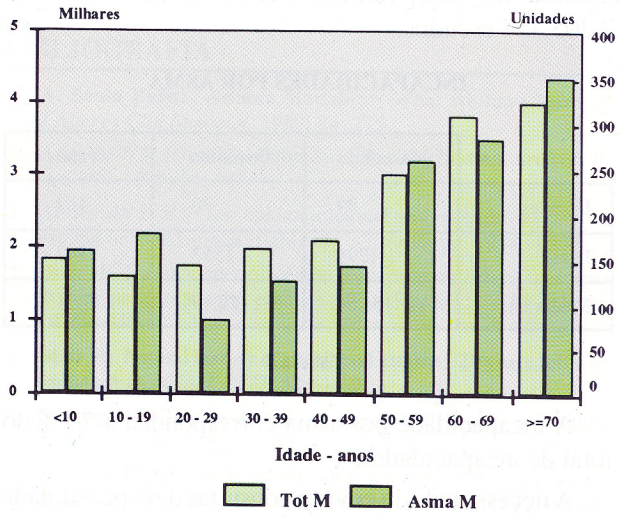


Gráfico III

TOTAL CONSULTAS / ASMA
Feminino

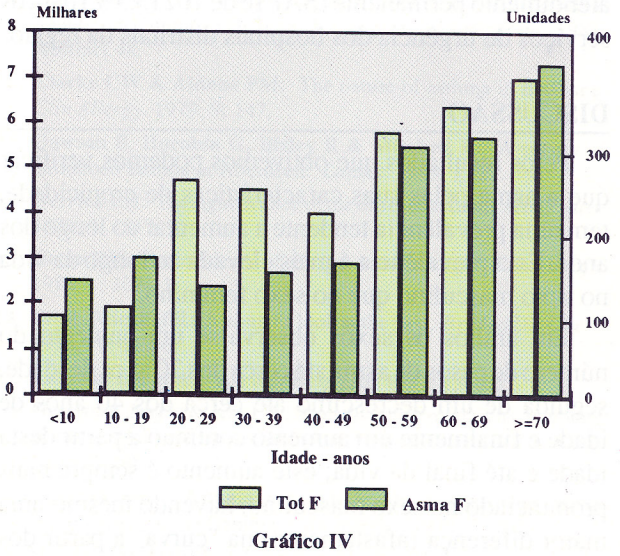


Gráfico IV

Devido à asma ser uma doença incapacitante e de tipo reversível, levou-nos a analisar as incapacidades geradas directamente pelo seu diagnóstico; eventualmente os resultados podem pecar por defeito, atendendo a que algumas incapacidades agravantes e desencadeantes de asma (p. ex. gripe) não terem sido contabilizadas com o intuito de evitar enviesamentos estatísticos.

Verificou-se que ao longo do ano 159 doentes tiveram incapacidade para a sua profissão ("baixa"), sendo 89 doentes do sexo masculino e 70 doentes do sexo feminino. O total de dias de incapacidade foi de 2847 dias, correspondendo 1294 ao sexo masculino e 1553 ao sexo feminino (tabela 5). A média de dias foi de 14.7 no

sexo masculino e 22.2 no sexo feminino. Estas incapacidades geraram uma carga económica, a preços médios de incapacidade (2531 escudos/dia), de 7.205.757 escudos.

INCAPACIDADES POR ASMA

	Masculino	Feminino	Total
Doentes	89	70	159
Dias	1294	1553	2847
Média Dias	14.54	22.19	17.91

Tabela 5

A incapacidade por asma correspondeu a 7.1% do total de incapacidades.

A necessidade do envio a consultas de especialidade (pneumologia e/ou alergologia), a doentes portadores de asma foi de 4,5% para ambos os sexos.

Houve, concomitantemente ao longo do período de estudo, envio de 80 doentes (2,6%) para os serviços de atendimento permanente (SAP) e de 102 (3.3%) para os serviços de urgência dos hospitais distritais da região.

DISCUSSÃO

Pelos resultados que obtivemos podemos verificar que a asma pelas suas características de cronicidade, tem uma prevalência tendente a aumentar ao longo dos anos. Esta prevalência é mais elevada ao longo da vida no sexo masculino que no sexo feminino.

Em ambos os sexos observa-se um aumento do número de casos de asma até cerca dos 20 anos de idade, seguida de um decréscimo até cerca dos 40 anos de idade e finalmente um aumento contínuo a partir desta idade e até final da vida; este aumento é sempre mais pronunciado no sexo masculino, havendo mesmo uma maior diferença (afastamento) na "curva" a partir dos 40 anos se compararmos com os dados até aos 20 anos (gráfico II). O decréscimo dos 20 aos 40 anos não se deverá ao desaparecimento da doença, mas provavelmente a uma melhor tolerância física e quiçá psíquica para suportar os sintomas da doença.

O valor da prevalência encontrada nos < 20 anos (9.1%) , é relevante e mais elevado que o valor por nós anteriormente encontrado numa população escolar de 5.500 alunos, com idades compreendidas entre os 7 e os 17 anos, no concelho de Portimão (3.4%). [27]

O número médio de consultas efectuadas, aos portadores de asma, durante 12 meses de estudo foi sempre superior, e em ambos os sexos, à média do total de todos os doentes observados.

Assim, enquanto que no sexo masculino foi verificada uma média de 3,9 consultas por doente asmático e 1,9 por doente não asmático, no sexo feminino verificou-se 5,6 por doente asmático e 3,3 por doente não asmático. Estas médias são significativas, para alfa <0.05 entre os dois grupos (asmáticos e não asmáticos) mas não entre os sexos (M versus F), demonstram que os doentes asmáticos têm necessidade de maior número de consultas a nível de cuidados de saúde primários. Também é sabido, e já estudado por outros autores, que a asma é importante, sob o ponto de vista epidemiológico, nas necessidades de observação em cuidados de saúde diferenciados (hospitalares). [25, 26, 27]

Mesmo sabendo que os asmáticos não recorrem apenas aos serviços oficiais de saúde, os dados verificados mostram que a necessidade de recurso à consulta é praticamente dupla da média geral.

Este facto pode ser atribuido quer ao carácter crónico da doença, quer à necessidade de medicação frequente e mesmo à necessidade de pequenos períodos de repouso (incapacidade profissional) para recuperação das crises (agudizações).

Os dados, no entanto, não poderão ser comparados com outras regiões do País, por inexistência de estudos semelhantes. Esperamos que a metodologia ora utilizada por nós possa futuramente ser aplicada por outros investigadores nas suas áreas de influência.

Infelizmente, e por várias causas inerentes ao nosso sistema de saúde, não conseguimos identificar e quantificar a medicação utilizada ao longo do período de estudo pelos doentes portadores de Asma.

Atendendo a que o Algarve é uma região em que coexiste turismo nacional e internacional consumidor de anti-asmáticos,e por parte da população asmática autóctone se automedicar não analisámos consumos de medicamentos junto de farmácias ou laboratórios com vendas na região, por podermos incorrer em errros importantes.

Também não foram efectuados estudos imunológicos (p. ex. doseamento de IgE, "prick" testes, etc.) e provas funcionais respiratórias, por na prática não serem muito viáveis neste tipo de estudo; além do mais, segundo investigadores como Enarson, a especificidade no diagnóstico de asma feita através de médico é de 92-99% contra 73-82% por intermédio das queixas do doente, mesmo em inquéritos especialmente testados e padronizados. [13, 15, 17, 19, 22, 31, 32, 33]

Verificaram-se valores de incapacidade importantes por asma, principalmente se forem comparados com a evolução desta doença. No entanto, a média de dias de incapacidade por asma, 14.5 no sexo masculino e de 22.2 no sexo feminino, é inferior à média do total de dias

de incapacidade por outras patologias, as quais foram de 43.4 e de 61.9 respectivamente para o sexo masculino e feminino. Estes resultados assumem maior relevância se considerarmos que até aos 20 anos as incapacidades por asma são escassas, apesar da prevalência de asma ser importante nesse grupo etário. Dos 20 aos 40 anos a prevalência de asma é baixa, em relação à evolução "natural" da doença, o que é estatísticamente significativa. [20]

Se analisarmos em termos económicos, a asma é um problema de saúde pública importante, quer pela necessidade de recursos médicos, quer pela incapacidade temporária e mesmo eventualmente definitiva que origina.

A identificação adequada de asma, a qual é frequentemente subdiagnosticada e inadequadamente tratada, é importante na área de cuidados de saúde primários, por, como já dissemos, grande maioria da população recorrer a esta área de cuidados de saúde. É aqui que há necessidade de "não cometer erros" na não caracterização da doença como asma. Esta, muitas vezes é classificada como episódios sibilantes tipo "fugazes" na criança ou processos inflamatórios bronquicos de outro tipo nos adultos, etc..

É evidente que nas idades mais avançadas, e a nível de cuidados de saúde primários, será difícil distinguir uma asma de uma bronquite asmatiforme e eventualmente de insuficiência cardiaca congestiva, podendo tal situação contribuir para um procedimento menos correcto, com eventuais riscos terapeuticos.

Devido ao aumento ligeiro mas gradual da mortalidade por asma, praticamente em todos os grupos etários quer em Portugal quer noutros Países, é importante que se inicie formação específica sobre asma para o pessoal de saúde ao nível de cuidados de saúde primários. Será cada vez mais útil uma intervenção, a nível da população em geral e nos asmáticos em particular, em educação para a saúde com divulgação e ensino de métodos de vida saudáveis. A necessidade deste tipo de formação foi sentida pelos próprios clínicos gerais durante o estudo efectuado. [1, 14, 23, 25, 34]

Estas actividades, deverão englobar equipas multi-disciplinares (médicos especialistas, assistentes de família, pessoal de enfermagem, psicólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas e professores de educação física) e multicêntricas e, com possibilidades de efectuar deslocações ou intercâmbios (p. ex. jovens) para regiões com melhor e adequado clima para os asmáticos, etc..

Finalmente pensamos que este nosso trabalho possa de alguma forma, servir para que outros investigadores, na área das doenças respiratórias de carácter crónico possam ter pelo menos uma região de Portugal como base de comparação em termos de morbilidade de uma doença respiratória comum e crónica – a asma.

BIBLIOGRAFIA

1. **A. Sónia Buist:** Asthma Mortality: What we have learned? *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 84: 275.
2. **Aderele W I:** Bronchial asthma in Nigerian children. *Arch of Dis in Child.* 1979; 54: 448.
3. **Anderson H R:** The epidemiological and allergic features of asthma in New Guinea Highlands. *Clin Allergy.* 1974; 4:171.
4. **Blair H:** The incidence of asthma, hay fever and infantile eczema in East London general practice of 9145 patients. *Clin Allergy.* 1974; 4:389.
5. **Blair H:** Natural history of childhood asthma: 20 years folllow--up. *Arch Dis Child.* 1977; 52:613-9.
6. **Bonner JR:** The epidemiology and natural history of asthma. *Clin Chest Med.* 1984; 5:557-65.
7. **Broder I, Higgins MW, Mathers KP & Keller JB:** Epidemiology of asthma and allergic rhinits in a total community: Tecumseh, Michigan. IV Natural histiry. *J Allergy Clin Immunol.* 1974; 54:100-110.
8. **Carswell F, Merrett J, Merrett TG, Meakins RH & Harland PSE:** IgE, parasites and asthma in Tanzania children. *Clin Allergy.* 1977; 7:445.
9. **Chu J & Zhu WR:** The prevalence of asthma in rural and urban population samples of China. *X Congress of Interasma.* 1981; Abstract 48.
10. **Clarke CW & Aldons PM:** The nature of asthma in Brisbane. *Clin Allergy.* 1979; 9: 147.
11. **Dawson B, Horobin G, Illsley R & Mitchell R:** A survey of childhood asthma in Aberdeen. *Lancet.* 1969; i:827.
12. **Derrick EH:** The significance of the onset of asthma. *Med J Aust.* 1971; 1: 1317.
13. **Eaton KK:** The incidence of allergy - has it change? *Clin Allergy.* 1982; 1: 107-11.
14. **Ellul - Micallef R:** Asthma: a look at the past. *Br Med Dis Chest.* 1976; 70: 112-6.
15. **Enarson DA et Al:** *Am Rev Resp Dis,* 1987; 136:65.
16. **Gerritsen Jorrit & Knol K:** Bronchial hiperreactivity in young adults who had asthma in childhood. *Annual Metting of E.A.A.C.I. Bruxells* 1984.
17. **Godfrey RC:** Asthma and IgE levels in rural and urban communities of the Gambia. *Clin Allergy.* 1975; 5: 201.
18. **Hailen Mak MPH Pat Johnston Al:** Prevalence of asthma and health services. Utilization of asthmatic children in a inner city. *J Allergy Clin Imunol.* 1982; 70: 367.
19. **Kagamimori S, Nasure Y, Watanabe M, Nohara S & Okada A:** An epidemiological study on total and specific IgE levels in Japanese schoolchildren. *Clin Allergy.* 1982; 6: 561-577.
20. **Lee DA, Winslow NR, Speight AND, Hey EN:** Prevalence and spectrum of asthma in childhood. *Br Med J.* 1983; 286: 1256-8.
21. **Mantile J & Pepys J:** Asthma amongst Tristan da Cunha islanders. *Clin Allergy.* 1975; 4: 161.
22. **Marsch D, Meyers DA & Bias WB:** The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N Engl J Med.* 1981; 305:1551-59.
23. **Martin AJ, Mclennon LA, Landau LI, Phelan PD:** The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J.* 1980; 280: 1397-1400.
24. **Mitchell HS:** Bronchial asthma in Kenia. *East African Med J.* 1970; 47:142.

25. **Mitchel E:** Increasing prevalence in asthma of children. *N Z Med J.* 1983; 96:463-4.

26. **Morrison Smith J, Hardling LK, Cumming G:** The changing prevalence of asthma in schoolchildren. *Clin Allergy.* 1971; 1: 57-61.

27. **Nunes Carlos, Ladeira Susel, Albuquerque Jorge:** *Jornal do Médico.* 1987; 2200:40-51.

28. **Nunes Carlos, Ladeira Susel, Albuquerque Jorge:** II International Symposyum on Pediatric Allergy and Clinical Immunology, Lisbon, May 1991.

29. **Pearson RSB:** Asthma in Barbados. *Clin Allergy.* 1973; 3:289.

30. **Skarpaas IJK, Gulsvik A:** Prevalence of bronchial asthma and others diseases associated with atopy in schoolchildren in Oslo. *XII Congress of E.A.A.C.I.* 1982; Abstract pg 26.

31. **Smith JM:** Incidence of atopic disease. *Med Clin North Am.* 1974; 58:3-24.

32. **Steavenson WE:** Spasmodic asthma. G Bell and Sons, London, 1882.

33. **Warrell DA, Fawcett IW, Harrison BDW, Agamah AJ, Biu JO, Pope HM & Marberly DJ:** Bronchial asthma in Nigerian savanna region. A clinical and laboratory study of 106 patients with a review of the literature on asthma in tropics. *Q J Med.* 1975; 44:325.

34. **Weinberg EG, Van Niekerk CH, Shore SC, Hesse HDV & Vanschlkwyk DJ:** Prevalence of asthma, *Lancet* ii. 1977; 500.

35. **Wilkinson WM:** Development of allergy in desert. *J Trop Med Hyg.* 1964; 67: 16.

36. **World Health Organisation:** Information on allergy in various countries. *Meeting on Research in Allergic Diseases.* 1978; 1:2.

Correspondência:
CARLOS NUNES
Rua Infante D. Henrique, 117
8500 PORTIMÃO – Tel. (082) 26101

Importância da Atopia em crianças com Dermatite Atópica ou Prurigo Estrófulo

I. CASTRO TAVARES, A. BONITO VITOR, GABRIEL FERREIRA, JOÃO GASPAR, FÁTIMA CLEMENTE, MÁRIO QUEIRÓS - *Porto - Portugal*

RESUMO

Os autores pretendem avaliar o papel da atopia em crianças com Dermatite Atópica ou Prurigo Estrófulo. Foram estudadas 50 crianças com Prurigo Estrófulo (PE) e 30 com Dermatite Atópica (DA) da consulta de Dermatologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de S. João, Porto e comparadas com um grupo de 50 crianças asmáticas (AS) e outro de 31 crianças saudáveis (CT).

Em todos os grupos se procedeu ao registo da presença de asma e de antecedentes familiares de atopia, bem como ainda à determinação de IgE total, Eosinófilos periféricos, e sensibilização a alergéneos através de RAST e Testes cutâneos.

Excluindo o grupo de asmáticos, o grupo DA foi, como seria de esperar, aquele que apresentou maior associação com parâmetros clínicos e biológicos indicadores de atopia.

No grupo PE, também estes parâmetros foram superiores em relação ao controle, embora apenas a associação com asma e a IgE total apresentassem significado estatístico. Estes resultados sugerem que o Prurigo Estrófulo possa constituir uma manifestação *minor* de atopia ou pelo menos apresentar-se com uma forma clínica mais exuberante nos doentes atópicos.

SUMMARY

THE ROLE OF ATOPY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS OR PAPULAR URTICARIA

In this work the authors tryed to evaluate the role of atopy in children with Papular Urticaria and in those with atopic dermatitis.

We studied 30 children with Atopic Dermatitis and 50 with Papular Urticaria, from the Pediatric Department of Hospital de S. João. We compared them, with 31 healthy children and also with 50 suffering from asthma.

All were inquired about coexistence of asthma, and presence of allergic diseases in the familiars. We also investigated the total IgE, eosinophils, and sensitization to commonest allergens, by specific IgE and cutaneous tests.

But for the asthmatics, the group of Atopic Dermatitis was, as expected, the one with more clinic and analytic findings according with a atopic etiology. Papular Urticaria group presented also some of these events, like association with asthma and total IgE that were significantly different comparing with the control, but at a lower level than the other groups. These last results, suggest that Papular Urticaria specially in the chronic forms may represent a minor manifestation of atopy or at least may develop a worse course in atopic patients.

Unidade de Imunoalergologia Pediátrica
Serviço de Pediatria do Hospital de S. João, Porto
DIRECTOR: PROFESSOR DOUTOR NORBERTO TEIXEIRA SANTOS

INTRODUÇÃO

A Dermatite Atópica e o Prurigo Estrófulo constituem duas patologias cutâneas com interesse particular em Pediatria, pela sua elevada frequência e, particularmente pelo seu carácter de cronicidade.

A Dermatite Atópica conjuntamente com a Asma e Rinite Alérgica é uma das manifestações principais da constituição atópica, com as quais se associa frequentemente. Surge em 90% dos casos antes dos 5 anos, apresenta um carácter recidivante, verificando-se em 90 a 95% dos casos, em regra antes dos 20 anos, a sua remissão total. [1, 2, 3, 4]

O Prurigo Estrófulo, ocorre entre o primeiro ano de vida e os 8 - 10 anos, caracterizando-se por lesões pápulo vesiculosas ou bolhosas, pruriginosas, e evolui

por surtos, deixando geralmente áreas residuais discrómicas. [4,5]

Existem algumas semelhanças entre ambas as patologias, nomeadamente por ocorrerem predominantemente na idade pediátrica, o sintoma principal ser o prurido, e clinicamente em algumas casos serem desencadeadas ou agravadas pela ingestão de determinados alimentos. [1,3]

Na etiologia do Prurigo Estrófulo, tem sido referenciado como factor principal, a sensibilização a picadas de artrópodes. No entanto, ao contrário da Dermatite Atópica a sua associação com atopia tem sido pouco investigada, provavelmente por ser tratar de uma situação de menor gravidade clínica. [5,6]

Neste trabalho pretendemos avaliar comparativamente o grau de associação do terreno atópico com estas duas patologias, em crianças que frequentam a consulta de Dermatologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de S. João.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 80 doentes da referida consulta de Dermatologia Pediátrica, com idades compreendidas entre 3 meses e 10 anos, 50 com Prurigo Estrófulo (PE) e 30 com Dermatite Atópica (DA). Foi considerada uma população testemunha, de 50 crianças asmáticas atópicas (AS), escolhidas aleatoriamente da consulta de Alergologia Pediátrica, do referido Hospital, e ainda uma outra de 31 crianças saudáveis, que não apresentavam Prurigo Estrófulo nem manifestações atópicas, citada no texto como "População Testemunha não Atópica" (PTnA). Esta população foi obtida de um grupo de 35 crianças candidatas a pequenas intervenções cirúrgicas programadas — População Testemunha Geral (PTG) — após se terem excluido as que referenciaram Prurigo Estrófulo.

A todas as crianças foi efectuado uma avaliação dos antecedentes familiares de atopia, bem como a presença de outras doenças alérgicas. Foram determinados os níveis de IgE total, de eosinofília periférica, classes de RAST e testes cutâneos pelo método de Prick para identificação de sensibilização a *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae*, Ovo, Leite de Vaca, Peixe e Laranja. Foram ainda executados exames parasitológicos de fezes à maioria das crianças.

Consideraram-se os critérios de Hanifin [(1)] para a inclusão no grupo DA, e para o grupo PE apenas crianças que referiam as manifestações cutâneas de forma periódica ou persistente.

Na análise estatística foi considerada a distribuição de Qui Quadrado e a de T de Student. Em relação à IgE, como esta não apresenta uma distribuição Gaussiana, foram comparadas as médias geométricas e utilizado o teste de T Student dos logarítimos dos respectivos valores.

GRUPOS	NÚMERO	RELAÇÃO DE SEXOS	IDADE MÉDIA	PARASITOLÓGICO FEZES POSITIVO	EOSINÓFILOS * 10^9 / L	IgE MÉDIA ARITMÉTICA	IgE MÉDIA GEOMÉTRICA
DA	30	2::1	6,1 ±2,5	36%	543 ±569	633 ±768	271,5
PE	50	1,4::1	6,3 ±2,3	35%	462 ±304	457 ±450	248,8
PTnA	31	1,2::1	6,0 ±2,7	42%	306 ±259	236 ±114	102,5
AS	50	1,5::1	6,7 ±1,9	---	832 ±1519	651 ±619	403,4

Tabela 1 *- Características dos grupos estudados.*

RESULTADOS

A distribuição etária revela-se idêntica nos grupos estudados, ocorrendo um ligeiro predomínio do sexo masculino que todavia é mais acentuado no grupo DA (tab I).

Tanto na DA como no PE, a prevalência de familiares directos com atopia é superior ao grupo testemunha não atópico, (PTnA) embora não seja estatisticamente significativa (fig. 1, tab II).

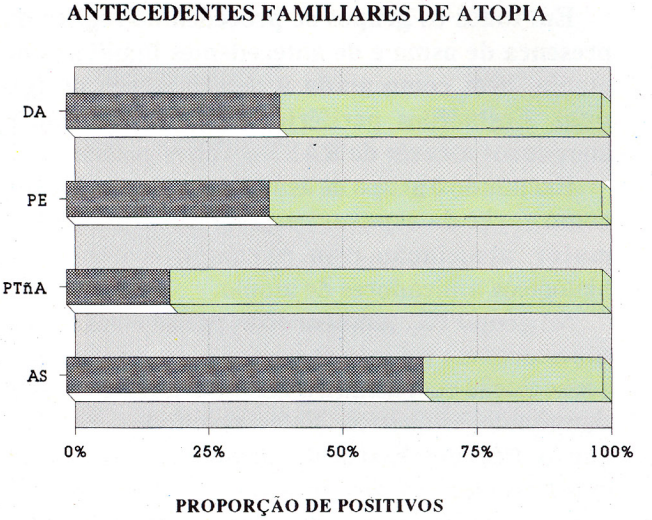


Figura 1 *- Proporção de crianças com antecedentes familiares de atopia.*

ANTECEDENTES FAMILIARES DE ATOPIA DISTRIBUIÇÃO DE QUI QUADRADO		
DA / PTnA	$\chi^2 = 2,2$	P = 0,13
PE / PTnA	$\chi^2 = 2,3$	P = 0,12
AS / PTnA	$\chi^2 = 12$	P << 0,001

Tabela II *- Comparação da presença de antecedentes de atopia positivos pela distribuição de Qui Quadrado*

A associação com asma ocorre em 47% dos doentes com DA e em 34% no grupo com PE (fig. 2). No grupo de 50 asmáticos (AS) encontramos 3 crianças com Dermatite Atópica (6%) e 20 com Prurigo Estrófulo (40%), enquanto que na população Testemunha Geral, donde se retirou o grupo PTnA, foi detectada esta última patologia em apenas 4 crianças (11%), (fig. 3). A diferença de frequência de Prurigo Estrófulo entre estes dois grupos é estatísticamente significativa.

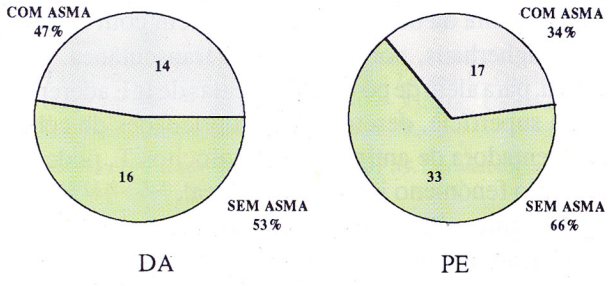


Figura 2 - Associação de Asma em crianças com Dermatite Atópica ou Prurigo Estrófulo.

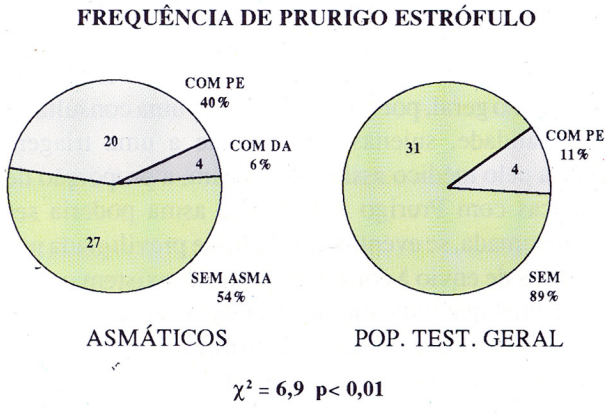


Figura 3 - Frequência de Prurigo Estrófulo encontrada em crianças asmáticas e na população testemunha geral.

Encontrou-se tanto na DA como no PE valores médios de IgE total superiores aos do PTnA, diferença com significado estatístico (fig. 4 e tab III).

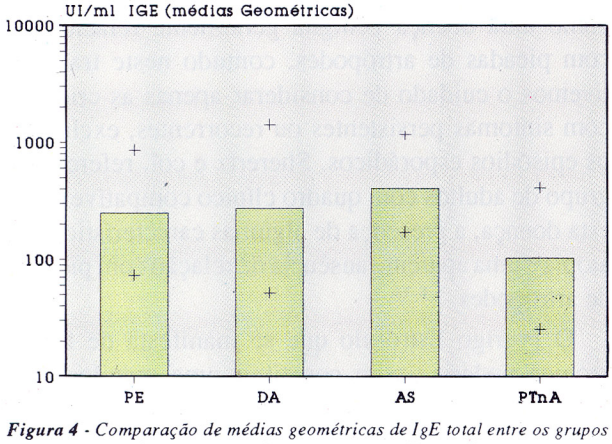


Figura 4 - Comparação de médias geométricas de IgE total entre os grupos estudados. São representados os respectivos limites de confiança.

TESTE T Student	EOSINÓFILOS	IgE TOTAL
DA / PTnA	t = 0,8 P = 0,36	t = 2,5 P = 0,02
PE / PTnA	t = 3,6 P = 0,06	t = 2,9 P < 0,01

Tabela III - Comparação pela distribuição de T de Student de eosinofilia e IgE total (médias geométricas).

Procedendo à análise dos valores médios de IgE, atendendo ao grupo etário, verificamos que é naquele em que a idade é superior a 6 anos, que as diferenças entre os grupos estudados é mais relevante (fig. 5 e tab IV).

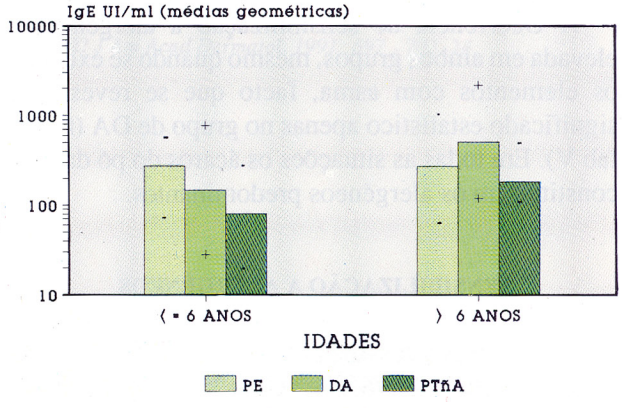


Figura 5 - Comparação de médias geométricas de IgE total, e respectivos limites de confiança, de acordo com o grupo etário.

TESTE T Student	IgE TOTAL MÉDIA		
	IDADE ≤6 A	IDADE > 6 A	PARASITOL NEG.
DA / PTnA	t = 1,2 gl = 32 P = 0,26	t = 2,1 gl = 25 P = 0,05	t = 2,1 gl = 19 P = 0,05
PE / PTnA	t = 2,8 gl = 40 P = 0,01	t = 0,9 gl = 37 P = 0,30	t = 2,4 gl = 24 P = 0,02

Tabela IV - Comparação pela distribuição de T de Student de IgE total (médias geométricas) segundo a idade e após exclusão de parasitoses intestinais. (g.l. ≠ graus de liberdade)

Se excluirmos as crianças com parasitoses intestinais, os maiores níveis de IgE continuam a observar-se no DA e os menores no grupo PTnA (fig. 6 e tab IV).

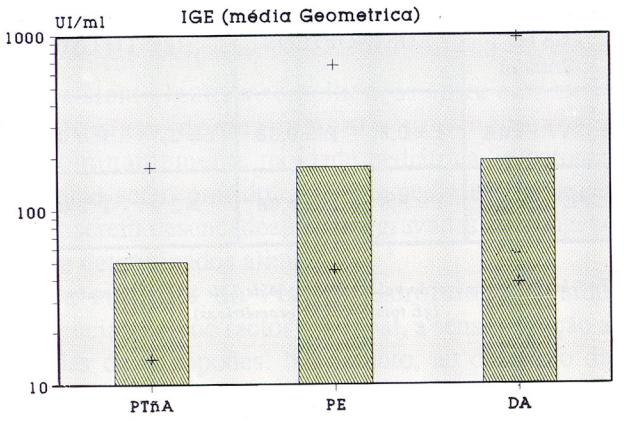


Figura 6 - Comparação de médias geométricas de IgE total, e seus limites de confiança, nas crianças com exames parasitológicos de fezes negativos.

A Ocorrência de sensibilização a alergéneos é elevada em ambos grupos, mesmo quando se excluem os elementos com asma, facto que se reveste de significado estatístico apenas no grupo de DA (fig. 7, tab V). Em todas as situações os ácaros do pó da casa constituiram os alergéneos predominantes.

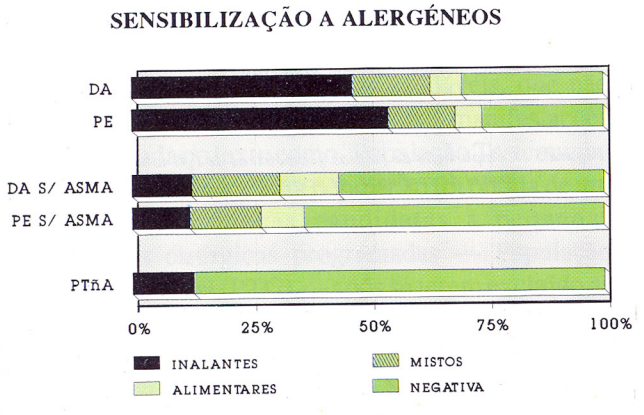


Figura 7 - Proporção encontrada de sensibilização a alergéneos nos grupos de DA, PE e na População Testemunha.

DISTRIBUIÇÃO QUI QUADRADO	SENSIBILIZAÇÃO A ALERGÉNEOS	
	GLOBALIDADE	EXCLUSÃO DE ASMA
DA / PTnA	$\chi^2 = 18,2$ P < 0,001	$\chi^2 = 4,0$ P = 0,04
PE / PTnA	$\chi^2 = 13,1$ P < 0,001	$\chi^2 = 3,5$ P = 0,06

Tabela V - Comparação pela distribuição de Qui Quadrado da proporção de sensibilização alergéneos.

DISCUSSÃO

Na Dermatite Atópica a elevada associação com asma, os valores de IgE significativamente superiores em relação à população testemunha, e a sensibilização a vários alergéneos, são dados clínicos e biológicos de acordo com a etiologia atópica apontada para esta doença. Porém é de salientar, que mesmo nos doentes não asmáticos, encontramos frequentemente sensibilização a pneumoalergeneos facto que sugere, que estes possam desempenhar um papel importante na patogenia da doença, ao contactarem com a célula de Langherhans, por possível via transcutânea. Esta célula, para além de possuir moléculas de IgE aderentes à sua superfície, desempenha propriedades de célula apresentadora de antigénio aos linfócitos T, podendo iniciar o fenómeno inflamatório local. [1, 7, 8, 9, 10, 11, 12]

No grupo PE, a maior frequência em relação à população testemunha de antecedentes familares com atopia, a apreciável associação com asma, os níveis de IgE elevados e a sensibilização a alergéneos, poderia também em termos etiológicos traduzir, tal como na DA, uma associação com atopia. No entanto, pode surgir a dúvida de que estas crianças poderão não constituir uma amostra real do que se verifica na população geral, por serem obtidas de uma consulta de especialidade, sujeitas vulgarmente a uma triagem prévia pelo médico assistente. Assim, a proporção de crianças com Prurigo Estrófulo e asma poderia ser sobrestimada, se eventualmente fosse previligiada nos critérios de envio à consulta. Contudo, existem outros elementos que indicam que esta associação é real, já que inversamente o Prurigo Estrófulo é também mais frequente no grupo de asmáticos do que na População Testemunha Geral.

Outro dado que parece apoiar a relação do PE com atopia, é a apreciável proporção de sensibilização a alergéneos encontrada, mesmo naquelas crianças sem asma.

Vulgarmente o Prurigo Estrófulo tem sido encarado como uma doença benigna geralmente relacionado com picadas de artrópodes, contudo neste trabalho tivemos o cuidado de considerar apenas as crianças com sintomas persistentes ou recorrentes, excluindo os episódios esporádicos. Sherertz e col. refere num grupo de adultos com quadro clínico compatível com esta doença, a presença de algumas características de atopia e uma aparente ausência de relação com picadas de artrópodes. [5, 6, 13]

O Prurigo Estrófulo que se manifesta de forma crónica poderia assim constituir uma manifestação *minor* de atopia ou pelo menos ser clínicamente exacerbado pela existência dum terreno atópico.

A confirmarem-se tais hipóteses poderia constituir um sinal de alerta para uma subsequente investigação alergológica. No entanto são necessários estudos alargados à população geral, bem como estudos prospectivos avaliando o factor de risco da presença desta manifestação como factor predictivo de asma.

BIBLIOGRAFIA

1. **Hanifin J.M.** Atopic dermatitis. *J Allergic Clin Immunol. 1984: 211 - 222, 73.*
2. **Croner S.** Atopic dermatitis - Epidemiology. *Pediatr Allergy Immuno. 1991: 2 (suppl 1): 8 -11.*
3. **Tavares I.; Lopes dos Santos J.M.; Lemos L. Queirós M.; Osswald W.** Prurigo Estrófulo e Atopia. *Cadernos de Imunoalergologia Pediátrica. 1986: 4 - 8, 1.*
4. **Esteves J.A.; Baptista A.P.; Rodrigo F.G.** Dermatologia. *Edição da Fundação Calouste Gulbenkian.*
5. **D. Teillac.** Prurits et Prurigos: Allergologie Pédiatrique: **Paupe J.; Scheinmann P.** *1 ed., Paris, Flammarion, pg. 352, 1988.*
6. **Massie F.** Papular Urticaria. *Etiology, diagnosis and management. Cutis. 1974: 980, 13.*
7. **Sampson H.A.** Role of immediate food hypersensivity in the pathogenesis of Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol. 1982: 473 - 480, 71.*
8. **Prost Y.** Dermatite atopique: vers de nouvelles conceptions physiopathologiques. *Arch Fr Pediatr. 1990: 563 - 4, 47.*
9. **Holden C.A.** Atopic dermatitis: a defect of intracelular secondary messenger systems. *Clinical and Experimental Allergy. 1990: 131 - 136, 20.*
10. **Bruijnzeel-Koomen C.; Reijsen F.; Mudde G.C.** Mechanismis in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immuno (suppl 1). 1991: 8 - 11.*
11. **Neumann C.; Sager N.; Ramb-Lindhauer C.** Inhalant allergens in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immuno (suppl 1). 1991: 12 - 17.*
12. **Bruijnzeel-Koomen C.A.; Mudde G.C.; Bruijnzeel P.L.** The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in atopic dermatitis and their significance for its pathogenesis. *Allerg Immunol (Paris). 1989: (6) 219 - 23, 21.*
13. **Sherertz E.F.; Jorizzo J.L.; White W.L.; Sav G.C.; Arrington J.** Papular Dermatitis in Adults: Subacute prurigo, American styl? *J Am Acad Dermatol, 1991: 697 - 702, 24.*

Pneumonites de Hipersensibilidade

JOSEFINA RODRIGUES * - J.P. MOREIRA DA SILVA ** - JOSÉ LUÍS DELGADO *** - M.ª GRAÇA CASTEL-BRANCO****
- Porto - Portugal

RESUMO

A Pneumonite de Hipersensibilidade (alveolite alérgica extrinseca) é uma doença inflamatória do parênquima pulmonar mediada por mecanismos Imunológicos, que pode resultar da inalação repetida duma grande variedade de agentes etiológicos, incluindo poeiras orgânicas e substâncias químicas simples. Os autores revêm os agentes etiológicos, formas de apresentação clínica, achados radiológicos e a contribuição do lavado broncoalveolar (LBA) para o diagnóstico desta patologia e outras doenças granulomatosas do pulmão. Os mecanismos patogénicos que contribuem para a evolução fibrótica também são discutidos.

PALAVRAS-CHAVE: Pneumonite de Hipersensibilidade, lavado broncoalveolar, mecanismos etiopatogénicos, fibrose pulmonar.

SUMMARY

Hypersensitivity Pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) is an immunologically induced inflammation of the lung parenchyma resulting from the repeated inhalation of a variety of etiologic agents, including organic dusts and simple chemicals. The authors review the etiologic agents, forms of presentation, clinical, radiological findings, and the contribution of bronchoalveolar lavage (BAL) studies to diagnosis of this and others granulomatous pulmonary diseases. Pathogenic mechanisms that can contribute to pulmonary fibrosis are also discussed.

KEY-WORDS: Hypersensitivity pneumonitis, bronchoalveolar lavage (BAL), ethiopatogenic mechanisms, pulmonary fibrosis.

* Interna Complementar de Imunoalergologia.
** Médico Graduado em Assistente Hospitalar de Imunoalergologia.
*** Assistente de Imunologia da Faculdade de Medicina do Porto. Médico Graduado em Assistente Hospitalar de Imunoalergologia.
**** Assistente Hospitalar Graduada em Chefe de Serviço.
Unidade de Imunoalergologia do Hospital de S. João.

INTRODUÇÃO

A Pneumonite de hipersensibilidade (PH) ou alveolite alérgica extrínseca (AAE), é uma doença pulmonar de feição granulomatosa, que resulta da exposição recorrente e sensibilização a partículas orgânicas inaladas. [1, 2]

Uma grande variedade de poeiras orgânicas, podem induzir doença pulmonar envolvendo o interstício pulmonar, os alvéolos e também as vias respiratórias médias e terminais, com um processo inflamatório de predomínio mononuclear que, frequentemente, se organiza em granulomas e evolui para a fibrose. Os termos de PH e AAE, são usadas duma forma geral, para descrever um síndrome que pode ocorrer sob várias formas clínicas, dependendo da duração e intensidade da exposição, da natureza da partícula inalada e da resposta imunológica do doente. Ramazzini, em 1713, fez as primeiras descrições de uma doença pulmonar em tudo semelhante à PH tal como é hoje conhecida, descrevendo-a como uma doença ocupacional em indivíduos que trabalhavam com cereais mal secos . No século XX, em 1932, Campbel descreve pela primeira vez o pulmão de fazendeiro, patologia que se tornou o exemplo clássico de PH. Em 1958, Dikie e Rankin, e em 1964 Emanuel e cols., alargam os estudos naquela doença e descrevem as alterações patológicas ocorridas no pulmão daqueles doentes. A bagassose foi estudada por Buechner e cols. em 1958, e Salvagio e cols., em 1966, que demonstraram tratar-se de uma doença em tudo semelhante ao pulmão de fazendeiro. [3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12]

O pulmão dos trabalhadores de cogumelos, foi descrito por Bringhurst e cols. em 1959, que provaram, ser a doença causada, pela inalação de compostos contaminados por actinomicetos termofílicos. Plessner e cols., descreve pela primeira vez, em 1960, a doença em trabalhadores que contactam com patos e perus, e Pearsal, em 1960, em criadores de periquitos. [13, 14, 15] São as primeiras ligações da doença a antigénios de aves. Em 1965, Reed descreve a doença em criadores de pombos, e mais tarde, em indivíduos expostos a outras

aves. Progressivamente foram descritos mais agentes responsáveis por este tipo de doença. É o caso da suberose em Portugal, descrita por Thomé Villar, em trabalhadores da indústria da cortiça e atribuída ao Penicillium Frequentans, e da secoiose, na indústria do cedro vermelho, por Cohen em 1967. Nos anos 70, um síndrome semelhante ao pulmão de fazendeiro, foi descrito em indivíduos expostos a sistemas de ar condicionado, provavelmente contaminados com fungos, actinomicetos e protozoários. [16, 17, 18, 19, 20, 21] Recentemente começa-se também a incluir neste grupo, a indústria de químicos em que se manuseiam químicos voláteis como o anidrido ftálico e os diisocianatos. [22, 23] O pó da madeira, quando tratado industrialmente, também pode provocar doença deste tipo. [17, 18]

No Japão, têm surgido casos de PH, desencadeadas por contaminação em casas desabitadas durante algum tempo (por ex: férias), por Trichosporum Cutaneum. [24, 25]

De um modo geral os antigénios capazes de provocarem a doença são de natureza orgânica: actinomicetos termofílicos, fungos (alternária, aspergillus, penicillium) proteínas séricas (aves), mas também de natureza química (anidridos) ou ainda outros mal definidos (pó de café).

As profissões e indústrias com mais casos de PH, são aquelas em que há manuseamento de materiais contaminados com actinomicetos termofílicos. Assim, lavradores trabalhadores de cana de açúcar trabalhadores da indústria de cogumelos ou indivíduos expostos a sistemas de ventilação forçada contaminada com aqueles organismos são os mais afectados por aquela doença. Embora a maioria dos casos surja no exercício duma profissão, pode desenvolver-se associada a determinado passatempo como criação de pombos, perus, periquitos, etc. [2, 8, 9, 11, 13, 26, 27, 29]

PREVALÊNCIA

Os estudos até hoje efectuados, não permitem determinar a frequência do aparecimento de sintomas, após exposição. Num estudo realizado nas Ilhas Britânicas, conclui-se, que 7% dos agricultores expostos, podem ter um episódio de PH. Em escritórios, com sistemas de ar condicionado contaminados, a incidência encontrada, foi de 15%. Em 1972 Fink, encontra uma frequência de doença de 6-21% de criadores de pombos expostos, enquanto no nosso país, a prevalência é de 4-5%. [27, 29, 30, 31, 32]

R. Ávila e cols., encontraram uma prevalência de suberose de 14-19%, enquanto num outro estudo executado em fábricas de cortiça do distrito de Aveiro, a prevalência encontrada, variou conforme as condições laborais, sendo de 17%, numa secção em que o processamento da cortiça era mais artesanal, e de 9%, na zona com equipamento mais moderno e maior separação dos materiais. [33, 34, 35, 36, 37]

Embora a maioria dos indivíduos que desenvolvem doença, sejam adultos, a PH tem sido também descrita em crianças, apresentando neste grupo etário, dificuldades diagnósticas particulares. [38, 39, 40]

ETIOPATOGENIA DA DOENÇA

Vários mecanismos imunológicos parecem ter importância na patogénese das PH, embora não seja claro, a forma como esses vários mecanismos interactuam para originar doença. O desenvolvimento da doença em apenas alguns indivíduos expostos ao antigénio, aponta para uma importante predisposição genética, ainda não caracterizada.

A maioria dos estudos realizados para esclarecimento deste ponto, tem sido efectuada em doentes com pulmão de fazendeiro e de criadores de pombos, ou em modelos animais. Destes, o coelho é mais vezes utilizado, uma vez que este animal desenvolve e resolve a reacção inflamatória, após provocação, em 4-6 semanas. Isto sugere que esta espécie representa um modelo animal, de resposta normal a poeiras sensibilizantes inaladas. A reacção de hipersensibilidade mediada por IgE não parece ter importância na patogénese da PH. Os níveis de IgE são habitualmente normais nestes doentes, e, apesar de poder haver reacções de broncospasmo (simulando asma), em cerca de 10% de indivíduos após testes de provocação, pensa-se que possam ocorrer, não pela presença de IgE, mas sub-classes de IgG ("short term sensitizing antibodies"). [41, 42, 43]

A presença no sangue de indivíduos expostos de anticorpos específicos (precipitinas), quer em doentes, quer em assintomáticos, sugere a participação de outros mecanismos humorais. [44, 45]

A hipótese do envolvimento de imunocomplexos, é sugerida pelo achado nestes doentes, de anticorpos precipitantes para o antigénio em causa, pela evidência de reacção tipo Arthus após teste cutâneo, (onde foi possível demonstrar a presença de antigénio, anticorpo e até de fracções do complemento), e pelo aparecimento de reacção respiratória, após a provocação inalatória, com um tempo de latência idêntico ao da reacção tipo Arthus (4-8h). Estes factos são reforçados pela observação de fracções do complemento, em estudos de imunofluorescência indirecta, em biópsias pulmonares. [46, 47, 48]

Outros dados contrariam esta hipótese. Assim, níveis semelhantes de anticorpos específicos, são encontrados em indivíduos igualmente expostos, mas assintomáticos, e os níveis de complemento sérico, encontram-se em valores normais ou ligeiramente aumentados, mesmo nos episódios agudos. [47, 48, 49] Se as lesões pulmonares fossem da responsabilidade de imunocomplexos, estes deveriam originar naquele órgão, fenómenos de vasculite, de um modo semelhante ao que acontece noutras patologias. No entanto, numa revisão de 60 biópsias de pulmão de fazendeiro Reyes e cols., não encontraram evidência daquele fenómeno. T. Chose e cols., tentam explicar esse facto, sugerindo que, provavelmente, as biópsias teriam sido realizadas numa fase tardia, em relação ao aparecimento da vasculite. [50, 51] Os complexos antigénio/anticorpo também ainda não foram claramente demonstrados em lavados broncoalveolares, nem no sangue de doentes com PH.

A patogénese das respostas inflamatórias na PH, permanece pouco clara, mas envolve provavelmente imunocomplexos e imunidade mediada por células. Com base em vários trabalhos os achados mais frequentemente encontrados em biópsias, são o infiltrado intersticial e alveolar de macrófagos e linfócitos, acompanhados muitas vezes de resposta granulomatosa. O envolvimento celular é suportado, pelo facto dos linfócitos periféricos de indivíduos sintomáticos, responderem a testes "in vitro", com libertação de linfocinas e blastogénese induzida pelo antigénio, enquanto os linfócitos de indivíduos assintomáticos, apresentam menos vezes aquelas reacções. [50, 52, 53-59, 60, 61]

Enzimas proteolíticas capazes de activar o complemento e o sistema da calicreína, e outros activadores do complemento não proteolíticos, encontrados nas paredes das bactérias, endotoxinas, precipitinas não específicas e libertadores de histamina, podem também estar implicados na patogenia.

É muito provável que múltiplos mecanismos estejam envolvidos na génese da doença, podendo incluir a activação do complemento pela via alterna, com libertação C_3b e factores quimiotácticos de activação dos macrófagos, através de factores do complemento. O próprio antigénio e os complexos antigénio-anticorpo, estimulam o macrófago, e a libertação de linfocinas de células T específicas, sensibilizadas, poderiam por um lado, estimular macrófagos e/ou participar na formação de granulomas. A inalação contínua do antigénio, poderá assim, contribuir para a progressão da doença, através da libertação de mediadores lesivos para o pulmão, ou através da indução de granulomas e fibrose.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O início da PH pode ser agudo ou insidioso, apresentando o doente, habitualmente, com um de três tipos de resposta clínica. A mais típica e melhor conhecida, é a *forma aguda* que mimetiza uma infecção vírica ou bacteriana aguda, e que, normalmente, se segue a uma exposição intermitente ao antigénio causal. Os sintomas iniciam-se abruptamente, 4 a 6 horas após a exposição, com arrepios, mal estar, febre (38-40ºC) tosse seca e dispneia, que podem persistir cerca de 18 horas. A fatigabilidade, pode manter-se por várias semanas. Esta resposta retardada, impede muitas vezes, que se relacione a exposição com a ocorrência dos sintomas. Nos doentes asmáticos, a resposta pode ser dupla, com uma reacção asmatiforme imediata e uma resposta tardia igual à descrita anteriormente. Estes sintomas, terminam espontaneamente após 12 a 24 horas, se não houver reexposição. O exame físico revela hipertermia, taquipneia, taquicardia e crepitações basais bilaterais, no fim da inspiração, que podem persistir por semanas ou meses. Sibilos e expiração prolongada, podem também ser audíveis, especialmente em doentes asmáticos. Com a repetição dos episódios agudos, a anorexia pode acompanhar-se de perda de peso. [16, 26, 62, 63, 64]

A forma sub-aguda de PH desenvolve-se mais insidiosamente e resulta, habitualmente, de exposição menos intensa mas mais continuada. Estes doentes apresentam-se com características clínicas de uma bronquite crónica progressiva. Arrepios e febre podem aparecer, mas no entanto a dispneia, tosse produtiva com expectoração mucopurulenta, fatigabilidade fácil, anorexia e perda de peso, são os sintomas mais comuns. Nestes doentes, um episódio agudo é raro, a menos que haja uma exposição relativamente intensa. [62, 65]

Exposição intensa mas recorrente, ou menos intensa mas continuada, pode levar à *forma crónica* da doença, com desenvolvimento gradual de insuficiência respiratória e alterações irreversíveis. Os sintomas são predominante-mente respiratórios, com degradação progressiva de todas as funções pulmonares. Estes sintomas, aparecem normalmente associados à anorexia, perda de peso e expectoração mucopurulenta. Episódios agudos raramente ocorrem. [62]

A evolução clínica de PH, depende em parte da intensidade e duração da exposição. Nos indivíduos sensibilizados, uma exposição curta, ainda que não muito intensa, pode levar a uma reacção aguda, com resolução dos sintomas. Se a exposição for repetida e de pequena intensidade, pode conduzir à incapacidade respiratória, com alterações irreversíveis, como frequentemente acontece no pulmão do fazendeiro.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Na forma aguda podemos observar leucocitose (>25000), particularmente nos picos febris, sendo rara a eosinofilia. Os níveis de IgG e IgA, estão elevados na maioria das vezes, podendo o factor Reumatoide, ser positivo, em alguns doentes, mas negativando após afastamento prolongado.

Rx pulmonar pode ser normal, mas habitualmente surgem dois padrões característicos: O primeiro, caracteriza-se por nodulação difusa e pequena, de tamanho variável e de limites pouco definidos, quando comparado com os das pneumoconioses. O segundo, é um padrão difuso, com infiltrados hipotransparentes, associados ou não, à nodulação descrita anteriormente. Estes padrões são sugestivos de PH, se associados a uma história de exposição, pois não são específicos desta doença, e são geralmente reversíveis com o afastamento, ou com a corticoterapia. Na fase sub-aguda, o Rx pulmonar, já pode mostrar nodulação e fibrose intersticial difusa. O Rx da fase fibrótica, mostra uma tendência para os elementos lineares, aparecendo um menor envolvimento da área periférica. Chama-se *pulmão em favo de mel,* à existência de espaços císticos irregulares, com paredes pouco espessadas nos campos pulmonares provavelmente não representando doença activa granulomatosa; no entanto, nesta fase, um cintilograma por galium, pode ser útil para o esclarecimento da existência ou não, de actividade da doença. Podemos encontrar um número variável de anomalias da função respiratória, sendo a mais comum, a diminuição da CPF (Capacidade pulmonar forçada) e do VEMS (Volume Expiratório Máximo no primeiro Segundo), mantendo-se normal a sua relação (VEMS/ /CPF), e com DEMI (Debito Expiratório Máximo Instantâneo) normal ou ligeiramente diminuído. O envolvimento das pequenas vias aéreas, pode ser demonstrado, pelo uso de curvas de velocidade/volume ou de "closing volume". [66]

Esta alteração das pequenas vias aéreas e dos espaços alveolares, concorre para uma distribuição pouco uniforme da ventilação, com distúrbios da relação ventilação/perfusão, de que resultam hipoxémia e alterações na capacidade de difusão.

Num número significativo de doentes com PH, ou com outros processos granulomatosos, pode ser demonstrada hiperreactividade brônquica, com a provocação inespecífica pela metacolina. O mecanismo não é claro, mas pensa-se que os mediadores da resposta inflamatória, podem potenciar a resposta reflexa colinérgica, ou danificar os receptores irritativos. [67]

Foi demonstrado em provocações antigénicas controladas, que originam uma resposta dupla, com reacção asmatiforme imediata, demonstrada por sibilância expiratória e diminuição dos débitos expiratórios, e resposta tardia 4 a 6 horas, após a exposição; a primeira, é resolvida com broncodilatadores, enquanto a segunda, só é bloqueada com corticoterapia prévia. O cromoglicato dissódico, bloqueia ambas as respostas. Estes achados, apontam para a intervenção de mecanismos diferentes, nestes dois tipos de resposta ao mesmo estímulo antigénio. [68]

Em doentes com formas crónicas, podem observar-se anomalias já irreversíveis. As alterações mais marcadas, foram encontradas em doentes, pertencendo ao grupo dos criadores de pombos e pulmão do fazendeiro. Assim, após um período de exposições repetidas e inflamação persistente, a fibrose intersticial difusa, instala-se. Os septos intersticiais ficam espessados por deposição de tecido conjuntivo e algumas células inflamatórias residuais. Os espaços alveolares tornam-se mais largos, e as paredes mais espessadas, pela fibrose e hiperplasia das células alveolares. A fibrose pulmonar é por isso, a característica predominante, ocorrendo com redução de todos os volumes pulmonares, principalmente nos grupos descritos e nos indivíduos expostos a aparelhos de ar condicionado, contaminado. A obstrução é predominantemente das pequenas vias aéreas, sendo baixa a capacidade de difusão, mas persistindo a hipoxémia, tanto em repouso como após o exercício. [62, 66, 69]

É característico, encontrar anticorpos precipitantes para o antigénio em causa. Os anticorpos precipitantes pertencem à classe IgG, mas podem detectar-se anticorpos de classe IgA e IgM, por técnicas imunoenzimáticas. [42]

As biopsias pulmonares transbrônquicas, mostram infiltrado inflamatório de predomínio mononuclear, principalmente de linfócitos e também de células multinucleadas gigantes, em brônquios terminais e respiratórios, assim como nas paredes broncoalveolares. Aparecem macrófagos vacuolados, nos espaços alveolares, e pequenos granulomas, organizados no interstício.

Nos lavados broncoalveolares (BAL) tem sido descrita por alguns autores, inflamação aguda com infiltrado neutrofílico, confirmando observações iniciais de Bernardo e cols. [51, 70-72] Nas fases iniciais, há também aumento do número de mastócitos, no lavado broncoalveolar, embora não haja aumento da incidência de atopia. [74, 75] Em modelos animais, (coelhos), é possível distinguir duas fases: a primeira, com infiltrado neutrofílico predominante, que ocorre 4-6h após provocação; e a segunda, com infiltrado mononuclear, podendo evoluir para granuloma intersticial e fibrose.

Fournier e cols., em 1985, observaram no LBA de 10 doentes com PH, (9 com doença de criadores de aves e um, com pulmão de fazendeiro), efectuado nas primeiras 24h após provocação, uma alveolite neutrofílica. Os LBA realizados 8 dias após a provocação, eram idênticos em contagem celular, aos realizados imediatamente antes da provocação, (com predomínio mononuclear particularmente de linfócitos). Concluiram que a alveolite neutrofílica é transitória, coincide com os sintomas da fase aguda e está de acordo com resultados experimentais, obtidos em ratinhos.[72,73] Esta alveolite neutrofílica (polimorfonuclear aguda) é progressivamente substituída por um infiltrado mononuclear às 48-96h após a exposição, sugerindo que nas fases iniciais da alveolite alérgica extrínseca, pudesse haver intervenção de imunidade humoral e/ou activação do complemento com recrutamento de neutrófilos. Outros estudos, [52, 76-79] usando LBA de indivíduos com doença pulmonar difusa, têm tentado caracterizar as alterações a nível celular na PH, e até diferenciá-las, das que ocorrem noutras doenças, (sarcoidose), avaliando as alterações celulares ao longo do tempo. Costabel e cols., [76] estudaram oito doentes com PH não tratados, e onze com sarcoidose, e verificaram que a proporção de linfócitos no LBA, era elevada em ambas as doenças, no entanto, na PH, havia predomínio de células CD8 (em indivíduos recentemente expostos), com uma relação CD4/CD8 diminuída. Quando repetem o BAL, 5 dias após exposição, aquela relação inverte-se e passam a predominar as células CD4. Nesta fase, pode tornar-se difícil o diagnóstico diferencial com a sarcoidose, onde há predomínio celular CD4, com uma relação CD4/CD8 aumentada, o que está de acordo com os resultados obtidos por outros autores. [78] Existem também alterações no LBA, de indivíduos expostos, mas assintomáticos, com aumento do número total de células e predomínio de CD8.[52,79-81] A relação CD4/CD8 diminuída, encontrada nos lavados, existia também no sangue periférico, embora duma forma menos marcada, o que não acontece na sarcoidose. A diferença na relação CD4/CD8 encontrada na PH e Sarcoidose, leva a concluir, que apesar de se tratar em ambos os casos, de doenças granulomatosas, elas podem ter mecanismos imunológicos diferentes. Os dados encontrados na literatura, referentes ao predomínio linfocitário T em LBA, é controverso; enquanto Campbel e outros, demonstraram diminuição progressiva de CD8 com aumento relativo de CD4 dias após a exposição, outros autores afirmam, que a maioria dos linfócitos nos LBA de PH crónica, são CD8, sendo a relação CD4/CD8 em indivíduos doentes e expostos assintomáticos, menor que 1. [52] Esta relação está diminuída, quando comparada com controles não fumadores, que é de 1,8. Na sarcoidose, a relação é dupla dos controles, e cinco vezes superior à observada na PH. É surpreendente, encontrar nos indivíduos assintomáticos, as mesmas alterações celulares observadas em doentes a nível do LBA, não se sabendo até ao momento, porque razão os assintomáticos não desenvolvem doença, apesar de apresentarem aquelas alterações nos lavados, e também níveis elevados, de precipitinas específicas.

Quando se comparou um grupo de doentes, que interrompeu a exposição, com outro, em que esta se mantém, e que inicialmente, não apresentavam diferenças significativas na relação CD4/CD8 na primeira avaliação, observou-se uma diferença significativa ao longo dos meses. No primeiro grupo, havia uma diminuição progressiva de CD8, e portanto aumento da relação CD4/CD8, enquanto no segundo grupo isso não acontece. Assim, apesar da relação ser baixa no início da avaliação, aproxima-se do normal dos indivíduos afastados por volta do 6.º ao 12.º mês, o que foi confirmado por Leblanc, quando estudou doentes sem exposição há dois anos. Existem outras células, além dos linfócitos, que podem estar aumentadas no LBA dos doentes com PH. Assim, L. Trentin, em relação aos macrófagos, diz haver uma baixa relativa e persistente destas células, quer em doentes expostos, ou não. Dos estudos citados conclui-se, que a alveolite linfocítica, é uma característica da PH, e a sua intensidade, pode ser modulada pela exposição aos antigénios em causa. A linfocitose do LBA, pode não constituir sinal de doença activa, e não permite predizer a evolução desta, ao contrário do que foi sugerido para a sarcoidose. [82, 83, 84]

Relativamente ao estudo das proteínas no LBA destes doentes, tem-se verificado, que os valores de IgA são mais elevados que os níveis séricos, em indivíduos de ambos os grupos, enquanto os níveis de IgG são semelhantes, o que pode indicar produção local de IgA, enquanto a IgG seria de origem exclusivamente sérica. Alguns estudos têm tentado quantificar as fracções do complemento. Em 1988, Kyosel Soda, estudou as fracções C1q e C3 n os LBA de oito doentes, com manifestações clínicas de PH, todos com anticorpos específicos IgG e IgA para Tricosporum Cutaneum (ELISA), comparativamente a dez doentes com sarcoidose, e nove normais. Encontrou níveis significativamente mais altos de C1q, nos doentes com PH, do que em doentes com sarcoidose ou normais.[85] O aparecimento de C_1q no BAL destes doentes, é um achado importante, pois sabe-se que ao reagir com complexos antigénio/anticorpo, inicia-se a activação do complemento pela via clássica, parecendo deste

modo, haver uma interferência directa, na patogénese da doença. O C1q sérico nestes doentes, não era significativamente superior aos controles, e uma vez que a relação C1q/albumina no LBA, foi cinco vezes superior à do plasma, este autor, põe a hipótese, que possa haver produção local, ou então mecanismos de concentração, que explicariam a presença de quantidades elevadas, daquela proteína. O mesmo se passa em relação ao C3. Foi encontrada relação inversa, entre a concentração de C1q e a capacidade de difusão pulmonar (diminuída). Esta alteração poderá estar na dependência, da inflamação aguda mediada por anticorpos específicos e complemento, mais do que, pelo próprio processo inflamatório crónico mediado por células. Não se observou correlação significativa, entre C1q e o número total de células recupe-radas, % de linfócitos ou com a relação CD4/CD8. Outros estudos têm tentado dosear fracções do complemento no soro, e detectá-los, em áreas perivasculares de biópsias destes doentes. O facto de se ter encontrado alguma quantidade de C3 em doentes com sarcoidose, poderá ser explicado, segundo Robertson, pela possível existência de componentes da via alterna, nas vias aéreas superiores de indivíduos normais, sugerindo que estes, poderiam ter um papel protector. Estes trabalhos parecem apontar, para o papel primordial da imunidade humoral, na patogénese da PH, confirmando, de certo modo, estudos anteriores dos mesmos autores. [47, 86-89]

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O elemento mais importante no diagnóstico diferencial de uma PH, é a história clínica detalhada. Com o número crescente de poeiras orgânicas, e químicos implicados na génese desta doença, e o tempo variável, entre a exposição e o aparecimento dos sintomas, pode ser necessário uma intensa investigação, para se determinar o agente etiológico e a sua fonte, sendo isto particularmente importante nas formas sub-agudas e crónicas.

O diganóstico diferencial com as doenças infecciosas, inclui as pneumonias atípicas, com infiltrados difusos: pneumonia por micoplasma, legionela, psitacose, histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose e ainda o criptococos, o pneumocistis carinii, pneumonias víricas (varicela, herpes simples, citomegalovirus) e infecções por toxoplasma. O exame físico, pode mostrar bradicardia (legionela e psitacose), achados oculares (citomegalo-virus, toxoplasmose, psitacose, criptococose), que ajudam ao diagnóstico. [90]

O uso de bleomicina, bussulfan, mitomicina C, nitrosureias, amiodarona e nitrofurantoína, podem causar síndromes pulmonares sobreponíveis a PH, e não devem ser esquecidos no diagnóstico diferencial. Tanto a bleomicina, como o metotrexato, assim como a procarbazina, os sais de ouro e a nitrofurantoína, podem causar por si só, PH, caracterizada por infiltrados pulmonares, acompanhados de eosinofilia sérica e tecidular. O edema pulmonar não cardiogénico, pode resultar da administração de metotrexato e arabinosídio C, ou de doses altas de narcóticos e ácido acetilsalicílico. A penicilamina e sulfadiazina podem originar bronquite obliterante. [91, 92]

Na sarcoidose, cerca de metade dos doentes, podem apresentar infiltrados pulmonares, e destes, mais de metade, apresentam adenopatias hilares bilaterais. Como os granulomas não caseosos envolvem os bronquíolos, o padrão respiratório predominante, é o restritivo. [93-95]

A granulomatose de Wegener, é uma vasculite necrotizante, que envolve os pulmões e os glomérulos. As manifestações clínicas do tracto respiratório superior, incluem sinusite, rinorreia, epistaxis e otite média. O Rx pulmonar pode apresentar vários padrões; mas tipicamente, mostra infiltrados grandes, arredondados, de limites mal definidos e que frequentemente cavitam. No Síndrome de Churg-Strauss, a vasculite envolve as pequenas e médias artérias, e acompanha-se de asma e eosinofilia periférica e tecidular. Durante a fase de vasculite, 75% dos doentes, tem infiltrados pulmonares transitórios. O diagnóstico, faz-se por biópsia e LBA, que mostram uma alveolite eosinofílica. Em ambas as situações, a presença de auto-anticorpos anti-neutrófilo, com diferentes padrões na imunofluorescência plasmática, apoia o diagnóstico. [96-97]

Os infiltrados pulmonares podem ocorrer, como componente de outras vasculites sistémicas, nomeadamente a poliangeíte, vasculite de hipersensibilidade e vasculite associada à púrpura de Henoch-Schönlein, conectivites, crioglobulinémias e o Behcet. [98]

Algumas revisões descrevem as várias manifestações pulmonares associadas às conectivites. Fibrose pulmonar, bronquite obliterante com ou sem pneumonia organizada, toxicidade a fármacos, infecções, hemorragias pulmonares maciças e vasculite pulmonar, podem ser causas de infiltrados difusos nestas doenças. [99, 100]

A bronquite obliterante com pneumonia organizada (BOOP), é uma doença pulmonar difusa, caracterizada por um padrão ventilatório restritivo, inflamação intersticial e bronquiolar e fibrose. [101] Os doentes com BOOP, têm normalmente sintomatologia há alguns meses antes de recorrer ao médico, e no Rx pulmonar, notam-se opacidades de 3 a 10 mm de diâmetro, na área pulmonar, mas de contornos

mal definidos definidos. Na fibrose pulmonar idiopática, as opacidades são de 1,5 a 3 mm de diâmetro, sendo clinicamente semelhante à BOOP. [102, 103]

A fibrose cística, os tumores que envolvem os linfáticos e microvasos pulmonares, assim como os linfomas, leucemias e discrasias leucocitárias, podem apresentar imagens radiológicas, com infiltrados semelhantes às PH.

A hemorragia pulmonar difusa pode resultar de doenças da coagulação, lesões locais, estenose mitral, síndrome de Goodpasture, vasculites, uso de penicilamina ou exposição ao anidrido trimelítico. Os doentes apresentam-se repentinamente, com infiltrados pulmonares, por vezes, mas nem sempre, acompanhados por hemoptises. Se a hemorragia pára, os infiltrados desaparecem rapidamente. [104]

A insuficiência cardíaca congestiva, a histiocitose x e a proteinose alveolar pulmonar, são doenças que se podem por vezes acompanhar de infiltrados pulmonares e padrão ventilatório restritivo.

Finalmente, na avaliação dos infiltrados pulmonares das PH, deve-se dar ênfase especial, à acuidade dos sintomas, aos achados e queixas não pulmonares, às exposições ambienciais, ao risco e factores para doenças supressoras de imunidade. Certas características radiológicas, como distribuição das opacidades, adenopatias hilares, linhas B de kerley ou pneumotórax, assim como o estudo funcional pulmonar, ajudam ao diagnóstico diferencial.

TRATAMENTO

A terapêutica das PH, em que é conhecido o agente causal, obriga ao afastamento da fonte poluente. Uma vez que muitas das causas são ocupacionais, o uso de máscaras, com filtros capazes de impedir a inalação da poeira antigénica, ventilação apropriada nas áreas de trabalho, ou mudança de ocupação podem ser terapêuticas opcionais. Nas formas agudas ou sub-agudas, quando o afastamento não pode ser imediato, então a terapêutica com corticosteroides, deve ser iniciada. Os antihistaminicos e broncodilatadores não têm efeito.

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

Depende principalmente de reversibilidade pulmonar na altura do diagnóstico e da capacidade do indivíduo se afastar do antigénio causador da doença. Em alguns a doença progride; noutros, pode estabilizar, apesar da exposição. Na forma aguda, a reversibilidade clínica é um facto, permanecendo o doente livre de sintomas, se não surgirem novas exposições. Na forma sub-aguda, só há melhoria com afastamento mais prolongado, e nos doentes com a forma crónica com obstrução e restrição grave, a reversibilidade é impossível. O afastamento prolongado e a corticoterapia, são pouco eficazes uma vez que nesta fase, as lesões pulmonares são permanentes e irreversíveis, com fibrose e bronquiolite obstrutivas. [105-109]

Na maioria dos casos, a doença tem uma evolução benigna, reversível só pela suspensão da exposição, podendo, no entanto, em alguns casos, evoluir para cronicidade e por vezes para a fibrose intersticial. A razão desta evolução variável é desconhecida, mas provavelmente depende de vários factores, entre os quais se contam, a intensidade e a duração de exposição, bem como o tempo de evolução, antes de iniciada a terapêutica. Alguns autores defendem, que a existência de alterações no metabolismo do colagéneo, são determinantes na evolução, para a fibrose. A importância da actividade colagenolítica, foi demonstrada noutras doenças pulmonares, sendo também conhecida a importância, do anabolismo e catabolismo do colagénio na fibrose experimental, induzida pela bleomicina. [1, 109, 110, 112]

Antinnen e cols. estudaram o desenvolvimento de fibrose em várias doenças pulmonares, incluindo a PH, e encontraram uma alteração no "turnover" do colagénio, originado pelo aumento na galactosilhidroxilisil--glucosil transferase, (enzima que cataliza a biossíntese do colagénio) em doentes com fibrose pulmonar e noutros com alveolite alérgica extrínseca que posteriormente evoluiram para fibrose. [113]

Em relação à evolução para fibrose Moisés Selmam encontrou aumento da síntese de colagénio em 44% de indivíduos expostos a antigénios de aves; no entanto, este dado só por si, não contribui para a evolução fibrótica, uma vez que a maioria dos indivíduos melhoraram. [114, 115] O dado mais importante deste estudo, foi a constatação do aumento da actividade colagenolítica encontrada, havendo uma diferença nítida, entre os que pioravam e os que curavam. Pode-se especular que este aumento, na actividade colagenolítica, possa actuar como um mecanismo de defesa, no sentido de evitar a evolução para a fibrose. [111] A redução da colagenólise, parece ser a primeira alteração na evolução experimental para fibrose, estando descrita para a fibrose pulmonar intersticial. [113, 114] Alguns autores defendem no entanto, que a colagenase produzida por vários tipos celulares, pode desempenhar um papel mais importante na evolução para a fibrose, do que na sua limitação. [116, 117] Na evolução fibrótica haverá provavelmente, um desiquilíbrio, na relação síntese/degradação do colagéneo, e os diversos factores que podem interferir neste equilíbrio, não estão

completamente estabelecidos. A recente identificação das acções de diversas citoquinas, produzidas pelas células imunes e inflamatórias do interstício, na actividade dos fibroblastos pulmonares, abre novas perspectivas no conhecimento e controle da progressão da doença, para a fibrose pulmonar irreversível. [118]

BIBLIOGRAFIA

1. **Fink JN.:** Hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin Immunol* 74 (1): 1-10, 1984.
2. **Fink JN.:** Hypersensitivity pneumomitis. *Allergy Principles, and Practice*. Third edition. CV Mosby Company.
3. **Salvaggio JE, de Shago RD:** Pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 89 (suppl.) 190-93, 1986.
4. **Roberts RC, Moore VL:** Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Am RevRespir Dis* 116: 1075-90, 1977.
5. **Davies RJ:** Extrinsec allergic alveolitis. *Schweiz Med Wschr* 110: 1989-46, 1980.
6. **Stromquist LH, Bexlim L, Malmerg P:** Extrinsic allergic alveolitis - extent of the problem in Sweden. *Annual Metting of the EAACI 200, 1985 (abstract).*
7. **Ramazzini B:** DE morbus artificum diatriba. 1713, Chicago, 1940 *University of Chicago Press.*
8. **Campbell JM:** Acute Symtons following work with hay. *Br. Med J 2:* 1143, 1932.
9. **Dickie HA, Rankin J:** Farmer's lung: an acute granulomatous in tersticial pneumonitis ocurring in agricultural workers. *JAMA 167:* 1069, 1958.
10. **Emanuel DA, Wenzel FJ, Bowerman CI et al:** Farmer's lung: clinical, pathologic and immunologic study of twenty four patients: *Am J Med 37:* 392, 1964.
11. **Buechner HA, Prevatt AL, Thompson J et al:** Bagassosis: a review with further historical data, studies of pulmonary function and results of adrenal steroid therapy. *Am. J. Med. 25:* 234, 1958.
12. **Salvaggio JE, Buechner HA, Seabury JH et al:** Precipitins against extracts of crude bagasse in the serum of patients with bagassosis. *Ann Int Med 64:* 748, 1966.
13. **Bringhurst LS, Byrne PN, Gershon-Cohen J:** Respiratory disease of mushroom workers. *JAMA 171:* 15, 1959.
14. **Plessner MM:** Une maladie des trieurs de plumes: la fiévre de canard. *Arch Mal Prof 21:* 67, 1960.
15. **Pearsal HR, Morgan EH, Tesluk H et al:** Parakeet dander pneumonitis: acute psitacco-kerato-pneumonoconiosis. ***BullMason Clin 14:* 127, 1960.**
16. **Reed CE, Sosman AJ, Barbec RA.** Pigeon breeder's lung. *JAMA 193:* 261, 1965.
17. **Ávila R, Villar TG:** Suberosis: respiratory disease in cork workers. *Lancet 1:* 620, 1968.
18. **Cohen HJ, Merigan TC, Kosek JC, Eldridge F:** Sequoiosis: a granulomatous pneumonitis associated with redwood sawdust inhalation. *Am J Med* 43: 785, 1967.
19. **Hodges RG, Fink JN, Schlueter DP:** Hypersensitivity pneumonitis caused by a contaminated cool mist vaporizar. *Ann Int Med* 80 (4): 501-503, 1974.
20. **Fink JN et al:** Intersticial lung disease due to contamination of forced air systems. *Ann Int Med* 84: 406-413, 1976.
21. **Fink JN, Banaszak EF, Berboriak JJ et al:** Intersticial lung disease due to contamination of forced air systems. *Ann Int Med* 84: 406, 1976.
22. **Fink JN, Schlueter DP:** Bathtub refinerslung an unsual response to toluene diisocyanate. *Am Rev Resp Dis* 118: 955, 1978.
23. **Malo JL, Zeiss CR:** Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 125: 113, 1985.
24. **Kawai T, Tamura M, Murao M:** Summer type hypersensitivity pneumonitis: a unique disease in Japan: *Chest* 85: 311, 1984.
25. **Shimazu K, Ando M. Kakatu T et al.:** Hypersensitivity pneumonitis induced by trichosporum cutaneum. *Am Rev Respir Dis* 130: 407, 1984.
26. **Chmelik F, do Pico G, Reed C, Dikie H:** Farmer's lung. *J. Allergy* 54: 180, 1974.
27. **Banaszak EF, Thiede WH, Fink JN:** Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *N. Engl J Med* 283: 271, 1970.
28. **Pepys J:** Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. *Monogr Allergy* 39: 904, 1969.
29. **Fink JN, Schlueter DP, Sosman AJ, et al:** Clinical survey of Pigeon breeder's. *Chest* 62: 271, 1972.
30. **Boyd DHA:** The incidence of farmer's lung in cathness. Scott. *Med J* 16: 26, 1971.
31. **Villar TG, Ávila RG:** Granulomatoses pulmonares de causa inalatória. *Lisboa, 1976.*
32. **Delgado L, Cerveira C, Moreira Silva JP, Campilho F:** Anticorpos precipitantes em criadores de pombos. *X Reunião Internacional de Imunoalergologia.* Sintra (abstract) 227, 1985 .
33. **Ávila R, Galvão Lucas J, Araújo AT, Lacey J e cols.:** Estudo epidemiológico da doença respiratória dos trabalhadores da indústria de cortiça. *O Médico* 1146: 225-68, 1973.
34. **Cortez Pimentel, Ávila R:** Doença respiratória dos operários da indústria da cortiça ("suberose"). Novos aspectos e possibilidades de diagnóstico. *Jornal do Médico* 1594: 16-28, 1974.
35. **Marques Gomes MJ, Ávila R, Moita ML, Serra MJ, Melo MJ:** Aspectos actuais da suberose. Doença respiratória dos trabalhadores da indústria da cortiça. *Revista Portuguesa de Medicina no Trabalho* 21-34.
36. **Aurora Carvalho, Veiga Macedo A, Delgado L, Fleming Torrinha JA:** Respiratory effect of mouldy cork dust. Clinical investigation. Fifth European Congress on Diseases of the *Chest II: 12, 1988 (abstract).*
37. **Aurora Carvalho, Veiga Macedo A, Delgado L, Fleming Torrinha JA e cols.:** Manifestações broncopulmonares em operários inalando poeira de cortiça. *O Médico* 115: 310-318, 1986.
38. **Heersma JR, Emanuel DA, Wenzel FJ, Gray RL:** Farmer's lung in a 10 year old girl. *J Pediatric* 75: 704-706, 1969.
39. **Cunningham AS, May JJ, Fink JN:** *Farmer's lung in a 10 years old boy. New York States J. Med* 11 : 658-660, 1985.
40. **Thorshange H, et al:** Farmer's lung in infants and small children. *Allergy* 44, 152-155, 1989.
41. **Richerson HB:** Varieties of acute immunologic damage to the rabbit lung. *Ann NY Acad Sci* 221: 340-360, 1974.
42. **Patterson R, Schatz M, Fink JN et al:** Pingeon breeder's disease: Serum Immunoglobulin concentrations; IgG, IgM, IgA and EgE against pigeon serum. *Am J Med* 60: 144-151, 1976.
43. **Bryant DH, Burns MW, Lazarus I:** New type of allergic asthma due to IgG "reaginic" antibody. *Br Med J* 4: 589-590, 1973.
44. **Pepys J, Jenkis PA:** Precipitin (FCH) test in farmer's lung. *Thorax* 20: 21-35, 1965.
45. **Barboriak JJ, Sosman AJ, Reed LE:** Serological Studies on pigeon breeder's lung. *J. Lab. Clin Med* 65: 600-604, 1965.
46. **Barboriak JJ, Fink JN, Sosman J, Dhaliwal KS:** Precipitating antibody against pigeon antigens in sera of asymptomatic pigeon breeder's. *J Lab Clin Med* 82: 372-376, 1973.
47. **Wenzel FJ, Emanuel DA, Gray RL:** Immunofluorescent studies in patients with farmer's lung. *J. Allergy Clin Immunol* 48: 224-229, 1971.
48. **Hebert J, Beaudoin J, Laviolette M et al:** Absence of correlation between the degree of alveolitis and antibody levels of micropolyspora faeni. *Clin Exp Immunol* 60: 572-578, 1985.
49. **Baur X, Dorch W, Becker T:** Levels of complement factor in human serum during immediate and late asthmatics reactions and during acute hypersensitivity pneumonitis. *Allergy* 35: 383-390, 1980.
50. **Reyes CN, Wenzel FJ, Lawton BR, Emanuel DA:** The pulmonary pathology of farmer's lung disease. *Chest* 81: 142-146, 1982.
51. **Chose T, Landrigan P, Killeen R, Dill J:** Immunopathological studies in patients with farmer's lung. *Clin Allergy* 4: 119-129, 1974.

52. **Leatherman JW, A Michael AF, Schwatz BA, Hoidal JR:** Lung T cells in hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 100: 390--392, 1984.
53. **Moore VL, Pdersen GM, Hauser WC, Fink JN:** A study of lung lavage materials in patients with hypersensitivity pneumonitis: "in vitro" response to mitogen and antigen in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immunol* 65: 365-370, 1980.
54. **Costabel M, Bross KJ, Ruhle KH, Lohr GM, Mathys H:** Ia like antigens on T-cells and their sub-populations in pulmonary sarcoidosis and in hypersensitivity pneumonitis. Analysis of bronchoalveolar and blood lymphocites. *Am Rev Respir Dis* 131: 337-342, 1985.
55. **Fink JN, Moore VL, Barboriak JJ:** Cell mediate hypersensitivity in pigeon breeder's lung. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 49: 831-836, 1975.
56. **Caldwell JR, Pearce CE, Spencer C, Leder R, Waldman RH:** Immunologic mechanisms in hypersensitivity pneumonitis. *J. Allergy Clin Immunol* 52: 225-230, 1973.
57. **Hausen P, Penny R:** Study of cell-mediated Immune response to pigeon antigens by the lymphocite culture technique. *In Arch Allergy Appl Immunol* 47: 498-507, 1974.
58. **Peterson LB, Braley JF, Calvanico NJ, Moore JL:** An animal model of hypersensitivity pneumonitis in rabbits: development of chronic pulmonary inflamation and cell mediate hypersensitivity after repeated aerosol challenge. *Am Rev Respir Dis* 119: 991-999, 1979.
59. **Roberts RC, Moore VL:** Immunopathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 116: 1075-1090, 1977.
60. **Seal RME, Haphe EJ, Thomas FC:** The pathology of the acute and cronic stages of farmer's lung. *Thorax* 23. 469-89, 1988.
61. **Hensley GT, Garancis JC, Cherayil GD, Fink JN:** Lung biopsies of pigeon breeder's disease. *Arch Pathol* 87: 572-79, 1969.
62. **Fink NJ, Sosman A, Barboriak JJ, Schlueter DP, Holmes RA:** Pigeon breeder's disease: a clinical study of hypersensitivity pneumonitis. *Ann Int Med* 68: 1205-1219, 1968.
63. **Pepys J:** Hipersensitivity disease of lungs due to fungi and other organic dusts. *Monographis in Allergy n.º 4 Basel:* S. Karger 1969.
64. **Dickie HA, Rankin J:** Farmer's lung: an acute granulamatous intersticial pneumonitis occuring in agricultural workers. *JAMA* 167: 1069, 1958.
65. **Riley OJ, Saldana M:** Pigeon breeder's lung: Subacute course and the importance of indirect exposure. *Am Rev Respir Dis* 107: 456, 1973.
66. **Schlueter DP, Fink JN, Sosman AJ:** Pulmonary function in pigeon breeder's disease. A hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 70: 457-470, 1969.
67. **Bechtel JJ, Starr T et al:** Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 124: 759, 1981.
68. **J Pepys, BJ Hutchroft:** Bronchial provocation test in etiologic diagnosis. An analysis of asthma. *Am Rev Respir Dis* Vol. 112: 829-859, 1975.
69. **Barbee RA, Callies Q, Dickie HA, Rankin J:** The long - term prognosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 97: 223-231, 1966.
70. **Barrowcliff DF, Arblaster PG:** Farmer's lung. A study of an early fatal case. *Thorax* 23: 490-500, 1968.
71. **Van Der Bosh JMM et al:** Bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. *Respiration* 49: 45, 1986.
72. **Fournier E, Tanner AB, Wallaert B, Ameisen JC, Voisin C:** Early neutrophil alveolitis after antigen inhalation in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 84 (4): 563-566, 1985.
73. **Bernardo J, Hunninghake GW, Gadek JE; Ferrans VJ, Crystal RG:** Acute hypersensitivity pneumonitis: serial changes in lung lymphocyte sub populations after exposure to antigen. *Am Rev Respir Dis* 120: 984-994, 1979.
74. **Haslam PL, Dewar A, Butchers P, Primett ZS, Vewman-Taylor A, Turner-Warwick M:** Mast cells atypical lymphocytes and neutrophils in bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 135: 35, 1987.
75. **Basset F, Nioche S, Soler P, Valeyre D, Battesti JP, Georges R, Hance AJ:** The role of mast cells in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis (abstract). *Am Rev Respir Dis* 135 (pt2): 374A, 1987.
76. **Costabel U, Bross KJ, Marxeu J, Matthys H:** T Lymphocytosis in bronchoalveolar lavage fluids of hypersensitivity pneumonitis (changes in profile of T cells subsets during the course of disease). *Chest* 85; 4: 514-518, 1984.
77. **Costabel U, Bross KJ, Matthys H, Lohr GW:** Cell surface antigens of lung lymphocytes subpopulations in sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis (abstract). *Bull Eur Physiopathol Respir* 18: 142, 1982.
78. **Hirata T, Nagai S, Oshima S, Izumi T:** Comparative studies of T cells subsets in BAL fluid in patients with hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis (abstract). *Chest* 82: 232, 1982.
79. **Solal-Céligny PH, Laviolette M, Hébert J, Cormier Y:** Imune reactions in the lung of assymptomatic dairy farmers. *Am Rev Respir Dis* 126: 964-967, 1982.
80. **Moore VL, Pederson GM, Hauser WC, Fink JN:** A study of lung lavage materials in patient with hypersensitivity pneumonitis in vitro response to mitogen and antigen in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immnunol* 65: 365-370, 1980.
81. **Cormier Y, Bélanger J, Beaudoin J, Laviolette M, Beaudoin R, Herbert J:** Abnormal bronchoalveolar lavage in assymptomatic dairy farmers: study of lymphoctes. *Am Rev Respir Dis* 130.: 1046-1049, 1980.
82. **Leblanc P, Belanger J, Laviolette M, Cormier Y:** Relationship among antigen contact, alveolitis, and clinical status in farmer's lung disease. *Arch Inter Med* 146: 153, 1986.
83. **Trentin L, Marcer G, Chilosi M et al:** Longitudinal study of alveolitis in hypersensitivity pneumonitis patients. An Immunologic evaluation. *J Allergy Clin Immunol* 82 (4): 577-585, 1988.
84. **Cormier Y, Bélanger HJ, Laviolette M:** Prognostic significance of bronchoalveolar lymphocytosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 135: 692-695, 1987.
85. **Kyosel Soda, Masayuki A et al:** C1q and C3 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 93: 76-80, 1988.
86. **Moore VL, Fink JN, Barboriak JJ, Ruff LL, Schlueter DP:** Immunologic events in pigeon breeder's disease. *J Allergy Clin Immnunol* 53: 319-328, 1974.
87. **Robertson J, Caldwell JR, Castle JR, Waldman RH:** Evidence for the presence of components of the alternative (properdin) pathway of complement activation in respiration secretions. *J Immunol* 117: 900-903, 1976.
88. **Soda K, Ando M, Shimazu K, Sakata T, Yoshida K, Araki S:** Different classes of antibody activities to trichosporon cutaneum antigen in summer-type hypersensitivity pneumonitis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am Rev Respir Dis* 133: 83-87, 1986.
89. **Ando M, Yoshida K, Soda K, Araki S:** Specific bronchoaleolar lavage. IgA antibody in patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis induced by trichosporon cutaneum. *Am Rev Respir Dis* 134: 177-79, 1986.
90. **Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD:** Legionnaires disease: Report of 65 nosoconially acquired cases and review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 59: 188-205, 1980.
91. **Cooper JA, White DA, Matthay RA:** State of art: Drug - induced pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 133: 321-340, 488-505, 1986.
92. **Evans RB,. Ellenschn DB, Fawaz-Estuep F:** Gold-lung recent development in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 16: 196-205, 1987.
93. **Maycok RI, Bertrand P, Morrison CE et al:** Manifestations of sarcoidosis: Analysis of 145 patients with a review of nine series selected from the literature. *An J Med* 33: 67-69, 1963.
94. **Thrasher DR, Briggs DD:** Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 3: 537-563, 1982.
95. **Lewis MI, Horak DA:** Airflow obstruction in sarcoidosis. *Chest* 92: 582-583, 1984.

96. **Fauci AS, Haynes BF, Katz P et al:** Wegener's granulomatosis: perspective clinical an therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Inter Med* 98: 76-85, 1983.
97. **Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD et al:** Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia. Clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* (Baltimore) 63: 65-65-91, 1984.
98. **Leavitt RY, Fauci AS:** State of art: Pulmonary vasculitis. *Am Rev Respir Dis* 134. 149-166, 1986.
99. **Hunninghak GN, Fauci AS:** State of art: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 119: 475-503, 1079.
100. **King TE, Dull TL:** Connective tissue disease. In Schwarz MI (ed): Intersticial Lung Disease, Toronto. BC Decker, 1988.
101. **Epler GR, Colby TV, McLoud NL, Wright JL:** Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *N Engl J Med* 321: 152-158, 1985.
102. **Guerry-Force ML, Muller NL, Wright JL:** Comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual intersticial pneumonia and small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 135: 705-712, 1987.
103. **Muller NL, Guerry-Force ML, Staples CA et al:** Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and usual intersticial pneumonia. Clinical functional and radiologic findings. *Radiology* 162: 151-156, 1987.
104. **Herbert FA, Orfard R:** Pulmonary hemorrage and edema due to inhalation of resins containing trimellitic anhydride. *Chest* 76: 546--551, 1979.
105. **Leblanc P, Bélanger J, Laviollete M, Cormier Y:** Farmer's lung disease: relationship between continued exposure alveolitis and clinical status. *Arch Intern Med* 146: 153-157, 1986.
106. **Barbee RA, Callies Q, Dickie HA, Rankin J:** The long term prognosis in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis* 97: 223-231, 1968.
107. **Brau SR, do Pico GA, Tsiatis A et al:** Farmer's lung disease long-term clinical and physiologic outcome. *Am Rev Respir Dis* 119: 185--191, 1979.
108. **Cormier Y, Bélanger J:** Long term physiological outcome after acute farmer's lung disease. *Chest* 87: 796-800, 1985.
109. **Selman M, Chapela R, Téran L, Hernandez C, Salas J, Barquin N et al:** Alveolitis alérgica extrínseca: retrospectiva y perspectiva. *Arch Bronchopneumol* (Spain) 21: 118-123, 1985.
110. **Selman M, Montanã M, Ramos C, Capela R, Gonzalez G, Vadillo F:** Lung collagen metabolism and the clinical course of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 94 (2): 347-353, 1988.
111. **Laurent GJ, McAnulty RJ:** Protein metabolism during bleomycin induced pulmorary fibrosis in rabbits: in vivo evidence for collagen acumulation because of increase synthesis and decreased degradation of newly synthetised collagen. *Am Rev Respir Dis* 128: 82-88, 1983.
112. **Kehrer JP, Witshi HP:** In vivo collagen accumulation in an experimental model of pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res* 1: 259-270, 1980.
113. **Anttinen H, Terho ED, Jarvensim PM, Savolainen ER:** Elevated serum galactosylhydroxyllysyl glucosylytransferase, a collagen synthesis marker, in fibrosing lung disease. *Clin Chim Acta* 3: 3-8, 1985.
114. **Selman M, Montaña M, Ramos C, Chapela R:** Concentration, biosynthesis and degradation of collagen in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 41: 335-359, 1986.
115. **Selman M:** Pulmonary fibrosis: human and experimental disease. In Rojkind M ed. Focus on Connective Tissue in Health and Disease. Vol. I Boca Raton, Florida: CRS Press Inc.
116. **Gadek JE, Kelman JA, Fell G, Weinberger SF, Horwitz AL, Reynolds HY et al:** Collagenase in the lower respiratory tract of patients with idiopathic pulmonary fibrosis *N Engl J Med* 301: 737-742, 1979.
117. **Weiland JE, Garcia JGN, Davis WB, Gadek JE:** Neutrophil collagenase in rheumatoid intersticial lung disease. J Appl Physiol 62: 628-633, 1987.
118. **Kovacs EJ:** Fibrogenic cytokines: the role of Imune mediators in the development of scar tissue. *Immunology Today* 12 (1): 17-23, 1991.

Angioedema Hereditário e Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto. Um caso clínico

J. TORRES DA COSTA *, J.P. MOREIRA DA SILVA *, L. CUNHA **, M. GRAÇA CASTEL-BRANCO ***, MARIANELA VAZ **** - *Porto - Portugal*

RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico de associação de um Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto com Angioedema por deficiência do inibidor de C1s e discutem as alterações do complemento encontradas.

PALAVRAS CHAVE: Sindrome de Dificuldade Respiratória do Adulto, Angioedema, Complemento.

SUMMARY

HEREDITARY ANGIOEDEMA AND ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. A CASE REPORT

The authors related a case report of association of Hereditary Angioedema and Adult Respiratory Distress Syndrome. They discuss the variation of complement fractions at the light of these acossiation.

KEY WORDS: Adult Distress Syndrome, Angioedema, Complement.

INTRODUÇÃO

O sindrome de dificuldade do adulto (SDRA) é uma causa de insuficiência respiratória aguda, caracterizada por edema pulmonar não cardiogénico. [1]

As entidades clínicas mais referidas que podem cursar com SDRA são as doenças metabólicas, infecciosas e os traumatismos. [2]

O Angioedema Hereditário (A.H.) é uma doença autossómica dominante e rara, em que a deficiente síntese do inibidor de C1 esterase (C1 inib.) tem no edema da glote uma das suas manifestações mais grave. [3]

O edema da glote, tal como outras causas de obstrução das vias aéreas superiores pode originar SDRA. [4, 5]

Os autores apresentam um caso de um doente com Angioedema Hereditário e edema da glote complicado por SDRA.

CASO CLÍNICO

LAPPS de 19 anos, sexo masculino, é internado no H.S.J. por insuficiência respiratória aguda.

Segundo informação de familiares, referia nos últimos anos vários episódios de angioedema, sem

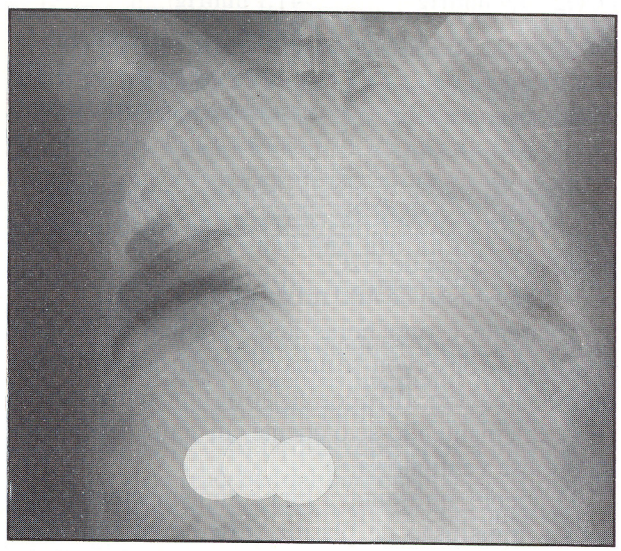


FIG. 1a - *Rx do torax de entrada*

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
** Interna Complementar de Imunoalergologia
*** Assistente Hospitalar Graduada em Chefe de Serviço
**** Chefe de Serviço e Directora da Unidade de Imunoalergologia

Unidade de Imunoalergologia do Hospital S. João

urticária, frequentemente acompanhados de cólicas abdominais, podendo estes ser desencadeados traumatismos físicos doenças infecciosas, situações de stress e ingestão de alguns alimentos (maçãs e laranjas).

Três dias antes do internamento, fez uma toma única de um beta-lactâmico oral por faringite, não tendo ingerido antipiréticos ou anti-inflamatórios.

Vinte e quatro horas depois inicia angioedema da face associado a cólicas abdominais. Ás quarenta e oito horas recorre por dificuldade respiratória ao S.U. do hospital da área onde foi traqueostomizado.

Na admissão o doente apresentava-se em coma, cianosado, apirético, com pulso rítmico, regular e amplo, de 118 ppm e T.A. de 130-80 mmHg. Apresentava uma F.R. de 48 ciclos por minuto com aumento do trabalho respiratório. No exame do tórax observava-se uma diminuição dos sons pulmonares com crepitações bilaterais sendo o restante exame físico normal.

O Rx do torax (Fig.1a) mostrava infiltrados pulmonares bilaterais difusos e heterogénios poupando as bases, sem linhas B de kerley e sem alargamento do mediastino. As gasimetrias revelaram uma hipoxemia com um Fi02 de 60% (Fig. 2a e 2b). Nos restantes exames analíticos assinala-se uma leucocitose de 13000 L com 88% de neutrófilos, sendo a restante bioquimica (excepção para o estudo do complemento) normal.

15.08 (Admissão)	15.08 (Fi O2 = 60%)
Ph 7,345	7,381
HCO3 - 23,9 meq	23,9 meq
PO2 48,9 mmHg	48,1 mmHg
PCO2 39,9 mmHg	41,1 mmHg
Sat 81%	82,1%

FIG. 2a - *Gasimetria de entrada*

FIG. 2 b - *Gasimetria após FiO2 a 60%*

Tomaram-se as seguintes atitudes terapêuticas:

– Ventilação assistida com pressão pós-expiratória positiva de 8 cm de H2O.

– Transfusão de 400 ml de plasma fresco.

Quarenta e oito horas após o início do suporte ventilatório observou-se uma regressão dos infiltrados pulmonares (Fig. 1b) e correcção da hipoxemia arterial (Fig. 2c), mantendo-se o doente em coma dependente da prótese ventilatória.

O doente apresentava hipocomplementémia 12 h após a transfusão de plasma fresco com actividade hemolítica total (CH100) de 28 U.H. (> 70 U.H.), fracção C4 de 6 mg/dl (20 a 50 mg/dl) e C1 Inib. de 13,4

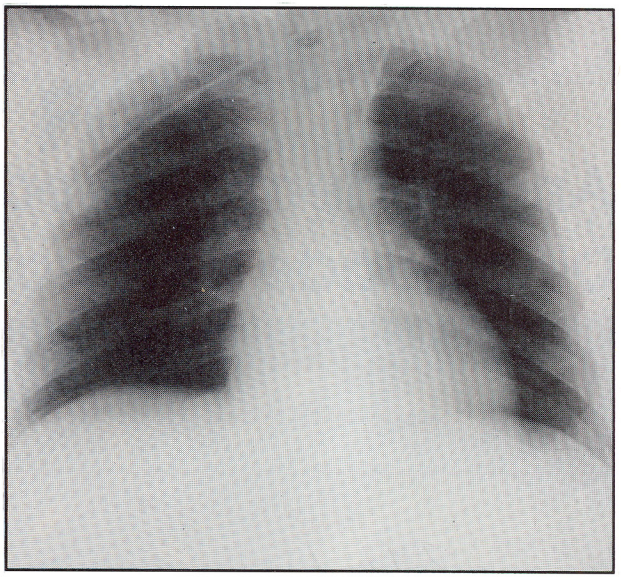


FIG. 1b - *Rx torax 48 horas após PEEP*

21.8 (PeeP)
7,495
28,7 meq
84,1 mmHg
37,4 mmHg
96,2%

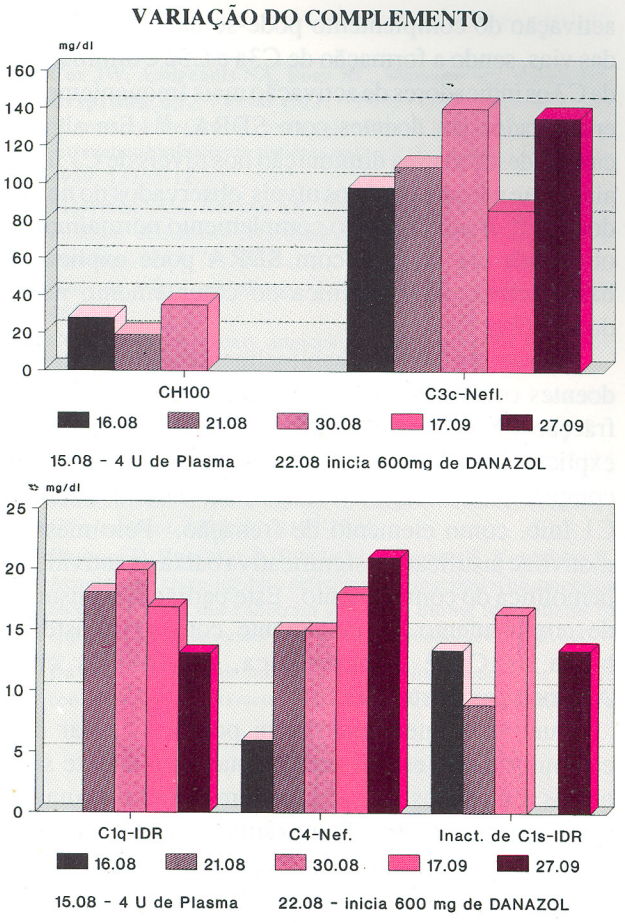
FIG. 2 c - *Gasimetria após PEEP*

mg/dl (15 a 33 mg/dl). As fracções C1q e C3 apresentavam valores normais. Três dias após mantinha níveis de complemento idênticos, mas com C1 inib. de 8,9 mg/dl (Fig. 3).

Estes valores do complemento e suas fracções permitiram confirmar o diagnóstico de A.H. com deficiência de C1 Inib., tendo o doente iniciado tratamento com Danazol 200 mg e Ac. Tranexâmico 500 mg em cada 8 horas.

Desde a admissão o doente não manifestou outro episódio de angioedema ou edema da glote. Com a melhoria das condições ventilatórias o doente recuperou progressivamente o estado de consciência, mas sempre que iniciava ventilação espontânea, observava-se uma descida da PaO2 de 15 mmHg a qual era acompanhada de crises convulsivas.

Realizou TAC cerebral que mostrou discreta atrofia cortico-subcortical, sem edema cerebral. O EEG mostrou alterações compatíveis com lesão cortical. Iniciou Carbamazepina 400 mg cada 12 horas, tendo-se conseguido ventilação espontânea 3 dias depois (45 dias após o internamento).



Durante o período em que teve prótese ventilatória observou-se uma atlectasia por retenção de secreções resolvida por fibroscopia, não tendo havido outras complicações.

DISCUSSÃO

O SDRA é uma causa de insuficiência respiratória aguda, caracterizada por edema do interstício pulmonar, colapso alveolar e das pequenas vias aéreas, hipoxemia persistente e alterações da ventilação - perfusão. O seu diagnóstico exige algùns critérios (exclusão de doença prévia cardiaca ou pulmonar; quadro de instalação súbito; aumento do trabalho respiratório; e PaO2 inferior a 50 mmHg com FiO2 de 60%). [6,7]

Com um prognóstico variável dependendo muito do factor desencadeante, o SDRA apresenta uma mortalidade muito elevada (50% a 90%) se houver falência de outros orgãos. [8]

O SDRA é a apresentação comum de várias entidades nosológicas, encontrando-se preferencialmente relacionado com sepsis, politraumatizados e grandes queimados. Menos frequentemente tem sido referido como complicação da obstrução das vias aéreas superiores (laringoespasmo, epiglotites, corpos estranhos endobrônquicos e o angioedema). [4,9]

Pensa-se que a obstrução das vias aéreas superiores possa levar à acumulação de fluído no espaço extracapilar pelo aumento da pressão negativa intrapleural transmitida ao interstício pulmonar. [4] Se por esta diferença de pressões se pode instalar o quadro inicial, são desconhecidos quais os mecanismos secundários que levam à libertação de mediadores da inflamação e quimiotaxia de células efectoras duma posterior lesão endotelial e alveolar.

No doente apresentado, a obstrução das vias aéreas superiores causada pelo edema da glote relaciona-se com a instalação de SDRA. A causa mecânica não será a única responsável pelo SDRA, já que a rápida desobstrução das vias aéreas superiores deveria fazer regredir as eventuais lesões pulmonares. É legítimo pensar-se que outros factores tenham favorecido a evolução do síndrome e assim justificado as 72 horas de ventilação assistida com PEEP para correcção da hipoxemia e a dependência do ventilador durante 45 dias. [4]

A maioria dos doentes com angioedema relaciona frequentemente os episódios de angioedema com ingestão de fármacos, ou alimentos. Por este motivo não se estranha que tanto o doente quantos os seus familiares relacionassem os episódios de angioedema com a ingestão de Beta-lactâmicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e alimentos (maçãs e laranjas). No entanto o diagnóstico de alergia a fármacos ou alimentos só pode ser confirmado com provas de provocação e testes cutâneos, mesmo com uma história muito sugestiva. Casos há, em que durante muitos anos os doentes tem como diagnóstico uma alergia a fármacos ou alimentos e em dada altura é lhes determinada uma diminuição de C1 Inib. [10]

No episódio actual não há história de ingestão de AINE ou de alimentos que pudessem desencadear angioedema. Mesmo que tivesse ocorrido essa ingestão, o quadro mais habitual seria o da associação de urticária com choque anafilático e edema da glote.

É possível a associação de SDRA e alergia aos AINE, já que se pensa que em ambos os casos possa estar alterado o metabolismo das prostaglandinas. [2,9,11,12]

Na alergia aos beta-lactâmicos implicados neste caso, estão descritas reacções imediatas (minutos ou horas após a ingestão), semi-tardias (24 a 48 horas após a ingestão) e reacções tardias (dias após a ingestão).

Em geral, as reacções que surgem mais próximas da ingestão, são as reacções mais graves com anafilaxia e edema da glote, enquanto que as reacções mais tardias fazem-se acompanhar de broncoespasmo e urticária. [13]

No doente apresentado, as 72 horas decorridas entre a ingestão do beta-lactâmico e o aparecimento dos primeiros sintomas, seriam sugestivas de uma reacção tardia. Ainda que por várias vezes ocorrido ingestão do beta-lactâmico oral sem sintomas, a ausência de urticária e broncoespasmo que caracterizam as reacções tardias e semi-tardias, não sugere a responsabilização deste fármaco no presente quadro.

Os episódios anteriores de angioedema eram acompanhados de cólicas abdominais e despertados por estimulos infecciosos e físicos o que nos levou a pensar na deficiência de C1 Inib. apesar da ausência de história familiar. O doseamento do complemento e suas fracções veio a confirmar este diagnóstico.

As formas adquiridas de deficiência de C1 Inib. estão relacionadas com crioglobulinemias, adenocarcinomas e ou doenças linfoproliferativas. [14] A sua fisiopatologia baseia-se na existência de uma paraproteina inactivadora do C1 Inib., ou activadora do complemento, levando ao consumo do C1 Inib. [15,16] As formas adquiridas apresentam ainda uma diminuição da fracção C1q, o que no nosso doente não se verificou. [15,17]

As formas hereditárias são doenças autossómicas dominantes ligadas ao cromossima 11 e que se traduzem na diminuição da síntese do C1 Inib. pelos hepatócitos, células mononucleadas a fibroblastos. [18] A sua apresentação pode ser muito diversa dada a grande heterogeneidade das alterações genéticas possíveis. Esta heterogeneidade pode ir desde o doente com clínica e diminuição de C4 e C1 Inib., aos indivíduos assintomáticos e portadores. Em alguns casos foi descrito uma variante da deficiência em que há a síntese de uma proteina antigenicamente doseável, mas funcionalmente anormal. [17,19-21] Mais raramente tem sido descritas mutações espontâneas. [12,17,20]

O C1 Inib. influência vários sistemas de activação por contacto, de que são exemplo a via das cininas, o sistema fibrinolítico e a cascata da coagulação. A activação do complemento pode em caso de deficiência de inibidores (C1 Inib.) levar ao consumo de outros inibidores deste sistema. [22,23]

A desregulação destes sistemas (cininas e complemento) pode explicar em parte o SDRA. Se a obstrução das vias aéreas pode justificar por meios mecânicos a instalação do SDRA, a activação do complemento e das cininas pode levar à formação de peptídeos (C3a, C5a e cininas) vasodilatadores e quimiotáticos para células inflamatórias.

Em doentes com SDRA, tem-se observado activação do complemento [5,24] com fomação de C5a no pulmão profundo e aumento do número de neutrófilos. [5,24] Esta activação do complemento pode-se dar por qualquer das vias, sendo a formação de C3a e C5a e diminuição de C3 os indicadores de activação mais frequentemente encontrados em doentes com SDRA. [24] Em alguns casos é descrito uma diminuição nos níveis de C1 Inib. ainda que não atingindo os níveis observados no nosso doente. [24] A activação do complemento normalmente observada em doentes com SDRA pode explicar a baixa actividade hemolítica do complemento neste doente (Fig. 3).

Ao contrário do que habitualmente se descreve em doentes com SDRA não encontramos diminuição da fracção C3 do complemento. Este achado pode-se explicar pelo facto de neste doente a activação do complemento ser pela via clássica dada a falta de C1 Inib. como elemento de frenação. Pelo mesmo motivo se justificaria a significativa baixa da actividade hemolítica do complemento. Este padrão de consumo de complemento conjuntamente com a persistente baixa de C4 é característica, de doentes com Angioedema Hereditário.

Durante o internamento foi possível apesar dos estímulos a que esteve sujeito, manter o doente sem novos episódios de angioedema, com Danazol (600 mg/dia) e Ac. Tranexâmico (1500 mg/dia). Este tratamento profilático é apontado com o eficaz em doentes com Angioedema Hereditário. [25]

Em conclusão e apesar de não termos encontrado nenhum caso na literatura médica indexada de associação de A.H. com SDRA, pode este último ser incluído na lista de complicações do Angioedema Hereditário com edema da glote.

BIBLIOGRAFIA

1. **Rinaldo JE, Christman JW.** Mechanisms and mediators of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Cin Chest Med. 1990;* 11: 621-32.
2. **Villar J, Slutsky AS.** The incidence of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Ann Rev Respir Dis. 1989;* 140: 824-6.
3. **Colten HR.** Hereditary Angioneurotic Edema. 1887 to 1987. *N Engl J Med. 1987;* 317: 43-4.
4. **Timby J, Reed C, Zeilender S, Glauser F.** Mechanical causes of pulmonary edema. *Chest. 1990;* 98: 973-9.
5. **Robbins AR, Russ Wd, Rasmussen JK, Clayton MM.** Activation of the complemente system in the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Ann Rev Respir Dis. 1987;* 135: 651-8.
6. **Balk R.** The Adult Respiratory Distress Syndrome. *Med Clin of North America. 1983;* 76.3: 685-700.
7. **Campbell GS.** Adult Respiratory Distress Syndrome. *Ann J Surgery. 1991;* 161: 239-42.
8. **Thiel M.** Pathophysiologic and therapeutic aspects of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Anasthesiol Intensived. 1991;* 26: 3-11.
9. **Petty UL.** Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Disease-a-month January 1990.

10. **Valentine MD,** Lichtenstien LM. Anaphylaxis. *JAMA. 1987;* 27: 2882-90.

11. **Cox JW, Andreadis NA, Bone RC, Maunder RJ, Pullen RH, Ursprung JJ, Vassar MJ.** Pulmonary extraction and pharmacokinetics of prostaglandine E1 during continuos intravenous infusion in patients with ARDS. *Ann Rev Respir Dis. 1989;* 137: 5-12.

12. **Morrison RCA, Rabson AR.** The late onset form of C1 esterase-inhibitor deficiendy presenting as food allergy. *J Allergy Clin Immunol. 1987;* 79: 336-9.

13. **Gorevic PD.** Drug allergy, *Ed Churchill Livingstone. 1985;* 480-93.

14. **Cicardi M.** Hereditary angioedema: an aprasial of 104 cases. *American Journal of the Medical Sciencies. 1982;* 284: 2-9.

15. **Alsenz J, Bork K, Loos M.** Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. *N Engl J Med. 1987;* 316: 1360-6.

16. **Malbran A, Hammer Ch, FRank MM, Fries LF.** Acquired angioedema: observations on the mechanism of action of autoantibodies directed against C1 esterase inhibitor. *J. Allergy Clin Immunol. 1988; 81:* 1189-1204.

17. **Heutges F, Humbert R, Dicato M, Hemmer R, Kuntzider H.** Acquired esterase-inhibito deficiency: case repost with emphasis on complement and kallikrain activation during two patterns of clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol. 1986;* 78: 860-7.

18. **Davies AE.** Human inhibitor of the first component of the complement C1: Characterization of DNA clones and localization of the chromossoma 11. *Proceedings of the Natural Academy of Science USA. 1986;* 86: 3161-5.

19. **Cicardi M, Frangi D.** Genetic and acquired C1-inhibitor defeciency. *Clinical Immunology and Allergy. 1988;* 2: 405-16.

20. **Gelfand JA.** Acquired C1 esterase inhibitor defeciency and angioedema. *A review Medicine. 1979;* 58: 321-8.

21. **Stopp-Lyonnet D, Tost M, Laurent J, Sobel A, Lagrue G, Meot.** Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med. 1987;* 317: 1-6.

22. **Czarnetzki BM.** Urticaria. *Springer-Verlag ed. 1986;* 51-2.

23. **Torres da Costa J, Delgado L, Correia O, Martine T, Rodrigues J, Azevedo M, Torrinha JAF.** Contact system inhibitors in angioedema. *Proceedings of the Annual Meeting of European Academy of Allergy and Clinical Immunology Zurich. 1991.*

24. **Zilow G, Sturn JA, Kirschfink M.** Complement activation and the prognostic value of C3a in patients at risk of Adult Respiratory Distress Syndrome. *Clin Exp Immunol. 1990;* 79: 151-7.

25. **Czarnetzki BM.** Urticaria. *Springer-Verlag ed 1986;* 50-1.

Correspondência:

JOSÉ TORRES DA COSTA
Unidade de Imunoalergologia
Serviço de Medicina IV - Hospital de S. João
4200 PORTO