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

EDITORIAL

Com a publicação do n.º 4 da Revista Portuguesa de Imunoalergologia encerra-se o seu 1.º volume e também um período de experiência muito rico para todos os que se viram envolvidos neste projecto. Fomos tentando ao longo deste tempo que cada número tivesse melhor qualidade gráfica que o anterior e neste aspecto pensamos estar no caminho para atingir a "perfeição".

A periodicidade da publicação não tem sido cumprida. Para além de outras e importantes razões, a limitada disponibilidade de quem prepara a revista, página a página, para execução gráfica, tem sido um factor de atraso. A reunião dos artigos para publicação faz-se também com dificuldade, o seu envio exige persistentes solicitações. Os membros do Conselho Científico vão cumprindo com as suas funções de revisão e crítica, mas nem sempre atempadamente.

No que diz respeito à qualidade científica somos todos responsáveis para o melhor e para o pior.

A eleição dos novos Corpos Sociais da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica ocorrida em Janeiro de 1993, obriga à revisão da ficha técnica da Revista. A experiência adquirida sugere algumas alterações no sentido de tornar mais eficaz e rápida a acção das diferentes estruturas que a compõem. A nova Direcção para o triénio 1993 - 1995 já abordou esta questão e das decisões tomadas se dá conta na Secção do Noticiário.

É intenção da actual equipa responsável pela sua edição sujeitar os quatros números publicados á apreciação das instituições competentes com a finalidade de conseguir a sua indexação. Ao que sabemos as normas de aceitação são de grande exigência mas é altura de sujeitarmos o nosso trabalho à crítica externa, seja qual fôr o seu sentido, pois contribuirá seguramente para melhorarmos.

O ano de 1992 foi marcado por dois factos importantes que merecem a nossa reflexão, a publicação do "International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma" e do relatório da WHO / IUIS / IAACI, "Guidelines for organization, training and certification" em Imunologia Clínica.

Na década de 80 assistiu-se em Portugal à formalização da especialidade de Imunoalergologia e ao iniciar da formação de novos especialistas. Assistiu-se também a iniciativas de reciclagem e pós graduação junto de internistas e clínicos gerais, visando transmitir conhecimentos actualizados e obter uma cadeia de colaboração, fundamental a uma assistência de qualidade particularmente no campo da Asma. Nos anos 90 e com a publicação do referido projecto para o diagnóstico e tratamento da Asma, a necessidade de partilhar com a comunidade alguns desses conhecimentos, fez surgir iniciativas interessantes, uma das quais se concretizou com a realização do I Curso de Férias para Crianças Asmáticas organizado pela Unidade de Imunoalergologia do Hospital D. Estefânia e que é assunto de um dos artigos publicados neste número.

A última Direcção da S.P.A.I.C., nesta linha de pensamento, iniciou algumas diligências para a formação de uma Associação de Doentes Asmáticos que se pretendia apoiada e incentivada por especialistas na matéria. Motivos vários

atrasaram o desenvolvimento desta ideia que a nova Direcção volta a assumir ao incluí-la nas linhas programáticas que apoiaram a sua candidatura. A criação da "European Federation for Allergic Patients" (E.F.A.P.), que a nível europeu integra já algumas associações deste tipo, vem ao encontro dos propósitos da Sociedade e em alguns centros do país dão-se os primeiros passos para a sua concretização. A Sociedade terá um representante em Roterdão com o estatuto de observador, acompanhando os trabalhos da reunião daquele organismo.

O 2.º ponto de reflexão diz respeito ao relatório conjunto da WHO/ IUIS / / IAACI. Em Janeiro de 1992 reuniram-se em Genebra representantes daquelas três instituições, com a finalidade de definir o âmbito da Imunologia Clínica, bem como a sua relação com a Alergologia e outras especialidades médicas. Foi elaborado um relatório, publicado no ACI News de Janeiro de 1993 que pretende ser uma base de pensamento e não um documento acabado. A sua leitura sugere-nos algumas considerações.

Tradicionalmente, o desenvolvimento da Alergologia e da Imunologia Clínica fez-se no seio de Serviços de Medicina Interna e de Pediatria que sempre receberam nas suas consultas e enfermarias, um grande número de doentes com patologia em que o desequilíbrio imunológico se assume como factor etiopatogénico mais importante. A expressão deste desequilíbrio pode ocorrer num determinado orgão (pulmão, tiróide, pele, aparelho digestivo, etc.) ou afectar o organismo de um modo mais geral, como acontece com as doenças auto-imunes.

Permitindo-nos uma caricatura, poderíamos então classificar os especialistas que se dedicam a estas doenças, tal como se faz com as doenças auto-imunes, em específicos de orgão e não específicos de orgão.

Serve isto para dizer que diferentes especialidades médicas enfrentam na sua prática clínica, problemas de natureza imunológica que exigem diagnóstico preciso e por vezes manipulações imunológicas como parte importante da sua terapêutica.

Estas doenças, entendidas como processos resultantes de mecanismos imunológicos desequilibrados, afectam em conjunto 10 a 20% da população e acredita-se que este número está a aumentar. As doenças alérgicas constituem uma proporção significativamente elevada deste valor e os avanços biotecnológicos com o seu impacto no diagnóstico e tratamento, justificam o peso que têm na área da Imunologia Clínica. A Asma, "puzzle" ainda não completamente resolvido, tem intrigado e fascinado ao longo de décadas os alergologistas que fizeram dela o centro das suas atenções. O acompanhamento dos progressos científicos gerais da Imunologia Básica, que constituem parte importante da formação em Imunoalergologia, tem permitido a estes especialistas dominarem também outras manifestações de doença, específica ou não de orgão.

Não é nada difícil definir Imunologia Clínica nem enumerar as doenças que caem no seu âmbito. Mais antigo é o conceito de Medicina Interna e ainda hoje os seus especialistas lutam pela sua dignificação, recusando os acidentes vasculares cerebrais, a cirrose hepática e a insuficiência respiratória crónica, como a sua única patologia de base.

Difícil será sempre materializar em termos de espaço e de recursos humanos, um serviço de Imunologia Clínica, por estas e outras razões menos claras.

M. GRAÇA CASTEL-BRANCO

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

Estudo da Influência dos Factores Meteorológicos nas Agudizações de Asma Brônquica e Bronquite Crónica

T. ALMODOVAR*, J. MOTA ANDRÉ*, C. BÁRBARA*, L. FERREIRA*, T. FALCÃO*, M.J. MARQUES GOMES**, R. ÁVILA*** - *Lisboa - Portugal*

RESUMO

"Os aa. estudaram a relação entre as admissões ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Pulido Valente por crise de broncospasmo em doentes com asma brônquica ou bronquite crónica obstrutiva e as condições meteorológicas e a poluição atmosférica ao longo do ano de 1989. Para cada dia foram registados o número de recorrências, com indicação do diagnóstico, idade e sexo e as seguintes variáveis ambientais: temperatura, pluviosidade, humidade, nebulosidade, frequência de vento, pressão atmosférica e os níveis de $S0_2$ e NO_2.

Estudámos 1727 recorrências no total, sendo 1312 (76%) por asma e 415 (24%) por bronquite. A idade média foi de 42 anos, sendo a média etária superior nos bronquíticos - 56 anos - e inferior nos asmáticos - 38 anos. No geral 51% de doentes eram do sexo masculino e 49% do feminino, havendo, no entanto, no grupo de asmáticos um predomínio de mulheres (59%), e de homens (85%) nos bronquíticos. Encontrámos um pico de recorrências entre Abril e Maio e outro entre Outubro e Dezembro, nos doentes asmáticos, com significado estatístico ($p < 0,05$). Não se encontrou correlação significativa entre as recorrências ao SU e qualquer dos parâmetros meteorológicos ou de poluição estudados. A temperatura, humidade, pluviosidade e nebulosidade influenciaram o perfil das recorrências, embora sem atingir valores estatisticamente significativos.

PALAVRAS-CHAVE: Asma, bronquite, poluição, meteorologia, recorrências à urgência.

SUMMARY

The authors investigated the relationship between asthma and bronchitis admissions in the Emergency Department of Hospital Pulido Valente and biometeorological factors during 1989. In each day number of admissions, diagnosis. ages and sexes were recorded, together with temperature, rainfall, humidity, nebulosity, wind, barometric pressure and mean daily values for SO_2 and NO_2.

Of 1727 visits 1312 (76%) were for asthma and 415 (24%) for bronchitis. Mean age was 42 years being greater in bronchitis - 56 years - than in asthma - 38 years. These were 51% men and 49% females, however these were more women in asthmatics (59%) and more men in bronchitis (85%). A peak in asthma attendances was noted in April-May and another in October-December. No strong relationship was found with any precipitant factor studied. A positive association was found with temperature, rainfall, humidity and nebulosity, but no statistically significant relationship was found.

KEY-WORDS: Asthma, bronchitis, air-pollution--adverse-effects, weather, emergence-attendances.

INTRODUÇÃO

É frequente os doentes com doenças obstrutivas das vias aéras (asma brônquica e bronquite crónica obstrutiva) relacionarem alguns dos seus episódios de broncospasmo ou agravamento de sintomatologia com variações climatéricas ou época do ano.

Com a industrialização tem sido realçada em vários países, nomeadamente na Grã-Bretanha a partir dos anos 40, a influência negativa da poluição atmosférica nas doenças respiratórias em geral e na asma brônquica e bronquite crónica em particular. [1, 2, 3] Estudos efectuados neste sentido levaram à estipulação dos

* Graduado em Assistente Hospitalar de Pneumologia.
** Assistente Hospitalar de Pneumologia Graduado em Chefe de Serviço.
*** Director do Hospital de Pulido Valente.
Departamento de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente, Lisboa.

valores máximos admissíveis de poluentes no ar (Dióxido de Enxofre - SO_2, Dióxido de Azoto - NO_3, Ozono - O_3) acima dos quais existem efeitos nocivos para a saúde. [1]

A maioria dos estudos epidemiológicos existentes abordam os efeitos da poluição crónica sobre o aparelho respiratório. Muitos foram efectuados em crianças, tendo-se constatado que os sintomas respiratórios são mais frequentes naquelas que vivem em ambientes poluídos. [1,4]

Alguns estudos abordaram, sobretudo em crianças, a correlação entre as variações climatéricas, os níveis de poluição atmosférica e a incidência das crises de asma brônquica. Não há no entanto unânimidade acerca da influência quer dos factores climatéricos, quer da poluição demonstrada pelos níveis de SO_2, NO_2, 0_3 e fumos negros na determinação da crises de asma brônquica. [5,6,7,8,9]

Considerando que, a existir influência das alterações meteorológicas na incidência de crises de broncospasmo esta se poderá reflectir no número de recorrências à Urgência procurámos averiguar a correlação entre os dados meteorológicos e de poluição atmosférica e as recorrências ao serviço de Urgência do Hospital de Pulido Valente de doentes com asma brônquica ou bronquite crónica. [6]

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo incide sobre o número de admissões (a que chamámos *recorrências*) de doentes no Serviço de Urgência do Hospital de Pulido Valente durante o ano de 1989, motivadas por crise de broncospasmo e agravamento sintomático, em doentes com asma brônquica ou bronquite crónica obstrutiva. Os limites de idade foram os 12 anos (determinado pela legislação vigente sobre atendimento nas Urgências de adultos) e os 65 anos.

Foi efectuado estudo retrospectivo tendo os parâmetros clínicos sido obtidos através da análise das folhas de recorrência à Urgência, preenchidas pelo pneumologista de serviço. Obtiveram-se dados sobre a data de admissão, idade, sexo e diagnóstico. Este foi o do médico que atendeu o doente quando expresso, ou obtido pela análise dos dados anamnésticos, quando não expresso.

As variáveis meteorológicas foram obtidas através da consulta do "Boletim Meteorológico Diário" tendo-se considerado os valores, obtidos às 12 horas diariamente, de: temperatura em °C, humidade em %, precipitação em mm H20, nebulosidade em °, frequência do vento em nós e pressão atmosférica em hPA. Os valores mensais foram obtidos através da média dos diários. [10]

A poluição atmosférica foi avaliada através dos níveis atmosféricos de Dióxido de Enxofre (SO_2) em $\mu g/m^3$ e de Dióxido de Azoto (NO_2) em $\mu g/m^3$ tal como efectuada por outros autores. [6,8] Os valores foram obtidos através da consulta do anuário publicado pelo "Gabinete de Qualidade de Ar na Área Metropolitana de Lisboa" e consideraram-se os valores da medição diária efectuada no centro de Lisboa. [11] Estes valores são colhidos diariamente sendo a colheita automática. A medição do SO_2 é feita através do método do Peróxido de Hidrogénio e do NO_2 por espectofotometria. [11]

As variáveis meteorológicas consideradas foram correlacionadas com o número de recorrências à Urgência diária e mensalmente. A análise estatística dos dados foi feita através da aplicação de métodos de estatística descritiva, o teste do $\chi 2$ e o t de student para o estudo da população. A correlação dos dados foi feita pelo método de correlação simples.

RESULTADOS

a) População

A população alvo compreende os habitantes da área da Grande Lisboa, visto o Hospital de Pulido Valente ser um hospital de referência pneumológica sem área de drenagem obrigatória. O Serviço de Urgência Pneumológica do Hospital recebe doentes de todo o país.

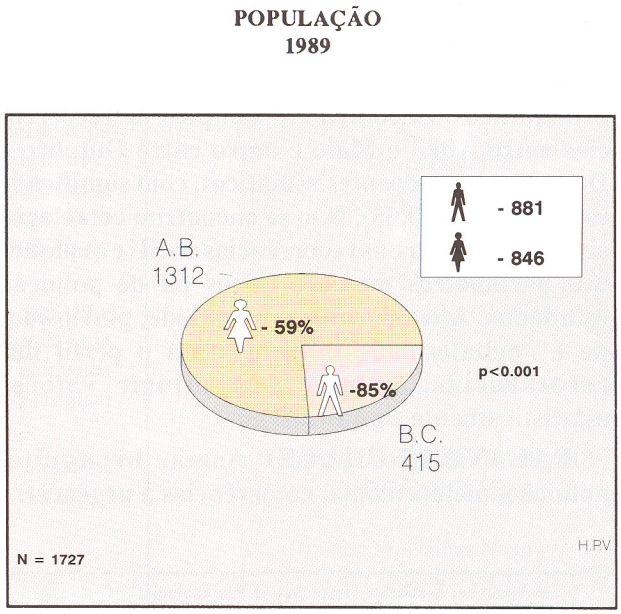


Figura 1

Registaram-se 1727 recorrências, sendo 1312 por asma brônquica (76%) e 415 por bronquite crónica (24%). Consideradas em conjunto verificamos um equilíbrio na distribuição entre os sexos (881 homens - 51% e 846 mulheres - 49%). No entanto ao avaliarmos separadamente as duas patologias verificamos uma diferença significativa na distribuição entre os sexos ($p < 0,001$) com um predomínio de doentes do sexo feminino no grupo dos asmáticos (59%) e do sexo masculino no grupo dos bronquíticos (85%) (Figura 1).

A idade média global foi de 42 anos, mas ao compararmos a média etária nos dois grupos de doentes verificamos que esta foi mais elevada no grupo dos bronquíticos ($x = 56$ anos) do que no grupo dos asmáticos ($x = 38$ anos); esta diferença revestiu-se igualmente de significado estatístico ($p < 0,001$). Esta diferença de idade é mais marcada abaixo dos 45 anos (Figura 2).

DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA

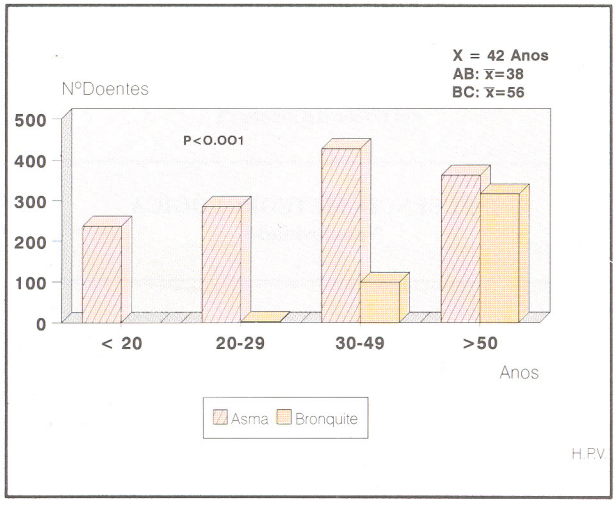


Figura 2

b) Recorrência à Urgência

O número de recorrências por dia variou entre uma e treze com uma média de 3 recorrências/dia.

A correlação do número de admissões por dia com as características meteorológicas desse dia encaradas separadamente demonstrou não haver qualquer relação entre o número de recorrências e os índices meteorológicos estudados ($c < 0,3$) quer em conjunto quer nos dois grupos (asmáticos e bronquíticos) separadamente.

A mesma análise feita em relação aos valores médios de NO_2 e SO_2 também não mostram correlação ($c < 0,3$) quer em conjunto quer no grupo dos asmáticos ou dos bronquíticos separadamente.

Ao analisarmos as recorrências mensalmente, através do número médio de doentes/dia, verificámos haver uma diferença entre as curvas da distribuição das recorrências em doentes com asma brônquica e da distribuição das recorrências em doentes com bronquite, a qual é estatisticamente significativa ($p < 0,05$), havendo um maior número de recorrências dos doentes asmáticos comparados com os bronquíticos (Figura 3).

Analisando os dois grupos separadamente verificamos que o grupo dos asmáticos tem dois picos de recorrência: nos meses de Abril/Maio e de Novembro/Dezembro, com diminuição significativa nos meses de Verão (Julho, Agosto e Setembro). As recorrências no grupo dos bronquíticos não apresentaram variações significativas ($p < 0,05$) ao longo do ano (Figura 3).

RECORRÊNCIAS - DISTRIBUIÇÃO MENSAL EM 1989

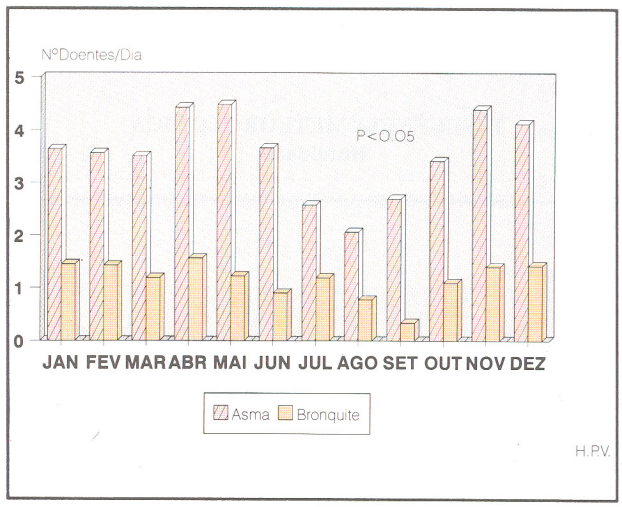


Figura 3

A correlação entre o número de recorrências à Urgência e os parâmetros meteorológicos estudados mostrou que: há relação entre a temperatura atmosférica e o número de recorrências ao serviço de Urgência em ambos os grupos de doentes. Os meses quentes correspondem a um menor número de recorrências (Figura 4) com valores ($c = 0,3$) que não são, no entanto, estatísticamente significativos.

INFLUÊNCIA METEOROLÓGICA
Temperatura

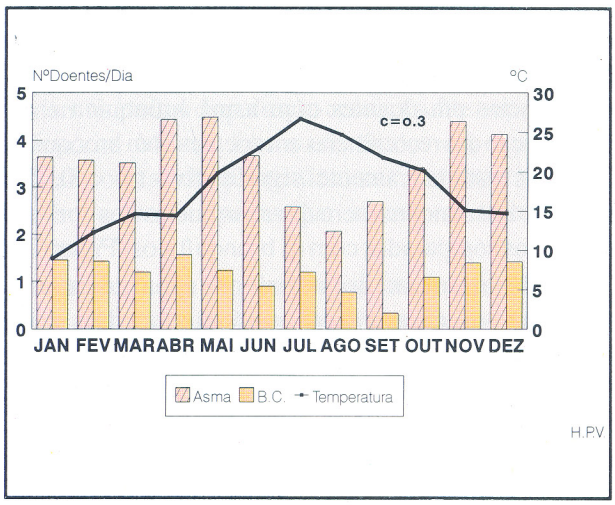


Figura 4

A humidade relacionou-se positivamente com o número de recorrências por asma brônquica, em especial nos meses de Outubro - Novembro - Dezembro (Figura 5), sem atingir valores com significado estatístico (c = 0,3).

INFLUÊNCIA METEOROLÓGICA
Humidade

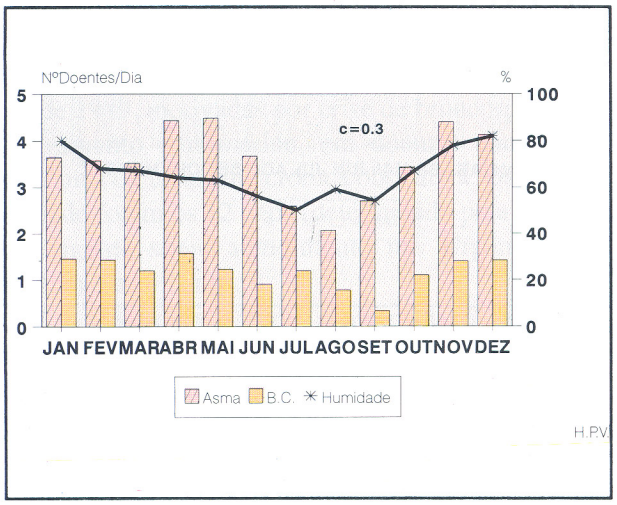


Figura 5

A pluviosidade (Figura 6) e a nebulosidade (Figura 7) relacionaram-se positivamente com o número de recorrências sem aprensentarem no entanto valor estatístico (c = 0,29 e c = 0,27 respectivamente), traduzindo-se por um maior número de vindas ao serviço de Urgência nos meses com maiores índices de pluviosidade e nebulosidade.

INFLUÊNCIA METEOROLÓGICA
Precipitação

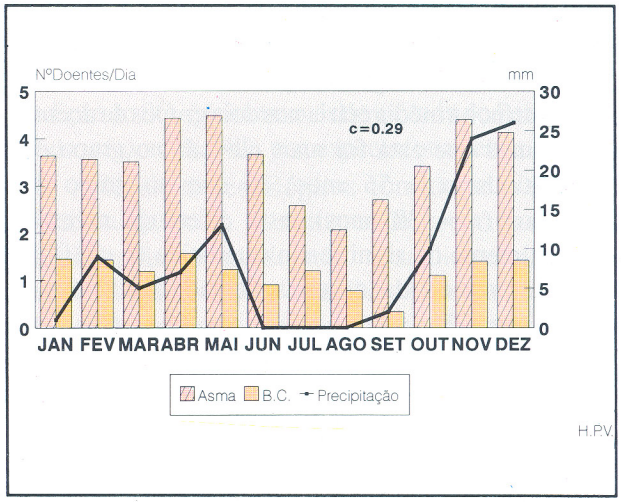


Figura 6

INFLUÊNCIA METEOROLÓGICA
Nebulosidade

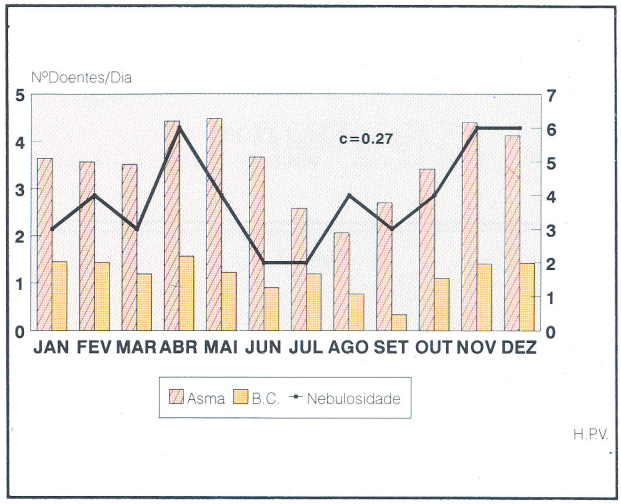


Figura 7

A frequência do vento (c = 0,15) e a pressão atmosférica (c = 0,1) como se pode ver nas Figuras 8 e 9 não influíram em nada o perfil das recorrências por asma brônquica ou bronquite crónica.

INFLUÊNCIA METEOROLÓGICA
Frequência do Vento

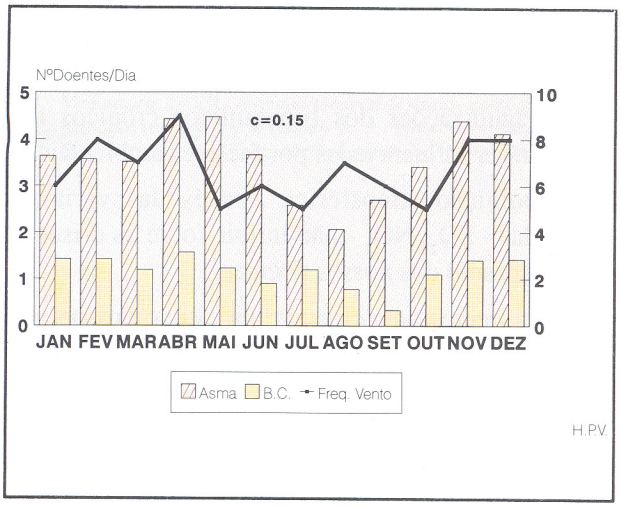


Figura 8

INFLUÊNCIA METEOROLÓGICA
Pressão Atmosférica

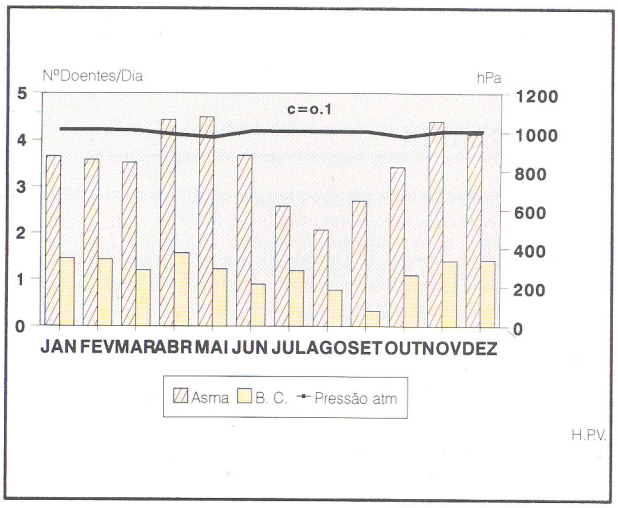


Figura 9

Os valores de NO_2 e SO_2 encontrados (Figura 10) estavam abaixo dos valores máximos admissíveis quer da legislação portuguesa quer internacional. [1, 12] Estas variáveis não influíram no número de recorrências ao serviço de Urgência por qualquer das patologias (Figura 11).

VALORES MÉDIOS DE POLUIÇÃO
NO / SO_2 ($\mu g/m^3$)

	NO2	SO2
JAN	49	92
FEV	35	58
MAR	41	30
ABR	30	15
MAI	28	24
JUN	27	16
JUL	36	18
AGO	25	7
SET	37	24
OUT	38	38
NOV	31	22
DEZ	28	20

Figura 10

INFLUÊNCIA DA POLUIÇÃO
NO_2 / SO_2

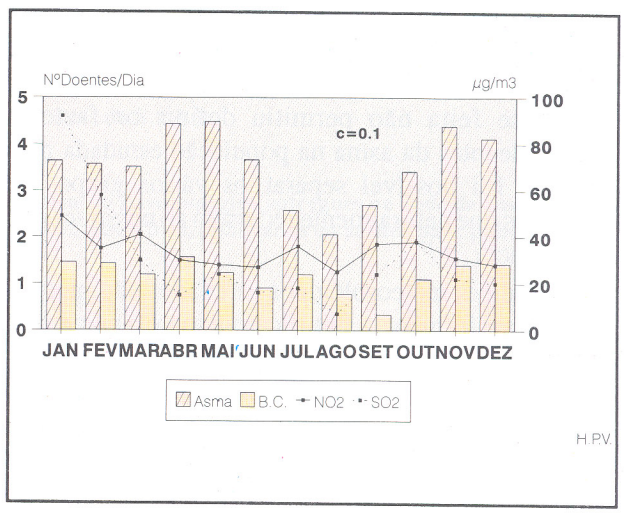


Figura 11

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos apontam para a ausência de influência significativa de qualquer dos factores meteorológicos estudados sobre a precipitação de uma crise de asma ou de um episódio de agudização de bronquite crónica em fase obstrutiva.

A população escolhida pode ter enviesado o estudo por várias razões: por um lado estudámos apenas um ano o que obviamente limita os dados obtidos, por outro lado as recorrências ao serviço de Urgência correspondem muitas vezes a casos com grande gravidade clínica cujo início pode ter ocorrido alguns dias antes daquele em que é observado. A população estudada é constituída por um grupo heterogéneo de

adultos em que por vezes os diagnósticos se intricam tendo havido dificuldade na classificação do dignóstico.

Os valores obtidos na caracterização da população por sexos e idades são sobreponíveis à distribuição etária e por sexos encontrada habitualmente nestas patologias pelo que podemos considerar este um grupo representativo destes doentes. [13, 14, 15]

O pico de recorrências no grupo dos asmáticos em Abril/Maio pode traduzir uma influência da polinização no desencadear das crises; embora não tenha sido considerada no estudo inicial a alergia a pólens é um factor importante no desencadear de crises de asma e é nesta época do ano que se dá a polinização de inúmeras espécies. O número menor das recorrências nos meses de Verão deve-se a uma melhoria global das condições climatéricas provavelmente aliada à saída de muitas pessoas de Lisboa na época tradicional de férias, distribuição que é semelhante à descrita por outros autores. Estes valores não atingem no entanto um significado estatístico. [6, 16]

A existência de vários etiologias e mecanismos desencadeantes de crises de asma brônquica pode obscurecer a inflência de um factor nestas crises. A análise feita não permitiu definir os factores desencadeantes da asma na população estudada pelo que não foi possível separar os vários grupos de asmáticos que naturalmente recorrem ao nosso serviço de Urgência. [14, 17]

Os índices meteorológicos estudados não mostraram ter uma influência significativa sobre o número de recorrências em qualquer das patologias estudadas - asma brônquica, bronquite crónica - o que está de acordo com outros estudos. [8, 14] Os estudos que evidenciaram influência das variações climatéricas sobre crises de asma têm como população alvo, crianças as quais têm a vantagem como modelo de estudo de não estarem submetidas a poluição tabágica nem profissional e de apresentarem quadros clínicos menos intricados.

Não encontramos correlação entre os níveis de poluição atmosférica e as vindas ao Serviço de Urgência o que parece significar que estes não influem no desencadear das crises de broncospasmo. Tal pode dever-se aos níveis de SO_2 e NO_3 encontrados não sofrerem variações muito significativas ao longo do tempo nem atingirem valores suficientemente elevados. Estudos recentes encontraram dados de observação semelhantes. [6, 7, 8]

CONCLUSÕES

As crises de asma brônquica apresentam uma variação sazonal.

Apesar de algumas variáveis meteorológicas--temperatura, humidade, pluviosidade e nebulosidade -- parecerem influenciar as recorrências por asma brônquica não foi possível encontrar uma correlação com significado estatístico.

As agudizações dos bronquíticos crónicos não parecem ser influenciadas por factores ambientais.

A poluição atmosférica através das variáveis estudadas - SO_2, NO_2 - não influir sobre as crises de broncospasmo dos nossos doentes.

Seria interessante efectuar um estudo prospectivo em continuidade com este, em que se pudessem eliminar os factores de enviezamento e interrelacionar as variáveis intervenientes, nomeadamente as alterações ambienciais e a polinização, que neste estudo não foi considerada, para construir o perfil biometeorológico desencadeante de uma crise de broncospasmo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Orlando Borges, geógrafo, a colaboração prestada na análise dos dados meteorológicos e ao Eng. Barracha, Director de Serviços do Gabinete de Qualidade do Ar na Àrea Metropolitana de Lisboa, a cedência dos dados referentes à poluição atmosférica.

BIBLIOGRAFIA

1. **Koenig JQ.** Pulmonary reaction to environmental pollutants. *J of Allergy Clin Immunolgy.* 1987; 79, (6): 833 - 42.
2. **Viellard M, Donati J, Thibaut G.** La pollution atmosphérique. *Encycl Med Chir, Paris France Intoxications - Patologie du Travail.* 1989; 10001 C10 3.
3. **Phelps H W, Koike S.** "Tokio-Yokoama asthma", the rapid development of respiratory distress presumably due to air pollution. *Am Rev Resp Dis.* 1962; 86: 55 - 7.
4. **Editorial** - Asthma and the weather. *Lancet.* 1985; i: 1097.
5. **Whittemore A S, Korn E L.** Asthma and air pollution in the Los Angeles area. *Am J Publ Health.* 1980; 70: 687.
6. **Queiróz M, Bonito V, Pereira A C, Maia J C.** Asma infantil e poluição atmosférica na área do Porto. *Arq S.P.P.R.* 1990; VII (1): 31 - 36.
7. **Khot A, Burn R, Evans N, Lenney W, Stirr J.** Biometerological triggers in childhood asthma. *Clin Allergy.* 1988; 18 (4): 351 - 8.
8. **Bates D V, Baker-Anderson M, Sizto R.** Asthma attack periodicity: a study of hospital emergency visits in Vancouver. *Environ Res.* 1990; 51 (1): 51 - 70.
9. **Casas-Vila C, Albisu-Echeberria M V, Salazar-Echeverri M, Cebalos-Bizcarret A, Municio-Martin M A, Pocheville--Guruzeta I, Albiza-Echeberria J.** Factores del aire atmosferico y asma nela poblacion infantil de Vizcaya. *An Esp Pediatr.* 1988; 28 (5): 401 - 4.

10. **Instituto Português de Meteorologia.** *Boletim Meteorológico Diário.* 1989.

11. **Gabinete de Qualidade do Ar.** Anuário do Gabinete de Qualidade do Ar da Área Metropolitana de Grande Lisboa. 1989.

12. Despacho Normativo n.º 29/87.

13. **Bonner, J R.** The epidemiology and natural history of asthma. *Clin Chest Med.* 1984; 5 (4): 557 - 65.

14. **McFadden Jr ER.** Asthma: General features, pathogenesis and pathophysiology. In: *Fishman A P. Pulmonary Diseases and Disorders v. 2 New York: McGraw-Hill, Inc.* 1988: 1295 - 310.

15. **Burney P.** Epidemiology. In Ed Brewis R A L, Gibson G L Geddes D M. Respiratory Medicine. London: *Bailliere Tindall.* 1990: 548-67.

16. **Kerrebijn K F.** Triggers of airway inflamation. *Eur J Resp Dis.* 1986; 147: 98 - 104.

17. **Figueira L, Freitas P, Nunes S, Marques A C.** Casuística de asma brônquica no serviço de urgência de Pediatria do Centro Hospitalar do Funchal em 1990. *Correlação com os factores meteorológicos. Cadernos de Imuno-Alergologia Pediátrica.* 1991; 6 (4): 19 - 22.

Regulamento do Prémio Thomé Villar - - Boehringer Ingelheim

1. **A S.P.P.R. atribui, todos os anos, dois Prémios Thomé Villar-Boehringer Ingelheim, nos valores de 350.000$00 e 150.000$00, oferecidos pela Firma Boehringer Ingelheim. Os valores dos Prémios podem ser alterados segundo acordo entre a S.P.P.R. e a Boehringer Ingelheim.**

2. **A instituição deste Prémios tem, como finalidade, premiar Trabalhos de Investigação Científica no âmbito da Penumologia e incentivar a qualidade das apresentações feitas em Sessões Públicas da S.P.P.R.**

3. **Para a sua atribuição consideram-se duas Secções: A e B.**

4. **A Secção A destina-se aos trabalhos originais e inéditos de Investigação Pneumológica entregues na Sede da Sociedade durante o ano civil a que se refere o Prémio e aos trabalhos originais, desse foro, publicados ou aceites para publicação, nesse caso, nos Arquivos da S.P.P.R.**

   § Único - Ao melhor trabalho será atribuído um Prémio de 350.000$00.

5. **A Secção B é destinada a premiar o melhor trabalho original apresentado durante o ano civil a que se refere o Prémio, sob qualquer forma, em qualquer tipo de reunião Científica promovida pela Sociedade (Sessões, Jornadas, Congressos, etc.)**

   § 1.º - O Valor deste Prémio é de 150.000$00.

   § 2.º - Serão considerados todos os trabalhos em que os Autores declaram, por qualquer forma, desejarem a ele concorrer, obrigando-se a cumprir o disposto no artigo 7.º

6. **Podem concorrer quaisquer Sócios da S.P.P.R., isoladamente ou em colaboração.**

   § Único - No caso de se tratar de colaboração é suficiente que seja Sócio o co-autor que encabeçar ou apresentar o trabalho.

7. **Os trabalhos referentes às Secções A e B deverão se entregues na Sede da S.P.P.R. até 31 de Dezembro de cada ano, em 4 exemplares dactilografados a dois espaços, excepto os publicados nos Arquivos da S.P.P.R.**

8. **O Júri do Prémio é formado por três Sócios Efectivos da Sociedade, para o efeito designados pela Direcção.**

   § 1.º - O Júri deverá ser nomeado pela Direcção da S.P.P.R. durante o mês de Janeiro do ano a que se refere o Prémio.

   § 2.º - Os membros do Júri não podem candidatar-se aos Prémios.

   § 3.º - As deliberações do Júri, unânimes ou por maioria, devem ser lavradas em acta pelo seu membro mais novo, assinadas por todos e enviadas até ao dia 31 de Janeiro do ano seguinte à Direcção da S.P.P.R.

   § 4.º - Não há recurso das decisões do Júri.

9. **Os Prémios serão entregues em Sessão Pública da S.P.P.R., previamente anunciada.**

10. **No caso de não atribuição de qualquer dos Prémios pelo Júri, competirá à Direcção da S.P.P.R. decidir sobre o destino das respectivas importâncias.**

11. **A Direcção da S.P.P.R. decidirá sobre todos os casos omissos.**

Subclasses de IgG: Reavaliação Após Seis Meses da sua Quantificação num Laboratório de Imunologia [1]

LUÍS DELGADO*, M. ABÍLIA BODAS**, M. JOÃO CARDOSO***, J.A. FLEMING TORRINHA**** - *Porto, Portugal*

RESUMO

Os isotipos das imunoglobulinas têm diferente predomínio e funções na resposta humoral a diferentes antigénios e mesmo em distintos compartimentos orgânicos. Estas diferenças podem reflectir-se parcialmente nos seus níveis séricos em diferentes situações patológicas. Têm sido descritas numerosas situações clínicas que se associam a deficiências de subclasses de IgG, mas a importância clínica da sua quantificação não está ainda estabelecida, em parte porque só recentemente os reagentes comerciais para a sua quantificação foram disponibilizados. Neste trabalho revemos os primeitos 96 pedidos de quantificação de subclasses de IgG no nosso laboratório, realizados num período de seis meses, dos quais 69 (72%) eram de doentes com menos de 15 anos. Utilizámos um método comercial de imunodifusão radial de diluição única, com leitura às 72 horas, calibrado com um soro huma-no estandardizado às preparações WHO 67/ /97 e UK SPS-01. Para os adultos os resultados foram comparados com valores de referência do fabricante e também com os valores publicados para as suas concentrações relativas (%); nas crianças valores abaixo de dois desvios padrões de valores de referência publicados foram considerados deficitários. Nesta população, as infecções ou doenças respiratórias constituiram diagnóstico clínico mais frequente (37,7%), sendo as infecções recorrentes - 31,8% (52,9% nas crianças) e as imunodeficiências 31,6% (63,0% nos adultos) as principais causas clínicas para a quantificação das subclasses de IgG. Nos adultos, apesar de apenas 2/27 doentes (7,4%) terem níveis baixos de IgG1, a baixa relativa de uma ou mais subclasses de IgG foram muito frequentes (77,7%), especialmente nos doentes com SIDA (11/14). Nas crianças verificámos 9 casos (13,0%) de défices isolados: 2/8 com patologia respiratória (25%), 3/18 com infecções recorrentes (16,7%), 3/35 (8,9%) com cardiopatias congénitas e um associado com uma deficiência sintomática de IgA. A alteração mais frequentemente encontrada foi a baixa de IgG2, quer em crianças (6/10 casos) quer nas deficiências relativas encontradas nos doentes com SIDA (8/11 casos). Em conclusão, as infecções e doenças respiratórias parecem ser a principal preocupação do clínico ao requisitar a quantificação de subclasses de IgG. Apesar da diminuição dos níveis de subclasses de IgG e, especialmente, das suas proporções relativas, serem relativamente frequentes em soros patológicos, a definição mais precisa do significado clínico das baixas de subclasses de IgG aguarda estudos futuros.

PALAVRAS-CHAVE: Subclasses de IgG, imunodeficiências, SIDA.

SUMMARY

Immunoglobulin isotypes have different effector functions and predominance in the antibody response to different antigens, and within distinct local body environments. These differences can be partially reflected in their serum levels in disease states. To date, many clinical associations of IgG subclasses deficiencies have been described, but the clinical

* Assistente de Imunologia da Faculdade de Medicina do Porto. Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Serviço de Imunologia.
** Assistente Hospitalar de Imunologia do Serviço de Imunologia.
*** Interna Complementar de Patologia Clínica do Serviço de Análises Clínicas do Hospital de S. João.
**** Professor Catedrático de Imunologia da Faculdade de Medicina do Porto. Director do Serviço de Imunologia do Hospital de S. João, Porto.

(1) Trabalho apresentado na XVIII Reunião da Sociedade Portuguesa de Imunologia, 9.ªs Jornadas de Actualização em Imunologia: imunobiologia da infecção por retrovírus. Porto, Novembro de 1992.

relevance of their quantification is still unclear, in part because commercial reagents only recently became available to the clinical laboratory. We reviewed the first 96 requests of IgG subclasses quantification in our laboratory, performed in a period of 6 months, of which 69 were from patients under 15 years. A commercial single-dilution radial immunodiffusion method was used, with end point reading at 72h, calibrated with a human serum standardized to the WHO 67/97 and UK SPS-01 preparations. For adult patients results were compared to reference ranges provided by the manufacture, and also to their published relative concentrations (%); in children levels below 2 s.d. of published reference mean values were considered deficient. In this population respiratory diseases or infections comprised the majority of the clinical diagnosis (37.7%) and the most frequent causes for IgG subclasses quantification were recurrent infections - 31.8% (52.9% in children) or immunodeficiencies - 31.6% (63.0% in adults). Although only 2/27 adult patients (7.4%) had subnormal levels of IgG1, the relative decrease of one or more of the IgG subclasses were very frequent (77.7%), specially in AIDS patients (11/14). In children, 9 cases (13.0%) of isolated subclass deficiency were found: 2/8 with respiratory disease (25.0%), 3/18 with recurrent infections (16.7%), 3/35 with congenital heart diseases (8.9%), and one associated with IgA deficiency. Low IgG2 levels was the most common abnormality, both in children (6/10 cases) and in the relative decreases found in adult AIDS patients (8/11 cases). In conclusion, respiratory diseases and infections seem to be a major concern of the clinician for the request of IgG subclass quantification. Although the decrease of IgG subclass levels and, specially, of their relative proportions, is frequent in pathological sera, the definition of the clinical relevance of low IgG subclasses awaits further studies.

***KEY-WORDS:** IgG subclasses, immunodeficiencies, AIDS.*

INTRODUÇÃO

A identificação de quatro subclasses da Imunogobulina G na espécie humana data da década de 60, a partir de trabalhos de caracterização imunoquímica de proteínas de mieloma (revisto na referência 1). Em 1970 é descrita pela primeira vez a associação de défices selectivos das subclasses de IgG e infecções piogénicas recorrentes. [2] Desde essa data têm sido descritas numerosas patologias que se associam a défices destas subclasses (revisto na referência 3) sendo, no entanto, a associação do défice selectivo de IgG2 com infecções repetidas por bactérias capsuladas a única entidade clínicamente bem definida. [4]

As quatro subclasses de IgG humana, numeradas pela ordem da sua concentração sérica e frequência de aparecimento como paraproteínas de mielomas (i.e. IgG1>IgG2>IgG3>IgG4), têm uma homologia de cerca de 95% na sequência de aminoácidos que constituem a sua cadeia pesada gama, encontrando-se a maior diversidade dessa cadeia na região charneira da imunoglobulina. [5] A esta heterogeneidade na cadeia pesada correspondem diferentes propriedade biológicas das quatro subclasses (revisto na referência 6), particularmente relacionadas com a sua interacção com os sistemas de ampliação da resposta humoral - - receptores celulares para o fragmento Fc [7] e sistema do complemento. Para além dessa diversidade estrutural e funcional as diferentes subclasses têm diferente predomínio na resposta aos antigénios - p.ex. a IgG1 e a IgG3 predominam na resposta a antigénios proteicos víricos [8] ou bacterianos e a IgG2 aos polissacarídeos bacterianos [9] - e mesmo em diferentes locais do organismo. [3, 10]

Apesar de estarem descritos défices de subclasses de IgG em indivíduos perfeitamente saudáveis [11] eles estão mais habitualmente associados a infecções crónicas de repetição, particularmente do foro respiratório. [12] Por outro lado, o aparecimento mais recente na literatura de estudos controlados que comprovam a melhoria clínica destes doentes quando submetidos à ministração parentérica de imunoglobulinas, [11, 13] a par de uma disponibilidade crescente de reagentes comerciais para a quantificação das subclasses de IgG, tem redobrado o interesse clínico do seu doseamento em situações patológicas.

Assim, neste estudo, procurámos analisar os diagnósticos clínicos que justificaram o pedido de doseamento das subclasses de IgG nos primeiros seis meses da sua quantificação de rotina no nosso laboratório. Procurámos, também, avaliar globalmente a adequação desses pedidos pela presença de défices absolutos ou relativos das diferentes subclasses nas amostras estudadas. Não foi nosso objectivo validar individualmente o significado clínico das alterações encontradas mas, tão somente, perspectivar as diferentes situações patológicas que levam o clínico a solicitar o doseamento das subclasses de IgG em meio hospitalar. Podemos concluir que a patologia respiratória, de natureza infecciosa ou não, foi o principal motivo para essa quantificação, sendo a baixa de IgG2 a alteração mais frequentemente encontrada.

MATERIAL E MÉTODOS

Analisámos 96 pedidos de doseamento de subclasses de IgG, realizados entre Janeiro e Junho de 1992, correspondendo à seguinte população: 69 indivíduos com menos de 15 anos (72%), 53 do sexo masculino (55%) e 43 do sexo feminino.

Para a quantificação das subclasses de IgG foi utilizado um método de imunodifusão radial (RID) a uma diluição, com leitura às 72 horas, [14] que utiliza um soro humano padrão calibrado à preparação WHO 67/97 e à UK SPS-01 e antissoros policlonais mono-específicos em gel de agarose. Os resultados obtidos foram comparados no adulto com valores de referência do fabricante e também com os valores publicados para as suas concentrações relativas: [15] IgG1 60,3 a 71,3%, IgG2 19,4 a 31,0%, IgG3 5,0 a 8,4% e IgG4 0,7 a 4,2%. Nas crianças valores abaixo de dois desvios padrões de valores de referência publicados [16] foram considerados deficitários.

RESULTADOS

Doseamento de subclasses de IgG em Adultos

Analisando os diagnósticos que justificaram o pedido de doseamento de subclasses de IgG nos 27 indivíduos com mais de 15 anos, verificámos que a maioria se deveu a imunodeficiência (63% dos pedidos) ou infecções de repetição (14,8%).

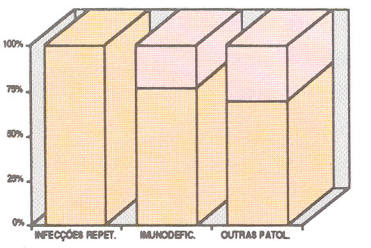
Encontrámos apenas dois casos com diminuição dos valores absolutos de IgG1 (i.e. <3,15 g/l) - um com o diagnóstico de Imunodeficiência Comum Variável e outro com um abcesso pulmonar e infecções respiratórias de repetição. No entanto, os défices das proporções relativas (percentuais) de uma ou mais das subclasses foram muito frequentes, estando presentes em 21 casos, i.e. 77,7% dos pedidos. A maior parte dos casos com défices relativos (13 de 21) tinham o diagnóstico de imunodeficiência: 11 de S.I.D.A., 1 de Imunodeficiência Comum Variável e 1 de défice de C4. A proporção desses défices relativos por grupos de diagnóstico está representada na Figura 1.

Doseamento de subclasses de IgG em Crianças

Nos 69 pedidos de doseamento relativos a indivíduos com menos de 15 anos estavam incluidos 35 casos de crianças com cardiopatias congénitas, que foram selecionadas especificamente pelo médico assistente para a avaliação dos níveis de subclasses de IgG. Dos restantes 34 casos os principais diagnósticos que justificaram esse doseamento foram as infecções de repetição (52,9%) e a patologia respiratória (23,5%).

Comparando os resultados individuais com os valores de referência publicados, [16] encontrámos 9 casos

DÉFICES RELATIVOS DAS SUBCLASSES DE IgG (% DA IgG TOTAL) NOS 27 CASOS COM MAIS DE 15 ANOS

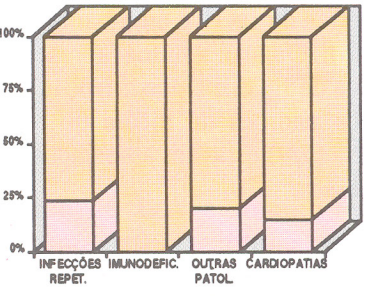


S/ Défice	0	4	2
C/ Défice relativo	4	13	4

Figura 1 - A percentagem de défices encontrados estão representados no gráfico por grupos de diagnóstico.

com valores de uma das subclasses abaixo dos dois desvios padrões da média do respectivo grupo etário (6 de IgG2 e 3 IgG1). Um caso de hipogamaglobulinemia transitória da infância apresentou valores indoseáveis de IgG2 e IgG4. A proporção dos défices encontrados nos diferentes grupos de diagnóstico, nos indivíduos abaixo dos 15 anos está representada na Figura 2.

DÉFICES DAS SUBCLASSES DE IgG NOS 69 CASOS COM MENOS DE 15 ANOS.



S/ Défice	15	0	12	32
C/ Défice relativo	3	2	2	3

Figura 2 - A percentagem de défices encontrados (< 2 desvios padrão dos valores médios de referência, em g/L) estão representadas no gráfico por grupos de diagnóstico.

Na globalidade dos 96 pedidos analisados, e excluindo os 35 doentes com cardiopatias congénitas, as infecções ou doenças respiratórias constituiram o mais frequente diagnóstico clínico (23 de 61 pedidos, i.e. 37,7%).

Défices encontrados nas diferentes subclasses de IgG

A baixa de IgG2 foi a alteração mais frequentemente encontrada, quer nas crianças, quer nos défices relativos na população adulta (Figura 3).

de normalidade e de cálculo dos resultados globais, número inadequado de casos e mesmo diferenças genéticas, como p.ex. os alotipos Gm que influenciam os níveis das subclasses de IgG. [6, 11, 15]

Esta dificuldade é reconhecidamente maior para a IgG4 pois até cerca de 15 a 20% dos indivíduos normais podem não ter IgG4 doseável por RID ou mesmo ELISA, [3, 6, 20] pelo que um défice isolado de IgG4 é difícil de valorizar. Por outro lado parece não haver uma correlação perfeita entre a clínica e uma dada concentração de uma subclasse [6] pois se pode haver indivíduos com ausência total de uma subclasse e totalmente assintomáticos, os indivíduos com infecções de repetição têm, com certa frequência, valores entre - 1 e - 3 desvios padrões da média. [11]. Neste momento, valores abaixo dos limites normais das referências publicadas deverão sugerir, mas não diagnosticar por si só, um défice de imunidade humoral. [6] Nesse contexto determinações em tempos diferentes que confirmem esse défice e o estudo da resposta humoral pós-vacinação, poderão dar informações relevantes. [11, 21]

No adulto, apesar de variações importantes dos níveis séricos, as proporções relativas das diferentes subclasses apresentam limites relativamente estreitos, [3, 15] pelo que, na população adulta que estudámos, analisámos não só os valores absolutos mas também os valores percentuais obtidos. Apenas dois casos apresentaram défice de IgG1 no seu valor absoluto, ambos com hipogamaglobulinemia e um quadro clínico dominado por infecções respiratórias, como aliás é característico desta deficiência (um caso de hipogamaglobulinemia comum variável e outro de um abcesso pulmonar). Os défices relativos de vários subclasses foram, nestes soros patológicos, muito frequentes. Apesar do significado clínico destas baixas relativas em indivíduos adultos ser difícil de estabelecer, a maior parte delas estavam associadas a imunodeficiências, como também tem sido observado em défices absolutos. [6,20] Assim, dos 14 doentes adultos com o diagnóstico de S.I.D.A. 11 tinham baixas relativas de uma ou mais subclasses, 8 dos quais de IgG2; de facto, apesar da hipergamaglobulinemia característica desta imunodeficiência, está bem descrita a sua associação a deficiência da IgG2, quer no adulto [22] quer na criança. [23] As quatro deficiências relativas de IgG3 encontradas nos adultos estavam associadas a baixa relativa de outras subclasses e três delas a patologia respiratória: um caso de asma brônquica, um de bronquiectasias e outro de infecções respiratórias de repetição. Este perfil clínico é também o habitualmente observado nos défices absolutos de IgG. [3, 6, 11]

Na criança, os valores normais das subclasses da IgG só se aproximam dos do adulto na puberdade [16, 24] e em tempos diferentes: a IgG1 entre os 5-7 anos, a IgG3 pelos 7-9 anos, a IgG2 pelos 8-10 anos e a IgG4 entre os 9-11 anos. De entre os pedidos de doseamento de subclasses de IgG que analisámos, respeitantes a indivíduos com menos de 15 anos, e excluindo os indivíduos estudados por cardiopatias congénitas, predominam os diagnósticos de infecções de repetição (Fig. 2) e patologia respiratória (23,%%), que constituem, de facto, o espectro clínico mais habitual dos défices de subclasses de IgG em Pediatria. [12, 20]

Neste grupo etário a valorização dos resultados da quantificação das subclasses de IgG é seguramente prejudicado pela ausência de valores de referência para as crianças com o método utilizado. Por esse facto, optámos pela comparação dos resultados com uma das séries publicadas, [16] cujos resultados foram obtidos em 20 adultos e 182 crianças estratificadas pela idade, com outro método de difusão em gelose (electroimunodifusão). Os resultados desse estudo aproximam-se, em média, de outros obtidos por radioimunoensaio, [22] excepto para a IgG4 cuja valorização clínica continua a ser controversa. [3, 6] Por outro lado, os valores de referência deste estudo têm sido também utilizados com êxito na definição de estratégias terapêuticas de substituição. [11, 13]

Utilizando estes valores de referência encontrámos seis casos de défice selectivo de IgG2, o défice mais frequentemente observado em crianças, [6, 11, 17] e três de IgG1. Destes, dois acompanhavam-se de baixa de IgG3 (< 1 desvio padrão) e outro de IgG4 numa criança com défice de IgA e uma infecção pulmonar grave, numa associação que tem sido amplamente reconhecida. [6, 17, 20] Das 35 crianças com cardiopatias congénitas, duas apresentaram défice de IgG2 e uma de IgG1 com baixa também de IgG3. A associação de défices de subclasses de IgG e de outros parâmetros imunológicos foi já reconhecida em crianças com cardiopatias congénitas, [25] podendo contribuir, em parte, para a sua maior susceptibilidade às infecções.

Em conclusão, nesta revisão de seis meses da quantificação das subclasses da IgG num Laboratório de Imunologia, podemos verificar que as infecções e doenças respiratórias são a principal preocupação do clínico ao requisitar, em meio hospitalar, a quantificação de subclasses de IgG. Confirmámos, também, ser a IgG2 a subclasse que mais frequentemente se encontra em défice e a dificuldade de valorização dos níveis de IgG4. Apesar da elevada frequência de alterações nas proporções relativas das diferentes subclasses,

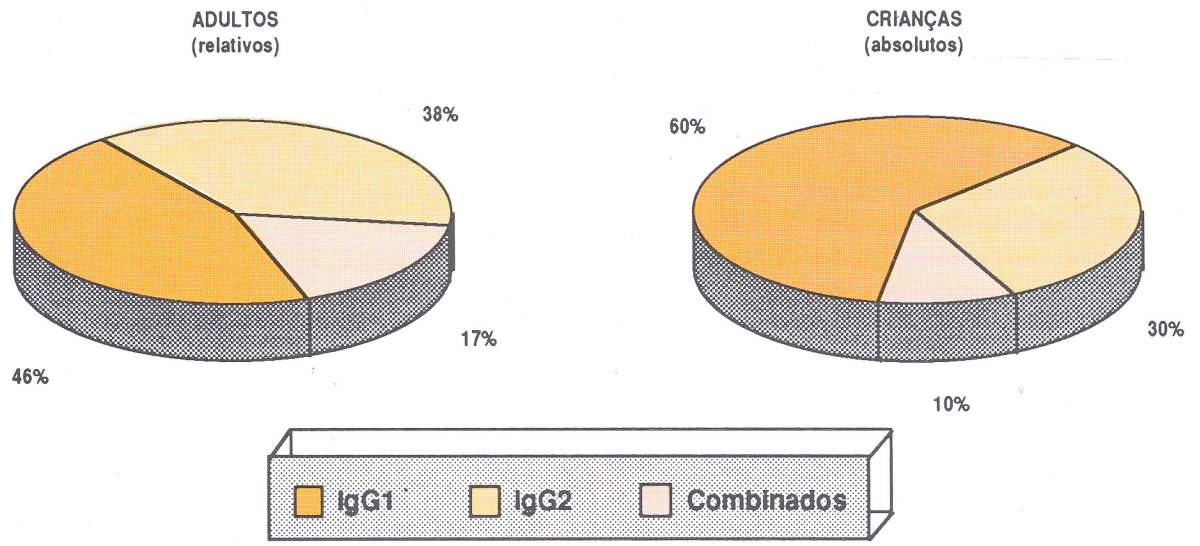


Figura 3 - Défices encontrados nas diferentes subclasses de IgG. Nos adultos estão representados os défices relativos (% da IgG total) e nas crianças os défices absolutos (< 2 desvios padrão dos valores médios de referência, em g/L).

Dos pedidos relativos a 14 doentes com S.I.D.A., oito tinham baixas relativas da IgG2 e três da IgG1. Num adulto com o diagnóstico de défice de C4 e Artrite Reumatóide verificou-se um défice relativo de IgG1. Por fim, numa criança com o diagnóstico de défice de IgA e infecção pulmonar grave encontrámos um défice da IgG1 e uma baixa de IgG4 (< 1 desvio padrão). Quatro adultos apresentaram diminuição relativa de IgG3 e cinco crianças valores entre -1 e -2 desvios padrões da média de referência; destes, a maioria (7/9) estavam associados a défices de outras subclasses.

DISCUSSÃO

O objectivo deste trabalho foi o de obter uma perspectiva geral das diferentes situações patológicas que levam o clínico a solicitar o doseamento das subclasses de IgG em meio hospitalar, sem pretender validar individualmente o significado clínico dos défices encontrados. A quantificação de subclasses de IgG está particularmente indicada na suspeita de imunodeficiência, em indivíduos com história de infecções recorrentes por bactérias capsuladas, mesmo na presença de valores normais de IgG total, e sobretudo se se apresentam com infecções sinopulmonares repetidas. [4, 17] Na casuística que analisámos, e excluindo um grupo de doentes com cardiopatias congénitas que foram especificamente estudados nesse período, a história de infecções de repetição, imunodeficiências ou patologia respiratória estavam presentes na maior parte dos casos (Fig. 1 e 2).

Vários métodos têm sido utilizados para a quantificação de subclasses de IgG. [18] No nosso laboratório utilizamos um método comercializado de imunodifusão radial (IDR), com um soro padrão calibrado a um soro de referência da Organização Mundial de Saúde (WHO 67/97) e a outro do Reino Unido (UK SPS-01). As vantagens deste método, apesar de uma menor sensibilidade que os métodos imunoenzimáticos (ELISA), é a sua fácil execução sem equipamento dispendioso, a necessidade de menor número de diluições que os métodos ELISA, os quais têm, habitualmente, curvas de referência com intervalos de doseamento relativamente estreitos. Por outro lado, o método IDR utilizado tem uma pequena variação intra e inter-ensaio (1% de acordo com o fabricante) e, num estudo de 1990 do College of American Pathologists (citado na ref.ª 14), apresentou um coeficiente de variação interlaboratório aceitável e inferior a 20%.

Independentemente das vantagens e desvantagens de cada método uma dificuldade comum à quantificação das subclasses da IgG é a valorização dos resultados, i.e., definir o que é um défice. Em termos quantitativos um défice de uma subclasse deverá ser ou a sua ausência completa ou um valor inferior às variações de um grupo controlo normal, do mesmo grupo etário. [3] No entanto, em vários estudos realizados em populações normais os valores séricos obtidos têm diferenças consideráveis e muitas vezes uma distribuição não gaussiana, particularmente no caso da IgG4. [6, 15, 16, 19] Essas diferenças podem ser devidas a diferentes antissoros e técnicas de doseamento, diferentes critérios

encontradas na população adulta estudada, a definição mais precisa do seu significado clínico aguarda estudos futuros.

BIBLIOGRAFIA

1. **Natvig JB, Forre O.** The initial recognition of IgG subclasses. *Monogr Allergy.* 1986; 19: 1-6.
2. **Schur PH, Borel H, Gelfand EW, Alper CA, Rosen FS.** Selective gamma G globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. *N Engl J Med.* 1970; 283: 631-3.
3. **Jefferis R, Kumararatne DS.** Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. *Clin exp Immunol.* 1990; 81: 357-67.
4. **Second IUIS/WHO Report.** Laboratory investigation in clinical immunology: methods, pitfalls and clinical indications. *Clin exp Immunol.* 1988; 74: 494-503.
5. **Burton DR, Gregory J, Jefferis R.** Aspects of the molecular structure of IgG subclasses. *Monogr Allergy.* 1986; 19: 7-35.
6. **Huston DP, Kavanaugh AF, Rohane PW, Huston MM.** Immunoglobulin deficiency syndromes and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87, 1 (part 1): 1-17.
7. **Ravetch JV, Kinet J-P.** Fc receptors. *Ann Rev Immunol.* 1991; 9: 457-92.
8. **Skvaril F.** IgG subclasses in viral infections. *Monogr Allergy.* 1986; 19: 134-43.
9. **Hammarstrom L, Smith CIE.** IgG subclasses in bacterial infections.*Monogr Allergy.* 1986; 19: 122-33.
10. **Reynolds HY.** Immunoglobulin G and its function in the human respiratory tract. *Mayo Clinic Proc.* 1988; 63: 161-74.
11. **Hanson LA, Fasth A.** IgG subclasses deficiencies. *Current Opinion in Pediatrics.* 1991; 3: 863-6.
12. **Goldbatt D, Morgan G, Seymour ND, Strobel S, Turner MW, Levinsky.** The clinical manifestations of IgG subclass deficiency. In: Levinsky RJ, eds. *IgG Subclass Deficiencies. International Congress and Symposium Series* 143. London: Royal Society of Medicine Services Ltd, 1989; 19-26.
13. **Soderstrom T, Soderstrom R, Eskog A.** Immunoglobulin subclasses and prophylatic use of immunoglobulin in immunoglobulin G subclass deficiency. *Cancer.* 1991; 68 (6 Suppl 1): 1426-9.
14. **Check IJ, Piper M, Papadea C.** Immunoglobulin quantification. In: Rose NR, Macario EC, Fahey JL, Friedman H, Penn GM, eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology.* Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1992; 12: 71-83.
15. **French M.** Serum IgG subclasses in normal adults. *Monogr Allergy.* 1986; 19: 100-7.
16. **Oxelius VA.** IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediatr Scand.* 1979; 68: 23-7.
17. **Schackelford PG, Polmar SH, Mayus JL, Johnson WL, Corry JM, Nahm MH.** Spectrum of IgG2 subclass deficiency in children with recurrent infections: a prospective study. *J Pediatr.* 1986; 108 (1): 647-53.
18. **Djurup R, Weeke B.** Methods of detecting IgG subclass proteins and antibodies. *Monogr Allergy.* 1986; 19: 86-99.
19. **Rodrigo MJ, Codina R, de-Gracia J, Morell F, Pascual C.** [Normal values of the immunoglobulin G subclasses in an adult population. Importance in a study of their deficiency]. *Med Clin Barc.* 1992; 98 (5): 166-70.
20. **Shyur S-D, Hill HR.** Immunodeficiency in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10: 595-611.
21. **Ugazio AG, Duss M, Notarangelo LD.** Intravenous immunoglobulin and immunodeficiency in children. *Current Opin Ped.* 1989; 1: 5-12.
22. **Parkin JM.** IgG2 subclass deficiency and pypgenic infection in patients with HIV - related disease. In: Levinsky RJ, eds. *IgG Subclass Deficiencies. International Congress and Symposium Series* 143. London: Royal Society of Medicine Services Ltd, 1989; 37-41.
23. **Roilides E, Black C, Reimer C, Rubin M, Venzon D, Pizzo PA.** Serum immunoglobulin G subclasses in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10 (2): 134-9.
24. **Lee SI, Heiner DC, Wara D.** Development of serum IgG subclass levels in children. *Monogr Allergy.* 1986; 19: 108-21.
25. **Radford DJ, Thong YH, Beard LJ, Ferrante A.** IgG subclass deficiency in children with congenital heart disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 1990; 1: 41-5.

Fungos no Interior das Habitações na Região do Porto

A. BONITO VITOR*, JOANA SIMÕES**, MÁRIO QUEIRÓS* - *Porto, Portugal*

RESUMO

Os fungos são muito abundantes na natureza, embora a distribuição das suas espécies apresente variação regional em função das diferentes condições ecológicas. Em determinadas situações podem ser patogénicos para o homem e constituem um dos alergénios a que os atópicos se podem sensibilizar, pelo que é importante que o médico disponha da caracterização desta população micológica na sua região.

Os AA estudaram durante o mês de Fevereiro de 1990, 20 habitações localizadas na região do Porto, procedento ao isolamento dos fungos, em placas de *Petri* com meio de cultura adequado, que foram ou expostas ao ar no interior dos quartos de dormir, ou receberam 3-4 mg de pó, aí recolhido de forma padronizada.

O genero *Penicillium* foi o tipo de fungo mais frequentemente isolado, tanto no ar como no pó. Assumem também grande importância nesta localização o *Aspergillus* e no ar o *Cladosporium*, enquanto que outros fungos como a *Alternaria*, se encontram representados com um número relativamente menor de esporos.

A Humidade Relativa revelou-se como o principal factor ambiental que se correlacionava com o maior desenvolvimento dos fungos no pó, enquanto que em relação ao *Cladosporium* a sua presença associou-se fundamentalmente à localização das habitação em meio suburbano, factores que devem ser tomados em conta na investigação de um doente com suspeita de alergia a fungos.

PALAVRAS-CHAVE: Esporos de fungos no ar de habitações. Esporos de fungos no pó da casa. Condições ambientais e fungos.

ABSTRACT

Fungi are very frequent in nature and capable of living under a variety of environmental conditions.

They may be pathogenic to human and also be an allergen able to produce sensitization in atopic individuals.

The AA studied the prevalence of indoor fungi in bedrooms of 20 houses located in Oporto area, during February 1990. It was used Petri dishes with Agar-Sabourod-Dextrose with Gentamicin. An half were exposed open to the air by 7 hours of night period, and the others were plated with 3-4 mg of house dust, collected in the bedrooms.

Penicillium was the mould most frequently found either in air and dust. Aspergillus was the second important obtained from dust, and Cladosporium is the predominant genera in the air plates. Other moulds like Alternaria were much less represented.

The main environment condition related with dust mould density was the Relative Humidity. Cladosporium was associated with a suburban place, probably by the presence of outdoor vegetation in surrounding area.

KEY-WORDS: Indoor airborne mould spores. Mould spores in house dust. Indoor environment and moulds.

INTRODUÇÃO

Os fungos apresentam uma distribuição universal, rareando apenas nas regiões de clima glacial ártico e desértico. [1,2,3] A propagação dos seus esporos efectua-se fundamentalmente por via eólica, pelo que estão presentes em grande abundância no ar que respiramos, calculando-se valores da ordem dos 10000 esporos por m^3 de ar. [3] Várias espécies de fungos podem afectar a saúde humana, através da colonização directa dos tecidos, particularmente nos imunodeprimidos, da contaminação de alimentos através das suas toxinas, ou como factores sensibilizantes nos doentes alérgicos. [1]

* Serviço de Pediatria do Hospital de S. João - Porto (Director Professor Doutor Norberto T. Santos)

** Laboratório de Microbiologia do Hospital de S. João (Director Dr. Carlos Guimarães)

A sensibilização a fungos tem sido relativamente modesta comparativamente a ácaros, faneras de animais, ou pólens. Embora referidos em população de atópicos, valores de 2% a 30%, [4] é provável que na maioria dos casos da clínica, a alergia a fungos se encontre subestimada devido à dificuldade em obter alergénios purificados e estandardizados. [5] Tem sido nos estudos que utilizam o método de RAST que se identifica a maior proporção de sensibilização a estes alergénios. [6]

Na doença asmática, o papel dos fungos tem sido evidenciado por provas de provocação [7, 8] e sugerido pela maior morbilidade em crianças e adultos que residem em habitações húmidas e com sinais de má conservação. [3, 9, 10]

Julgamos útil, a caracterização na região onde vivemos da população micológica potencialmente patogénica para a nossa saúde e particularmente para o doente atópico.

O objectivo deste trabalho consiste na identificação dos principais tipos de fungos encontrados no interior das habitações da região do Porto, bem como avaliar a relação destes com alguns factores ecológicos condicionantes para o seu desenvolvimento.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi efectuado durante o mês de Fevereiro de 1990, entre as 17 e 19 horas, em 20 quartos de dormir de crianças de habitações localizadas na cidade do Porto, ou nos seus concelhos limítrofes a norte. A detecção dos fungos foi efectuada em simultâneo no ar e no pó, através de placas de Petri com meio de cultura apropriado (Agar Sabourod-Dextrose + Gentamicina). As placas destinadas à pesquisa no ar foram colocadas abertas, à altura aproximada de 1 metro e durante 7 horas do período da noite. A colheita do pó foi efectuada por um aspirador de 900 W durante 6 minutos no pavimento e cama a uma velocidade constante de 1 m^2/s, e uma amostra de 3-4 mg foi espalhada em placa de Petri com o referido meio. O período de incubação das placas processou-se durtante aproximadamente 48 a 72 h em estufa de 30^0 c. Os fungos foram identificados pelo aspecto macroscópico das colónias, bem como, pelo seu aspecto microscópico. A densidade foi expressa em número de colónias por placa de Petri. A identificação macroscópica dos fungos leveduriformes, foi praticamente impossível devido ao aspecto quase homogéneo das colónias, pelo que o reconhecimento das espécies mais representativas foi efectuado pela análise bioquímica com o "Yeast Biochemical Card" no sistema Vitek tendo sido analisadas várias colónias das 10 placas com maior densidade de leveduras.

Em cada habitação procedeu-se ao registo das características de conservação e localização bem como à determinação da temperatura e humidade relativa.

RESULTADOS

Considerando indistintamente o isolamento nas placas expostas ao ar ou no pó, os fungos do género *Penicillium* foram os mais frequentemente encontrados, presentes em 95% das habitações, seguidos dos do género *Aspergillus*, particularmente do *Aspergillus niger*, *Cladosporium* e *Mucor* (Fig. 1). No entanto,

FIGURA 1

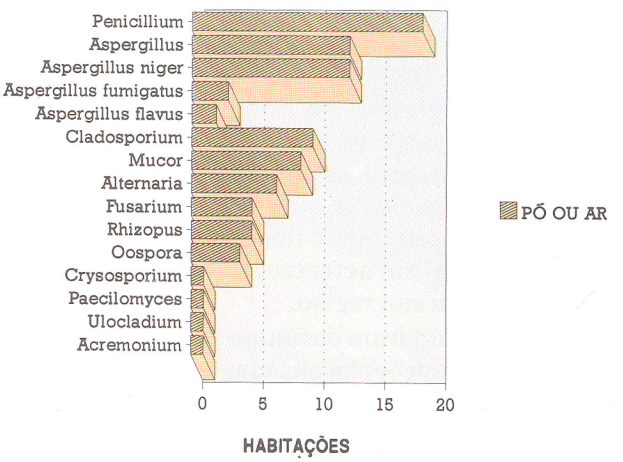


Figura 1 - Frequência de ocorrência dos principais tipos de fungos nas 20 habitações estudadas, baseada nos isolamentos no ar ou no pó.

a sua prevalência no pó ou no ar foi muito diferente, verificando-se que alguns fungos se isolaram fundamentalmente do pó, como os *Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus* ou ainda a *Alternaria*, enquanto que os *Cladosporium*, *Oospora* e *Paecylomyces* foram encontrados principalmente no ar, ocorrendo os *Penicillium* em ambas as situações. (Fig. 2)

FIGURA 2

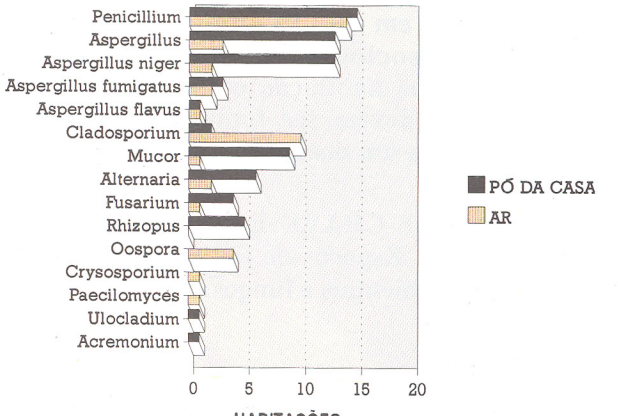


Figura 2 - Comparação entre a frequência de isolamento dos principais tipos de fungos no pó e no ar, das 20 habitações estudadas.

Se atendermos à densidade de colónias, praticamente só 3 grupos são abundantes: Os *Cladosporium*, principalmente no ar, os *Penicillium* e os *Aspergillus*. Os outros fungos embora isolados em razoável proporção de habitações surgem com um número modesto de colónias, como é o caso da *Alternaria*. (Fig. 3)

FIGURA 3

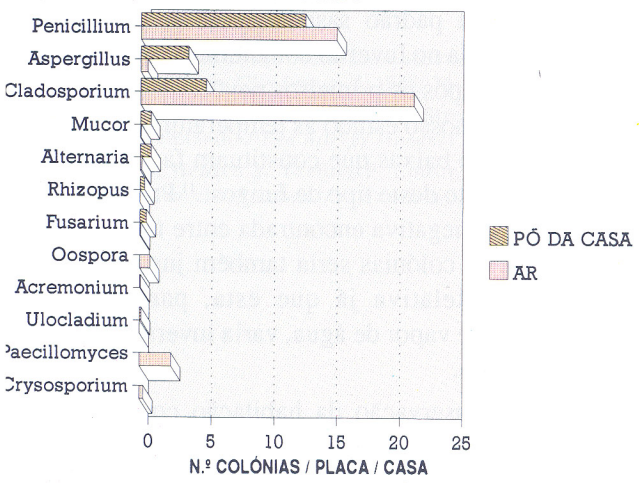


Figura 3 - Comparação entre a densidade média de cada tipo de fungo no ar e no pó, respectivamente, expresso em número de colónicas por placa e por habitação.

Das habitações estudadas, 10 apresentavam grande densidade de colónicas de formas leveduriformes (> de 30/placa), tendo sido isolado com maior frequência a *Torulopsis candida* como a espécie predominante. (Fig. 4)

FIGURA 4

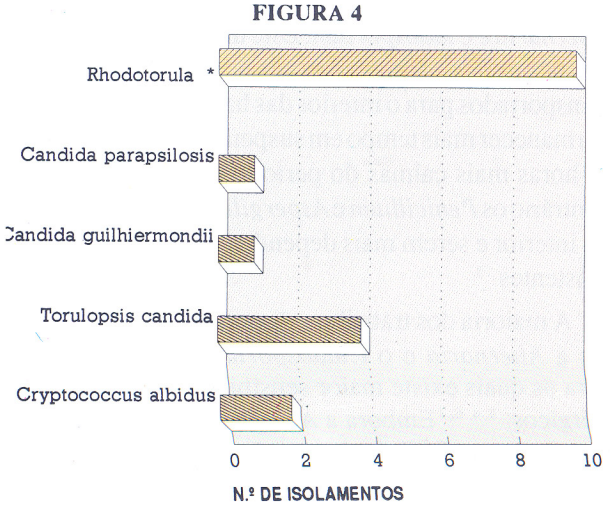


*Figura 4 - Frequência de isolamentos das leveduras predominantes nas 10 habitações com maior densidade de colónias leveduriformes. * A frequência atribuida à Rhodotorula refere-se à totalidade das 20 placas, pois a sua identificação baseou-se na inconfundível pigmentação das suas colónias.*

Não se encontrou correlação entre a densidade de colónias no ar e no pó (Tab. I). A densidade de colónias no pó apresenta uma relação directa com a Humidade Relativa e inversa com a temperatura obtida no interior das habitações. Não foi encontrada qualquer relação entre a temperatura ou humidade destas e as colónias do ar. (Tab. I)

TABELA I

CORRELAÇÃO DE PEARSON	DENSIDADE DE COL. DE FUNGOS NO PÓ	DENSIDADE DE COL. DE FUNGOS NO AR
TEMPERATURA	R = - 0,48 p = 0,03	R = - 0,13 p = 0,59
HUMIDADE RELATIVA	R = 0,47 p = 0,04	R = 0,25 p = 0,29
DENSIDADE DE FUNGOS NO PÓ	—	R = 0,14 p = 0,58

***Tabela I** - Coeficientes de correlação entre densidade global de fungos (em n.º de colónias por placa) e variáveis ambientais.*

Verificou-se que as habitações localizadas em meio suburbano, apresentavam comparativamente com as do meio urbano, maiores densidades de fungos nas placas do ar, e muito particularmente de *Cladosporium* embora existisse semelhança nas médias da temperatura e humidade relativa em ambos os casos. (Tab. II)

TABELA II

	MEIO URBANO N = 10	MEIO SUBURBANO N = 10	t - STUD
DENSIDADE DE COL. NO PÓ	27,9 ± 30,5	20,7 ± 30,0	t = 0,5 p = 0,6
DENSIDADE DE COL. NO AR	13,4 ± 15,6	69,7 ± 66,1	t = 2,6 p = 0,02
DENSIDADE DE COL. NO AR DE Cladosporium	2,6 ± 6,5	40,0 ± 33,5	t = 3,5 p < 0,01
TEMPERATURA ° C	13,4 ± 2,1	12,7 ± 2,1	t = 0,7 p = 0,47
HUMIDADE RELATIVA	90,1 ± 6,6	91,1 ± 3,8	t = 0,42 p = 0,68

***Tabela II** - Comparação das densidades médias de fungos, de temperatura e de humidade entre as habitações de meio urbano e suburbano.*

Em relação ao estado de conservação das habitações, as que se encontravam em piores condições revelaram também maiores densidades de fungos no pó, apresentando paralelamente as temperaturas mais baixas e maiores valores de humidade relativa, embora este factor não tivesse relação com a densidade de colónias do ar. (Tab. III)

TABELA III

	HABITAÇÕES COM BOA CONSERVAÇÃO N = 9	HABITAÇÃO COM MÁ CONSERVAÇÃO N = 9	TESTE t STUDENT
DENSIDADE DE COL. NO PÓ	12,0 ± 8,3	40,8 ± 39,0	t = 2,1 p = 0,05
DENSIDADE DE COL. NO AR	28,4 ± 44,0	45,0 ± 56,0	t = 0,49 p = 0,71
TEMPERATURA ºC	14,2 ± 1,4	10,2 ± 2,0	t = 2,3 p = 0,03
HUMIDADE RELATIVA	87,1 ± 4,3	92,9 ± 3,9	t = 2,73 p = 0,01

***Tabela III** - Comparação das densidades médias de fungos e de temperatura e humidade, em relação com a conservação das habitações.*

DISCUSSÃO

No nosso trabalho efectuamos as amostragens durante o período de Inverno que nas condições climáticas da região do Porto corresponde à estação do ano com maiores valores de humidade relativa, [14] condição importante para o desenvolvimento dos fungos.

A maioria dos trabalhos publicados sobre fungos no interior das habitações estuda preferencialmente os fungos existentes no ar, [2, 4, 12, 13, 14] apenas alguns o fazem em relação aos do pó. [4]

O tempo escolhido para a exposição das placas depende da quantidade de esporos presentes no meio. Ele deverá ser o suficiente para se obter uma amostra representativa, mas não demasiado, que proporcione um número excessivo de colónias que dificultem a sua descriminação e identificação. No nosso trabalho optamos por colocar as placas no quarto de dormir, apenas durante o período nocturno, evitando a turbulência do ar provocada pelos movimentos dos ocupantes da habitação. Pensamos assim, detectar preferencialmente os esporos que mais tempo permanecem no ar e que em maior proporção possam ser inalados durante o sono, período habitualmente de maior permanência na habitação.

Durante o dia, com a actividade normal dos habitantes, é provável que muitos dos esporos encontrados no pó possam existir em suspensão no ar e serem também inalados. Consideramos deste modo que a avaliação da exposição a fungos numa residência, para ser completa, deverá associar ambos os métodos.

Os tipos de fungos representados numa habitação, constituem apenas uma frequência relativa, por serem resultado de uma amostra, não se podendo excluir a possibilidade de outras espécies também aí existirem. No entanto, estas não serão certamente as mais abundantes.

A concentração de fungos no pó parece depender fundamentalmente das condições ambientais das habitações, particularmente da humidade relativa. [5, 13] A ocorrência de maiores concentrações de esporos com temperaturas mais baixas, encontra-se aparentemente em contradição com o verificado nos países do norte da Europa em que a alergia a fungos apresenta um padrão sasonal, com diminuição da sintomatologia no Inverno coincidindo com a redução dos esporos após os primeiros nevões. [3, 6] No entanto, na região do nosso estudo as temperaturas de Inverno nunca são tão baixas que constituam factor limitante do crescimento deste tipo de fungos. [11] Por outro lado, a correlação negativa encontrada entre temperatura e densidade de colónias seria também justificada pela Humidade Relativa já que esta, para a mesma quantidade de vapor de água, varia inversamente com a temperatura.

A má conservação da habitação constitui outro factor importante, por se associar frequentemente a infiltrações de água, o que condiciona maiores níveis de humidade, e a materiais degradados, possíveis substratos dos fungos. [5, 13]

Nas habitações estudadas, os fungos no ar, dos quais o *Cladosporium* é o mais abundante, ocorrem em maiores concentrações nas localizadas em meio suburbano, de forma independente das condições do interior, mesmo da humidade. [14] Este facto sugere um efeito favorecedor da presença de vegetação no exterior, que sendo particularmente abundante nas regiões rurais e suburbanas, é reconhecido como bom substrato para o desenvolvimento, entre outros, de *Fusarium, Alternaria* e *Cladosporium*. Este último possui esporos de pequenas dimensões que serão facilmente transportados para o interior das habitações e aí podem permanecer mais tempo em suspensão, mesmo durante as horas mais calmas do período nocturno. [3, 4, 5] Pelo contrário os *Penicillium* e *Aspergillus* devem ter origem no interior e serem mais dependentes das condições aí existentes. [3]

A maioria dos trabalhos são unanimes em considerar a *Alternaria* e o *Cladosporium* como os fungos para os quais existe maior sensibilização nos doentes alérgicos. [2, 4, 6, 7] Embora a *Alternaria* no nosso estudo se encontre em 35% das habitações é pouco abundante ao contrário do *Cladosporium* situação que aponta para a necessidade de inclusão do *Cladosporium* entre os alergénios a pesquisar, particularmente se reside num meio rodeado de vegetação.

BIBLIOGRAFIA

1. **JA Esteves, JD Cabrita, G Nobre.** Micologia Médica. *Edição Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1977.*
2. **Rantio-Lehtimaki A.** Evaluating the penetration of Cladosporium spores into the human respiratory system on the basis of aerobiological sampling results. *Allergy. 1989; 44: 18-24.*
3. **Salvaggio J, Aukrust L.** Mould induced asthma - - Postgraduated Course Presentations. *J. Allergy Clin Immunol.* 1981; 68: 5, 327-46.
4. **Gravesen S.** Indoor airborne mould spores. *Allergy.* 1985; 40 (Supp. 3): 21-33.
5. **Reed C.** What we do and do not know about mould allergy and asthma. *J. Allergy Clin Immunol.* 1985; 76: 6, 773-775.
6. **Nordvall S, Ericksson M, Rylander E. Stromquist L.** Fungal allergy in children. *J Ped Allergy Immunol* 1990; 1: 68-73.
7. **Lelong M, Henard J, Thelliez P, Cousin M.** L' allergie à Cladosporium chez l' enfant. *Rev Fr Allergol* 1990; 30: 4, 257.
8. **Licorish K, Novey H, Kozak P, Fairshter R, Wilson A.** Role of Alternaria and Penicillium spores in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 819-25.
9. **Strachan D.** Damp housing and childhood asthma: Validation of Reporting of Syntoms.*BMJ.* 1988; 297: 1223-1226.
10. **Dales R, Burnett R, Zwanenburg H.** Adverse health effects among adults exposed to home dampness and moulds. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 505-9.
11. **Orlando Ribeiro, Lautensach H, Daveau S.** Ritmo Climático e Paisagem in Geografia de Portugal, Lisboa, *Editora João Sá da Costa,* 1989: 337-464.
12. **Pecher S, Castro G, Borras M.** Anemophilus fungi in the Western Brazilian Amazon Basin. Allergol et Immunopathol. 1988; 16: 5, 359-362.
13. **Prahl P.** Reduction of indoor airborne mould spores. *Allergy.* 1992; 47: 362-365.
14. **Verhoeff AP, Wijnen JH, Brunekreef B, Fischer P, Reenen- -Hoekstra ES, Samson RA.** Presence of viable mould propagules in indoor air in relation to house damp and outdoor air. *Allergy.* 1992; 47: 83-91.

Alergia à Penicilina

INÊS LOPES *, HELENA FALCÃO*, MARIANELA VAZ** - *Porto, Portugal*

RESUMO

A penicilina, seus derivados semi-sintéticos e as cefalosporinas induzem com frequência reacções alérgicas. Estas podem ocorrer durante o tratamento inicial, no entanto o mais frequente é o seu aparecimento em administrações subsequentes. Os autores discutem os mecanismos etiopatogénicos, manifestações clínicas e aspectos de diagnóstico e terapêutica.

PALAVRA-CHAVES: Penicilina, Reacções alérgicas, Dessensibilização.

SUMMARY

Penicillin, its derivatives and cephalosporins frequently induce allergic reactions. Though they can occur following the first administration, attacks seem to be more common when it is used subsequently. In this paper, the authors discuss the etiopathogenic mechanisms, clinical manifestations, diagnosis and treatment.

KEY-WORDS: Penicillin, Allergic reactions, Desensitization.

INTRODUÇÃO

Os antibióticos B-lactâmicos (penicilina, derivados semi-sintéticos, cefalosporinas) induzem com frequência reacções alérgicas. [1]

O ácido 6-aminopenicilânico, que constitui a estrutura comum de todas as penicilinas, é formado por um anel de tiazolidina (a) ligado a um anel B-lactâmico (b) (Figura 1). A abertura do anel B-lactâmico dá origem à fracção peniciloílica que actua como estrutura sensibilizante quando ligada a proteínas tecidulares. [2] Uma vez que constitui um dos produtos metabólicos existentes em maior quantidade tem sido designada como determinante hapténico major. Uma quantidade pequena de penicilina, aproximadamente 5%, é metabolizada por outras vias e os produtos de degradação têm sido referidos como determinantes antigénicos minor.

FIGURA 1

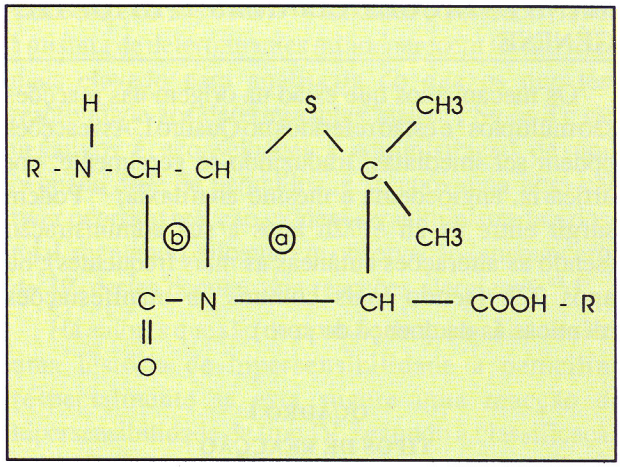


***Figura 1** - Ácido 6-aminopenicilânico*

A penicilina é uma substância de baixo peso molecular, actua como hapteno, tornando-se imunogénica após ligação com proteínas tecidulares. [3]

Uma vez que o núcleo 6-aminopenicilânico está presente em todas as penicilinas semi-sintéticas, facilmente se compreende a existência de reactividade cruzada entre elas. [2] Por outro lado, o núcleo básico das cefalosporinas é semelhante ao das penicilinas e daí resulta que não possam ser usadas como substitutos. [2,4,5]

Alguns estudos mostram que 50 a 85% dos doentes que reagem à penicilina também reagem às cefalosporinas. [6]

INCIDÊNCIA

A incidência de reacções alérgicas à penicilina e derivados semi-sintéticos varia entre 1 e 10% e a anafilaxia induzida pelo fármaco ocorre entre 1 e 5 por

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia.

** Chefe de Serviço de Imunoalergologia e responsável pela Unidade de Imunoalergologia do H.S. João, Porto.

10.000 doentes em tratamento. [7] As reacções podem ocorrer durante o tratamento inicial, no entanto, o mais comum é o doente apresentar tolerância na primeira administração. [8]

As reacções anafilácticas à penicilina surgem com maior frequência nos adultos entre os 20 e os 49 anos de idade. [7] A raça e o fenótipo HLA parecem não influenciar a sua incidência. [9] Os atópicos parecem não apresentar um risco maior de desenvolver reacção alérgica, [10] assim como os que têm reactividade cutânea imediata para o fungo *Penicillium*. [11] A via de administração é um factor importante influenciando a frequência das reacções; verifica-se uma menor incidência de sensibilização com a administração oral, em contraste com a via tópica e parentérica. [12,13] O risco é também maior com a terapêutica intermitente. [14]

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ETIOPATOGÉNESE

Os mecanismos que estão na origem das reacções são múltiplos [8] e estão referidos no Quadro I. As reacções podem ser imediatas, traduzindo-se geralmente, por urticária, angioedema e mesmo anafilaxia; [15] Podem surgir entre as 2h e 72h após a sua administração (sendo as alterações cutâneas as mais frequentes), ou após 72h (sendo mais comuns as manifestações idênticas ás da doença do soro). [1]

QUADRO I
TIPOS DE REACÇÃO [1]

- Imunológicas
  - I - Imediata
  - II - Citotóxica
  - III - Imunocomplexos
  - IV - Hipersensibilidade retardada
- Não imunológicas

A administração de penicilina, pode ainda desencadear as seguintes alterações:

Hematológicas

1. Anemia hemolítica
2. Leucopenia com neutropenia
3. Trombocitopenia
4. Alterações da coagulação

A ocorrência de anemia hemolítica é devida à ligação do fármaco às proteínas da membrana celular do glóbulo rubro. [16] O anticorpo envolvido é geralmente da classe IgG, [17] embora anticorpos anti-penicilina IgM e IgA tenham sido implicados. [18] O teste de Coombs directo é positivo em cerca de 3% dos doentes tratados com altas doses (10-20 milhões U/dia, por via endovenosa); [19] apenas uma pequena percentagem desenvolve anemia hemolítica. [20] Alguns investigadores observaram níveis elevados de imunocomplexos circulantes em associação com o teste de Coombs positivo. [21] A hemólise é geralmente extravascular; [20] quando é intravascular existe também activação do complemento. [22]

O aparecimento de leucopenia e neutropenia parece envolver mecanismos imunológicos e tóxicos. [23] Detectou-se no soro dos doentes tratados a presença de anticorpos anti-neutrófilo capazes de opsonizar os neutrófilos; [24] no entanto outros autores explicam a neutropenia por inibição não imunológica, dose-dependente, das células percursoras mieloides. [25]

A trombocitopeneia parece ser mediada imunologicamente embora os mecanismos não sejam ainda bem conhecidos. [26]

Também têm sido referidas alterações da coagulação, síndrome hemolítico-urémico e inibição do factor VIII. [27-29]

Renais

O aparecimento de insuficiência renal aguda no decurso do tratamento, pode traduzir a existência de glomerulonefrite e/ou nefrite intersticial. [30-32]

O início de insuficiência renal, febre, "rash", artralgias, hematúria, proteinúria, piúria, eosinofilúria e eosinofilia sanguínea caracterizam a nefrite intersticial. [31] A patogénese desta é desconhecida, no entanto, os mecanismos imunológicos celulares e humorais parecem ser importantes, uma vez que existe deposição de imunoglobulinas, C3 e células mononucleares ao longo da membrana basal. [2]

Cutâneas

As manifestações cutâneas mais comuns surgem sob a forma de "rash" maculo-papular, com início entre o 6.º e 11º dias de terapêutica; [1] em 25% dos casos encontra-se associado a títulos elevados de anticorpos IgM com especificidade peniciloilica [33] e em 50% a anticorpos IgG para estruturas intercelulares epiteliais. [34] A dermatite de contacto também pode ocorrer e o mecanismo imunológico envolve a reacção tipo IV de Gell e Coombs. [1]

A penicilina tem sido implicada na patogénese de outras doenças cutâneas tais como: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliativa, necrólise epidérmica, eritema nodoso, angeíte

necrotizante, pênfigo vulgar e urticária crónica, [2] embora os mecanismos imunológicos não sejam conhecidos. [35]

Pulmonares

As manifestações pulmonares são pouco frequentes. Verificou-se a ocorrência de infiltrados pulmonares com eosinofilia periférica no decurso da terapêutica, [15] assim como asma brônquica após inalação de penicilina. [36]

Outras Manifestações

A penicilina parece ser a causa mais comum de reacções do tipo da doença do soro. [37] Um síndrome caracterizado por urticária recorrente e artralgias pode surgir após 2 a 15 semanas de suspensão da terapêutica. Este é devido à existência de anticorpos anti-penicilina IgG, IgM e IgE com especificidade para os determinantes antigénicos major e minor. [2]

DIAGNÓSTICO E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A história clínica é essencial para caracterizar o tipo de reacção e mecanismo(s) envolvido(s).

Os testes cutâneos (Tc) (prick e intradérmicos) (Quadro II), são os que se têm mostrado mais eficazes na avaliação da hipersensibilidade à penicilina, [2] detectando cerca de 100% dos indivíduos de alto risco. [2, 41] Estão indicados apenas quando haja necessidade absoluta e imediata de terapêutica. [2, 38] A sua constituição deve englobar o determinante major e a mistura de determinantes minor. [2] Desde que sejam realizados correctamente, o risco de reacções graves é muito pequeno, [2] no entanto pode ocorrer sensibilização dos doentes. [42] Os Tc prick são considerados positivos quando a pápula é maior ou igual à obtida com o controle positivo. Os Tc intradérmicos são positivos quando a pápula, com halo de eritema, é pelo menos 1 a 2 mm maior (nos 2 diâmetros perpendiculares) que a pápula inicial ou o controle. [43] O tempo de intervalo entre as reacções e a sua realização pode influenciar os resultados: [43] quanto maior for esse intervalo menor a incidência de respostas positivas. [44] Segundo vários autores, se os Tc são positivos, o risco de ocorrência de reacção alérgica, varia entre 65% e 73%; [45-48] doentes com reactividade à mistura de determinantes minor parecem ter um risco mais elevado para anafilaxia do que os que têm reactividade aos determinantes major. [3] Se os Tc são negativos é aconselhável a administração de uma pequena dose de penicilina, e se após uma hora não tiver ocorrido reacção, poderá ser administrada a dose total, mantendo o doente em observação (apenas cerca de 3% destes doentes têm reacções alérgicas). [43, 49]

Há autores que são de opinião de que quando existe uma história de hipersensibilidade à penicilina (especialmente se esta sugere uma reacção de hipersensibilidade de tipo IV, segundo a classificação de Gell e Coombs), devem ser também realizados testes tipo "patch". [50]

A determinação de IgE total pode ter algum valor no diagnóstico das reacções agudas, uma vez que está significativamente aumentada. [51]

A pesquisa de anticorpos IgE específicos pode identificar, sem risco, doentes sensíveis à penicilina; [52, 53] existe no entanto uma maior percentagem de falsos negativos; [2, 54] pode ser útil na confirmação da etiologia da morte por choque anafiláctico. [55]

O teste de provocação (conjuntival, intradérmico, intramuscular ou endovenoso) com o fármaco suspeito pode dar origem a reacções fatais e está formalmente contra-indicado. [1]

O fármaco de escolha para o doente alérgico à penicilina é um antibiótico não beta-lactâmico que exerça um efeito satisfatório. [2]

Estudos preliminares indicam que os antibióticos beta-lactâmicos monocíclicos (ex: aztreonam) têm uma reactividade cruzada muito pequena com os restantes fármacos beta-lactâmicos já conhecidos. [56]

QUADRO II
TESTES CUTÂNEOS [38, 39, 40]

FÁRMACO	TESTE	CONCENTRAÇÃO	VOLUME
Penicilina G	Prick	10.000 U/ml	1 gota
	ID	100 U/ml	0,02 ml
		1000U/ml	0,02 ml
		10.000 U/ml	0,02 ml
(Peniciloil) Polilisina	Prick	6×10^{-5} mol/L	1 gota
	ID	6×10^{-5} mol/L	0,02 ml
Determinantes minor	Prick	10^{-2} mol/L	1 gota
	ID	10^{-2} mol/L	0,02 ml
Outros fármacos	Prick	0,025 mg/ml	1 gota
		0,25 mg/ml	1 gota
		2,5 mg/ml	1 gota
	ID	25 mg/ml	1 gota
		2,5 mg/ml	0,02 ml
		25 mg/ml	0,02 ml

Doentes com história de reacções alérgicas à penicilina são candidatos a dessensibilização se se verificarem as condições referidas no Quadro III. [57]

QUADRO III

CONDIÇÕES NECESSÁRIAS PARA SE PROCEDER À DESSENSIBILIZAÇÃO COM PENICILINA

1 - Testes cutâneos positivos à penicilina.

2 - Infecção com um microorganismo sensível a um antibiótico beta-lactâmico.

3 - Inexistência de antibiótico alternativo.

4 - Infecção que põe em perigo a vida do doente.

5 - Risco de ocorrência de reacção alérgica fatal menor do que o risco de infecção fatal.

Este procedimento também pode estar indicado quando há doença ocupacional desencadeada por este fármaco (ex: enfermeiros e trabalhadores com plantas produtoras de penicilina). [58, 59] Doentes com dermatite esfoliativa não devem ser dessensibilizados. [11]

Têm sido propostos vários métodos de dessensibilização: oral, [60] subcutâneo, [61] intramuscular [62] e endovenoso. [63] Não é aconselhado qualquer tratamento preventivo, para que a reacção possa ser rapidamente reconhecida. [2, 57] Nos quadros IV a VII apresentam-se os vários esquemas de dessensibilização. A forma oral é eficaz e parece ser a forma mais segura; é também um método aceitável nas grávidas. [12, 57, 60, 64, 65] Se o doente não tolera medicação oral ou se o antibiótico necessário não existe na forma oral deve ser realizada a dessensibilização parentérica. [65] Logo que seja atingida a dose total, o tratamento deve prosseguir de imediato. [2] Após a dessensibilização as concentrações de penicilina devem ser mantidas elevadas para suprimir qualquer reacção IgE dependente. Se não for uma dose a dessensibilização deve ser repetida; [1] as preparações de libertação lenta parecem ser capazes de a sustentar por 3 semanas. [60]

O doente deve manter-se em observação durante 48 a 72 horas após o início da terapêutica. [2]

QUADRO IV

DESSENSIBILIZAÇÃO ORAL COM PENICILINA [64]

DOSE * (n.º)	UNIDADES ADMINISTRADAS	VIA
1	100	oral
2	200	oral
3	400	oral
4	800	oral
5	1600	oral
6	3200	oral
7	6400	oral
8	12800	oral
9	25000	oral
10	50000	oral
11	100000	oral
12	200000	oral
13	400000	oral
14	200000	SC
15	400000	SC
16	800000	SC
17	1000000	IM
18	Doses terapêuticas (contínuas)	IV

* *Doses administrados com 15 minutos de intervalo, a não ser que ocorram reacções sistémicas.*

QUADRO V

DESSENSIBILIZAÇÃO PARENTÉRICA COM PENICILINA G [39]

DOSE * (n.º)	CONCENTRAÇÃO Unidades/ml	VOLUME (ml)
1	100	0,05
2	100	0,1
3	100	0,2
4	100	0,4
5	100	0,8
6	1000	0,15
7	1000	0,3
8	1000	0,6
9	1000	1,0
10	10000	0,2
11	10000	0,4
12	10000	0,8
13	100000	0,15
14	100000	0,3
15	100000	0,6
16	100000	1,0
17	1000000	0,2
18	1000000	0,4

* *Doses administradas com 15 minutos de intervalo, a não ser que ocorram reacções sistémicas.*

QUADRO VI

DESSENSIBILIZAÇÃO ORAL COM ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS [65]

DOSE * (n.º)	CONCENTRAÇÃO (mg/ml)	VOLUME (ml)
1	0,5	0,1
2	0,5	0,2
3	0,5	0,4
4	0,5	0,8
5	0,5	1,6
6	0,5	3,2
7	0,5	6,4
8	5,0	1,2
9	5,0	2,4
10	5,0	4,8
11	50,0	1,0
12	50,0	2,0
13	50,0	4,0
14	50,0	8,0

Observar o doente durante 30 minutos; se não ocorrer reacção, administrar 1 gr. do mesmo fármaco, por via e.v.

** intervalo entre as doses: 15 minutos; a dose dever ser diluída em 30 ml de água, para ser ingerida.*

QUADRO VII

DESSENSIBILIZAÇÃO PARENTÉRICA COM ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS [65]

DOSE * (n.º)	CONCENTRAÇÃO (mg/ml)	VOLUME (ml)
1	0,1	0,1
2	0,1	0,2
3	0,1	0,4
4	0,1	0,8
5	1	0,16
6	1	0,32
7	1	0,64
8	10	0,12
9	10	0,24
10	10	0,48
11	100	0,1
12	100	0,2
13	100	0,4
14	100	0,8
15	1000	0,16
16	1000	0,32
17	1000	0,64

Observar o doente durante 30 minutos; se não ocorrer reacção, administrar 1 gr. do mesmo fármaco, por via e.v.

** as doses poderão ser administradas por via SC, IM ou EV; intervalo entre as doses: 15 minutos*

No Quadro VIII apresentam-se as complicações que podem surgir na sequência da dessensibilização.

QUADRO VIII

COMPLICAÇÕES DA DESSENSIBILIZAÇÃO E RESPECTIVA ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

COMPLICAÇÕES	*ORIENTAÇÃO*
Manifestações hematológicas	
• Anemia hemolítica [64]	Se ocorrer hemólise significativa dever ser interrompido o tratamento. [2]
• Leucopenia [23]	
• Neutropenia [23]	Interromper o tratamento quando clinicamente justificado.
• Trombocitopenia [26]	
• Alterações de coagulação [27]	
• Doença do soro [64]	Interromper o tratamento.[2] O uso de anti-histamínicos e anti-inflamatórios poderá estar indicado, [1] assim como a dieta sem leite ou derivados. [33]
Manifestações renais	
• Nefrite intersticial [64]	Interromper o tratamento; [67] pode ser necessário o recurso à diálise.[2] O uso de corticosteróides é controverso. [68]
Manifestações cutâneas	De acordo com o tipo de manifestação, ponderar a suspensão da terapêutica; [69] poderá ser útil o tratamento com anti-histamínicos [70] e corticosteróides.
Manifestações cardiopulmonares	
• Quadro clínico associado a infiltrados pulmonares e eosinofilia periférica [15]	Interrupção da terapêutica e tratamento sintomático.
• Anafilaxia	Interrupção imediata do tratamento e instituição de medidas adequadas à situação.

Nas alergias ocupacionais ou em casos em que é necessário o tratamento de manutenção (ex: fibrose cística, neutropenia crónica) [54, 64, 71] os doentes são dessensibilizados e em seguida mantêm-se a fazer penicilina oral diariamente; [54] uma vez interrompendo o tratamento, o doente dever ser avisado de que pode tornar-se de novo alérgico. [2]

Finalmente salienta-se que os doentes com história de reacção à penicilina ou que tiveram Tc positivos devem ser avisados que não a devem tomar e devem usar uma placa com esta informação.

BIBLIOGRAFIA

1. **Rocklin RE:** Penicillin reactions. Desensitize or discontinue? *Hospital Practice January* 1986; 30: 75-89.
2. **Erffmeyer JE:** Penicillin Allergy. *Clin Rev Allergy* 1986; 4: 171-188.
3. **Levine BB:** Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *New Engl J Med* 1966; 275: 1115-1125.
4. **Abraham GN, Petz LD, Fudenberg HH:** Immunohaematologic crossallergenicity between penicillin and cephalotin in humans. *Clin Exp Immunol* 1968; 3: 343-357.

5. **Wagelie RG, Dukes CD, Govern JP:** Antigenicity and crossreactivity of 6-aminopenicilanic acid and penicillin G. *J Allergy* 1963; 34: 489-497.
6. **Patterson R, De Swarte RD, Greenberger PA** et al: Drug allergy and protocols for management of drug allergies. *N Engl Reg Allergy Proc* 1986; 7: 325.
7. **Idsoe O, Guthe T, Willcox RR** et al: Nature and extent of penicillin side reactions, with particular reference to fatalities from anaphylatic shock. *Bull World Health Org* 1968; 38: 159-188.
8. **Sogn DD:** Prevention of allergic reactions to penicillin. *J allergy Clin Immunol* 1986; 76: 1051-1052.
9. **Spengler H, Weck AL:** Evaluation of genetic control of the immune response to penicillin in man. *Monogr Allergy* 1977; 11: 116-123.
10. **Green GR, Rosenblum A:** Report of the penicillin study group - American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48: 331-343.
11. **Sogn DD:** Penicillin Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 589-593.
12. **Herman R, Jick H:** Cutaneous reaction rates to penicillins - oral versus parenteral. *Cutis* 1979; 24: 232.
13. **Weinstein L, Weinstein AJ:** The pathophysiology and pathoanatomy reactions to anti-microbial agents. *Adv Intern Med* 1979; 19: 109.
14. **De Swarte RD:** Drug-Allergy. In Allergic Diseases - Diagnosis and management. Pattersson R, Philadelphia, Toronto, JB. *Lippincott Company,* 1973; 393.
15. **Reechlins, Loveless MH, Kane EG:** Loefler's Syndrome following penicillin therapy. *Ann Inter Med* 1953; 28: 113-120.
16. **Josephson AS, Kaplan A:** Interaction of penicillin and erytrocytes. *J Immunol* 1967; 98: 293-302.
17. **Levine B, Redmond A:** Immunochemical mechanisms of penicillin--induced Coombs positivity and hemolytic anemia in man. *Int Arch Allergy* 1967; 21: 594-606.
18. **Bird WG, Wingham J, Gunstone RF** et al: Acute haemolytic anemia due to IgM and IgA penicillin antibody. *Lancet* 1975; 11: 462.
19. **Worledge SM:** Immune drug-induced hemolytic anemias. *Semin Hematol* 1973; 10: 327-344.
20. **Garraty G, Petz LD:** Drug-induced immune hemolytic anemia. *Am J Med* 1975; 58: 398-407.
21. **Funicella T, Weinger RS, Moake JL** et al: Penicillin-induced immunohemolytic anemia associated with circulating immune complexes. *Am J Hematol* 1977; 3: 219-223.
22. **Kerr RO, Cardamone J, Dalmassa AP** et al: Two mechanisms of erithrocyte destruction in penicillin-induced hemolytic anemia. *N Engl J Med* 1972; 287: 1322-1325.
23. **Bang NV, Kammer RB:** Hematologic complications associated with B-lactam antibiotics. *Rev Infect Dis* 1983 (Supp. 2): 380-393.
24. **Neftel KA, Walti M, Spengler H** et al: Neutropenia after penicillins: toxic or immunomediated? *Klin Wochenschr* 1981; 59: 877-888.
25. **Neftel KA, Muller MR, Hansen SP** et al: More on penicillin-induced leucopenia. *N Engl J Med* 1983; 308: 901.
26. **Aster RH:** Trombocytopenia due to enhanced platelet destruction. In Hematology. Williams WJ et al, Second edition, *NY MC Graw--Hill,* 1977; 1326-1359.
27. **Andrassay K, Ritz E, Hasper B** et al: Penicillin-induced coagulation disorder. *Lancet* 1976; 11: 1039-1041.
28. **Brandslund I, Peterson PH, Strunge P** et al: Haemolytic uremic syndrome and accumulation of haemoglobin haptoglobin complexes in plasma in serum sickness caused by penicillin drugs. *Haemostasis* 1980; 9: 192-203.
29. **Klein KG, Parkin JD, Madarcs F:** Studies on an acquired inhibition of factor VIII induced by penicillin allergy. *Clin Exp Immunol* 1976; 26: 155-161.
30. **Springs M:** Purpura and nephritis after administration of procaine penicillin. *Jama* 1951; 147: 1139-1141.
31. **Carre IJ, Squire JR:** Anuria ascribed to acute tubular necrosis in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1956; 31: 512-522.
32. **Baldwin DS, Levine BB, Maclusky RT** et al: Renal failure and intersticial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med* 1968; 279: 1245-1252.
33. **Levine BB, Redmond AP, Fellner MJ** et al: Penicillin allergy and the heterogenous immune response of man to benzyl-penicillin. *J Clin Invest* 1966; 15: 1895-1906.
34. **Fellner MJ, Fukuyama K, Moshell A** et al: Intercellular antibodies in blood and epidermis. A histochemical study of IgG immunoglobulins in patients with late reactions to penicillins and their comparison with similar antibodies in patients with pemphigus vulgaris. *Br J Derm* 1973; 89: 115-126.
35. **De Swarte RD:** Drug Allergy. In allergic diseases. Diagnosis and management. Patterson R, II Ed, Philadelphia, J.B. *Lippincott company,* 1980; 452.
36. **Davies RJ, Hendrick DJ, Pepys J:** Asthma due to inhaled chemical agents: ampicillin, benzylpenicillin, 6-aminopenicillanic acid, and related substances. *Clin Allergy* 1974; 44: 227-247.
37. **Frick OL:** Serum sickness. In Allergy Principles and Practice. Middleton E, Reed CE, Ellis EF. St. Louis, *the C. V. Mosby Company,* 1978; 547.
38. **Adinoff DA:** Penicillin. In Manual of clinical problems in Asthma, Allergy and related disorders. Bukstein DA, Strunk RC; *Little Brown and Company, Boston,* 1984.
39. **Anderson JA, Adiknson NF:** Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1987; 258: 2891-2899.
40. **De Swarte RD:** Drug allergy. In allergic diseases, diagnosis and management: Patterson R. Philadelphia, *J.B. Lippincott,* 1972.
41. **De Swarte RD, Smith BC:** Allergic reactions to drugs. In Allergy and Clinical Immunology: Lockley RF, Garden Citty, NY, *Medical Examination Publishing Com.,* 1979; 884.
42. **Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS** et al: Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 171.
43. **Solley GO, Gleich GJ, Van Dellen RG:** Penicillin allergy: clinical experience with a batery of skin-test reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 238-244.
44. **Finke SR, Grieco MH, Connel JT** et al: Results of comparative skin tests with penicilloyl-polylysine and penicillin in patients with penicillin allergy. *Am J Med* 1965; 38: 71-82.
45. **Levine BB, Zolov DM:** Prediction of penicillin allergy by immunological tests. *J Allergy* 1969; 43: 231-244.
46. **Green GR, Rosemblum AH, Sweet LC:** Evaluation of penicillin hypersensitivity value of clinical skin testing with penicilloyl--polylysine and penicillin G, a cooperative prospective study of the penicillin study group of the American Academy of Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 339-45.
47. **Parker CW, Shapiro J, Kern M** et al: Hypersensitivity to penicillanic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. *J Exp Med* 1962; 115: 821-38.
48. **Van Dollen RG:** Skin testing for penicillin allergy. Editorial. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 169.
49. **Ahlstedt S:** Penicillin allergy - can the incidence be reduced? *Allergy* 1984; 39: 151-164.
50. **De Haan P, Bruynzeel DP, Ketel WG:** Onset of penicillin rashes: relation between type of penicillin administered and type of immune reactivity. *Allergy* 1986; 41: 75-78.
51. **Kraft D, Roth A, Mixher P** et al: Specific and total serum IgE measurements in the diagnosis of penicillin allergy. A long term follow-up study. *Cl Allergy* 1977; 7: 21-28.
52. **Kraft D, Wide L:** Clinical patterns and results of radioallergosorbent tests (RAST) and skin tests in penicillin allergy. *Br J Dermatol* 1976; 94: 593.

53. **De Haan P, Boorsma DM, Kalsbeek GL:** Penicillin hypersensitivity. Determination and classification of anti-penicillin antibodies by the enzyme-linked immunosorbent assay. *Allergy* 1979; 34: 111.

54. **Naclerio R, Mizrahi EA, Adkinson NF:** Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 294.

55. **Hoffman DR, Hudson P, Carlyle SJ** et al: Three cases of fatal anaphylaxis to antibiotics in patients with prior histories of allergy to the drug. *Ann Allergy* 1989; 62: 91-93.

56. **Saxon A, Swabb EA, Adkinson NF:** Investigation into the immunologic cross-reactivity of aztreonan with other beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 1985; 78 (Supp. 2A): 19-26.

57. **Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS** et al: Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered B-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 275.

58. **O'Driscoll BJ:** Desensitization of nurses alergic to penicillin. *Br Med J* 1955; 2: 473.

59. **Pedersen-Bjergaard J:** Specifc hyposensitization of patients with penicillin allergy. *Acta Alergol* 1969; 24: 333.

60. **Wendel GD, Stark BJ, Jamison RB** et al: Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 312, 1229-1232.

61. **Erffmeyer JE, Lieberman P:** Management of penicillin allergy in patients with bacterial endocarditis. In treatment of infective Endocarditis: Bisno AL; *NY, Gune and Stratton,* 1981; 209.

62. **Reisman RE, Rose NR, Witebsky E** et al: Penicillin allergy and desensitization. *J Allergy* 1962; 33: 178-187.

63. **Gorevic PD, Levine BB:** Penicillin Allergy: Prediction, prevention, diagnosis, treatment and desensitization. In Clinical Immunology update: reviews for physicians: Rose WF; Ny, *Elsevier Science Publishing,* 1985; 117-139.

64. **Stark BJ, Earl HS, Gross GN** et al: Acute and chronic desensitization of penicillin allergic patients using oral penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 523.

65. **Sullivan TJ:** Drug Allergy. In Allergy principles and practice: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. *3.ª ed, vol II, St.º Louis, Mosby Co.,* 1988; 1523-1536.

66. **Patterson R, Anderson J:** Allergic reaction to drugs and biologic agents. *JAMA* 1982; 248: 2637-2645.

67. **Linton AL, Clark WF, Driedger AA** et al: Acute intersticial nephritis due to drugs. *Ann Intern Med* 1980; 93: 735-741.

68. **Appel CB:** A decade of penicillin related acute intersticial nephritis - More questions than answers. *Clin Nephrol* 1980; 13: 151-154.

69. **Levine BB:** Skin rashes with penicillin therapy: current management. *N Engl J Med* 1972; 286: 42-43.

70. **Levine BB:** Immunochemical mechanisms of drug allergy. In textbook of Immunopathology. Miescher PA, Muller-Eberhard HJ, 2ª Ed., NY Gune and Stratton, 1976; 403-419.

71. **Brown LA, Goldberg ND, Shearer WT:** Long-term ticarcillin desensitization by the continuous oral administration of penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 51.

Correspondência:
Dr.ª Inês Lopes
Unidade de Imunoalergologia
Serviço de Medicina IV - H.S. João
Alameda Prof. Hernani Monteiro
4200 PORTO

Curso de Férias para Crianças Asmáticas na Serra da Estrela - Uma Experiência a Repetir

J.E. ROSADO PINTO* - *Lisboa, Portugal*

Na sequência da nossa experiência com doentes crónicos começou em 1992, a Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia a desenvolver um trabalho comunitário dirigido aos pais e às crianças asmáticas, responsáveis por grande parte das consultas que anualmente nos frequentam.

Foi assim que na Páscoa de 1992 apareceu a possibilidade de organizar o 1.º Curso de Férias para Crianças Asmáticas na cidade de Gouveia - Serra da Estrela..

1. OS MEIOS DISPONÍVEIS:

A primeira preocupação que nos surgiu foi de encontrar um edifício onde alojar cerca de 40 crianças do grupo etário dos 8 aos 12 anos de preferência em altitude, para uma semana de férias. Encontrámos o lugar ideal na **Casa Rainha do Mundo** sob a responsabilidade das Irmãs de S. João Batista, na cidade de Gouveia. Com excelente ambiente, alimentação, jardim, quartos para 2 ou 3 pessoas, tivemos a certeza de ter encontrado o lugar certo. Depois vieram os apoios financeiros da **Merck Portuguesa** que desde logo acarinhou a ideia; da **Câmara Municipal de Gouveia** que pôs à nossa disposição os seus campos de desportos, organizou os passeios à Serra da Estrela e pôs à nossa disposição os meios audio-visuais necessários para o entretenimento das crianças; a **Escola Superior de Educação João de Deus** que sempre em colaboração connosco nos cedeu as 5 monitoras, jovens professoras do ensino básico, indispensáveis para orientarem as crianças envolvidas. Finalmente o **Hospital de Dona Estefânia** que nos dispensou um médico, uma enfermeira, a psicóloga que connosco trabalha e uma técnica de fisioterapia para acompanharem as crianças no apoio formativo.

* Chefe de Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia. Coordenador do Curso.

2. AS CRIANÇAS

Foi nossa preocupação ter um grupo etário relativamente homogéneo. Assim pensámos que o melhor seria crianças de ambos os sexos entre os 8 e os 12 anos, sem preocupação de classes sociais, embora se desse preferência às que tinham maiores dificuldades económicas. Foi proposto um preço de inscrição de 5.000 escudos, em que apenas pagaram os que podiam. Vieram 5 crianças do Hospital Pediátrico de Coimbra, 5 do Hospital de S. João, 5 de Vila Nova de Gaia - das consultas de Imunoalergologia Pediátrica - e 21 do Hospital de Dona Estefânia, seleccionadas pelos respectivos médicos e acompanhadas de um relatório elaborado no sentido de uma orientação terapêutica e do perfil da criança escolhida.

Canecas, 30 de Junho 1992

Querida enfermeira Arlete já era para lhe ter escrito há muito tempo. Mas com a escola foi passando.

Nunca me esqueci, mas também é impossível esquecer uma coisa assim tão boa e maravilhosa.

Já mais me lembro de ter passado umas mini férias assim tão boas.

Espero que se repita e eu tenha a sorte de ir outra vez.

Foi um convívio muito bom entre todos.

A oportunidade foi muito boa porque tenho a minha avó com uma trombose á mais de dois anos e ela grita e chora toda a noite e dia e eu por isso não saio porque os meus pais não podem por causa da minha avó.

Por isso só tenho de agradecer a senhora enfermeira e a todos que organizaram essa visita.

Só queria pedir uma coisa se isto realizar outra vez pedia para ficarmos com as mesmas educadoras porque eram muito muito mas muito amigas.

Deus queira que a senhora enfermeira que tenha felicidade na vida como a felicidae que nos proporsionou.

Mil beijinhos do Bruno Henriques

3. A ORGANIZAÇÃO

A centralização de toda a estrutura ficou a cargo da nossa técnica que assume a responsabilidade das relações públicas da Unidade, que contactou com os pais das crianças de Lisboa e os grupos de Coimbra e Porto, dando todos os esclarecimentos, não esquecendo que a maioria saía de casa e do convívio dos pais pela primeira vez.

O programa de actividades de 2.ª feira a sábado ficou assim determinado:

2.ª feira - chegada das crianças vindas de Lisboa e Coimbra numa camioneta. Os do Porto chegaram noutra camioneta.

3.ª feira - manhã - reconhecimento do local.
tarde - visita a Gouveia.

4.ª feira - manhã - visita à Serra da Estrela.
tarde - monitorização local.

5.ª feira - manhã - actividades desportivas
tarde - teatro e música (convívio com as crianças das Escolas locais).

6.ª feira - manhã - passeio por aldeias da Serra.
tarde - monitorização local.

Sábado - manhã - livre.
tarde - regresso a casa.

O médico e a enfermeira tinham como missão orientar as terapêuticas a instituir regularmente pelas crianças. Nenhuma teve necessidade de recorrer a alguma terapêutica de urgência. Os nebulizadores que foram do Hospital de Dona Estefânia não foram sequer abertos.

4. OBJECTIVO DAS TÉCNICAS DE APOIO

O objectivo das técnicas de apoio, no caso da fisioterapeuta, foi:

a) Conseguir que as crianças retivessem uma ideia divertida do encontro para favorecer a assimilação das noções transmitidas.

b) Saber a importância do relaxamento no controle das crises.

c) Adoptar e aprender a posição de cocheiro.

d) Saber que é mais importante saber inspirar que expirar.

e) Saber que ninguém pode respirar bem com obstrução nasal.

Foi utilizado vário material como balões, bolas, arcos, fitas.

A intervenção da psicóloga foi feita nos 2 últimos dias em colaboração com as professoras em 3 grupos de 12 crianças de forma individualizada, tendo a preocupação de perceber o que de mais importante se passou ao longo da semana, bem como uma abordagem directa ao quadro clínico das crianças. Foi objectivo específico perceber a vivência da criança asmática perante uma crise, trabalhar o seu modo de actuação, a sua responsabilidade face à doença e ainda trabalhar os "medos" em geral e o "medo antecipatório" em particular.

As 5 professoras através do mais variado apoio de jogos e meios audio-visuais que trouxeram de Lisboa, fizeram também com que a colaboração dos jovens se tornasse numa experiência muito interessante permitindo que crianças de meios sócio-económicos diferentes, com dificuldades relacionais e de comportamento, se integrassem progressivamente no grupo e fizessem amigos.

5. AS CONCLUSÕES

Quando no fim do Curso de Férias se fez um pequeno interrogatório sobre: 1) Gostaste de participar no Curso? 2) Fizeste muitas amizades? 3) O que mais te impressionou? 4) Gostarias de voltar? Porquê? - foi grato verificar que das 36 crianças todas estavam felizes por ter vivido estes dias em conjunto. O ambiente, a neve, os passeios na Serra, a festa, a comida, os acompanhantes permitiram que durante 7 dias sem angústias, medos ou crises de asma importantes, pudessem provar a si próprias e aos seus pais que podiam separar-se sem riscos e fazer amigos.

A troca de correspondência, as reuniões que posteriormente se seguiram, a confraternização, o desejo de voltar, são o maior testemunho de que valeu a pena.

Em 1993 voltaremos!

AGRADECIMENTOS

Sem eles este Projecto não seria possível.

- À Merck Portuguesa que financiou todo o projecto.
- À Câmara Municipal de Gouveia, ao seu Presidente e ao Vereador Sr. Alberto Vicente, por toda a sua disponibilidade. Ao Dr. António Cardoso Ferreira, dinamizador dos grupos de teatro e cultura infantil da região de Gouveia.
- À Escola Superior de Educação João de Deus e ao seu Director Dr. António Ponces de Carvalho e às 5 professoras pela sua total dedicação.
- À A.R.S. da Guarda e ao Dr. Gil Barreiros pelo apoio e interesse demonstrados, particularmente no Curso de Imunoalergologia que decorreu paralelamente.
- Ao Dr. Abreu Nogueira - responsável pela escolha da cidade de Gouveia, bem como pelo seu empenhamento pessoal.
- À Técnica Arlete Maia - grande dinamizadora do projecto; à Enfermeira Adozinda Esteves; à Psicóloga Vera Reimão Pinto; à Fisioterapeuta Melania Fernandes, que com prejuízo da sua própria vida pessoal se dispuseram a trabalhar para que 36 crianças desconhecidas na sua grande maioria tivessem uma semana feliz.

Síndrome de Sjögren: Manifestações Respiratórias a Propósito de Dois Casos Clínicos

J. LUÍS PLÁCIDO*, J. TORRES DA COSTA**, M. GRAÇA CASTEL-BRANCO***, HELENA BARROCA •, ELSA FONSECA ••, MARIANELA VAZ**** - *Porto, Portugal*

RESUMO

Os autores apresentam dois casos clínicos de Síndrome de Sjögren primário com sintomas referidos ao aparelho respiratório. Chamam a atenção para o envolvimento frequente das vias aéreas neste síndrome e para as dificuldades que podem surgir no diagnóstico diferencial com outras doenças das vias respiratórias. Concluem pela necessidade de um efectivo reconhecimento deste síndrome, visando uma melhor orientação destes doentes e medidas terapêuticas mais adequadas.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Sjögren, Manifestações respiratórias.

SUMMARY

The authors describe two clinical cases of primary Sjögren's syndrome with proeminent respiratory symptoms. The involvement of upper and lower respiratory tract is common and may be overlooked or misinterpreted. The correct diagnosis of this syndrome is specially important as it can be associated with several complications and to establish the appropriate therapy and prognosis.

KEY-WORDS: Sjögren's syndrome, Pulmonary involvement.

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença inflamatória crónica, de causa desconhecida, caracterizada por diminuição da secreção das glandulas salivares e lacrimais, com aparecimento de xerostomia e queratoconjuntivite seca. [1] O infiltrado linfocítico que caracteristicamente se observa nestas glandulas, pode atingir outras glandulas exócrinas e tecidos extraglandulares, justificando sintomas referidos a outros aparelhos e sistemas.

O aparelho respiratório é um orgão alvo importante nesta patologia, sendo as suas manifestações clínicas frequentes e heterogéneas. [1-9] O envolvimento das vias aéreas é o mais frequente, podendo surgir xerotraqueia/ /xerobronquite, doença obstrutiva, infecções frequentes e suas complicações (pneumonias, bronquiectasias e atelectasia). Menos comum é o atingimento intersticial, sob a forma de pneumonia intersticial linfocítica e fibrose, pseudolinfomas e linfomas. A pleura pode ser também envolvida com aparecimento de derrame, paquipleurite ou calcificações.

Várias entidades clínicas ao manifestarem-se com dispneia, tosse e/ou pieira, são muitas vezes confundidas com asma brônquica. Mais raramente asmáticos bem controlados, podem ter os seus sintomas brônquicos agravados por um novo quadro nosológico com repercussão respiratória.

Os autores apresentam os casos clínicos de duas doentes seguida na consulta de Imunoalergologia, como exemplo de cada uma destas situações e chamam a atenção para o envolvimento frequente das via aéreas no Síndrome de Sjögren.

CASO CLÍNICO 1:

C.S.G.C., caucasiana, sexo feminino, 48 anos, doméstica, é enviada à consulta de Imunoalergologia por suspeita de asma brônquica. Saudável até oito meses antes da consulta, altura em que inicia, sensação de dispneia, tosse persistente, não produtiva e infecções frequentes das vias aéreas. Refere desde há cerca de

* Interno Complementar de Imunoalergologia do Hospital de S. João (HSJ).
** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do HSJ.
*** Chefe de Serviço de Imunoalergologia do HSJ.
• Interna Complementar de Anatomia Patológica do HSJ.
•• Interna Complementar Prolongada de Anatomia Patológica do HSJ.
**** Chefe de Serviço e Directora da Unidade de Imunoalergologia do HSJ.

cinco meses prurido e sensação de corpo estranho ocular, fotofobia e sensação de boca e lábios secos. Ingeria grande quantidade de líquidos ás refeições para facilitar a mastigação e deglutição dos alimentos. Negava queixas musculares ou articulares, bem como hábitos tabágicos ou alcoólicos. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes. O exame físico era normal, exceptuando-se uma cavidade oral seca, língua despapilada e cáries dentárias.

Exames complementares

- Hemograma: Anemia normocrómica normocítica (Hgb de 11,2 g/dl; Hct 35,8%; VGM 90 fl; CHGM 31 g/dl); leucopenia (2.9 x 10^3/l) com neutropenia (39%).
- V.S. aumentada (45 mm 1.ª hora).
- Estudo da função hepática, renal e tiroidea sem alterações.
- Marcadores víricos da hepatite, HIV 1 e 2 negativos.
- Doseamento das imunoglobulinas séricas e estudo do complemento dentro dos valores normais.
- Marcadores da auto-imunidade com positividade para os anticorpos anti SS-A, anti SS-B e anti-nucleares (padrão mosqueado). Ausência de anticorpos anti-tiroideus, anti-músculo liso, anti-células parietais e anti-Ds DNA.
- Factor reumatóide positivo.
- Pesquisa de imuno-complexos circulantes negativa.
- Populações linfocitárias com fenótipos T e B dentro dos valores de referência.
- HLA-DR3.
- Exame radiológico do tórax normal.
- Estudo funcional respiratório com volumes e débitos pulmonares normais; prova de broncodilatação negativa e estudo da difusão sem alterações.
- Prova de Metacolina negativa.
- Exame oftalmológico:

  Queratite olho esquerdo.

  Teste de Schirmer patológico (menor que 5 mm).

  Conclusão: Queratoconjuntivite seca
- O exame histológico das glândulas salivares minor obtida por biópsia revelou infiltrado linfóide, ocasionalmente esboçando a formação de folículos linfóides, em torno de estruturas ductais, sendo as alterações descritas compatíveis com o diagnóstico clínico de SS (fig. 1 e 2).

FIGURA 1

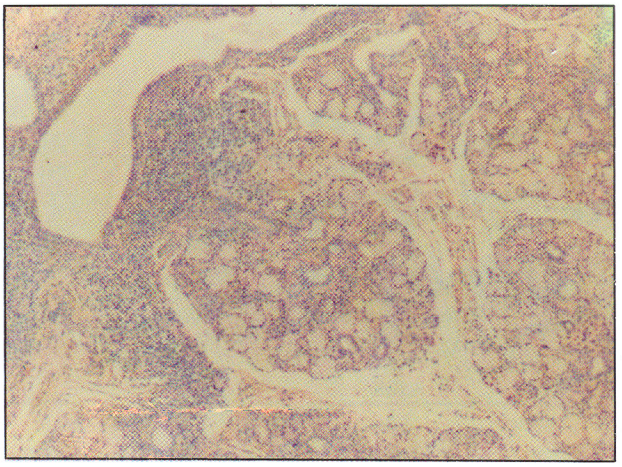


FIGURA 2

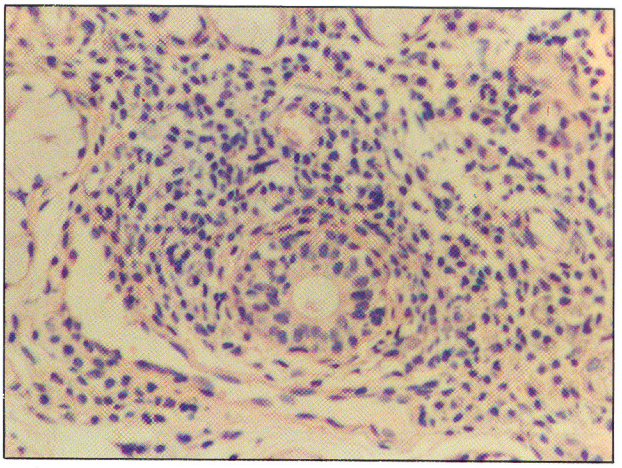


Figura 1 e 2 - Glândula salivar mucosa com infiltrado linfóide peri-ductal.

CASO CLÍNICO 2:

M.L.S.G., sexo feminino, caucasiana, 36 anos, doméstica, frequenta a consulta de Imunoalergologia, por asma atópica. Estava medicada com Salbutamol (aerossol pressurizado) em S.O.S. e faz há dois anos imunoterapia específica com os ácaros do pó da casa. Nos últimos sete meses há um agravamento da asma, com necessidade de uso regular de terapêutica broncodilatadora e corticosteróides inalatórios. Refere desde há cerca de dez meses sensação de boca e lábios secos. Os sintomas oculares manifestavam-se por sensação de corpo estranho, prurido e episódios frequentes de conjuntivite. Tinha queixas frequentes de palpitações, taquicardia e trémulo muscular. Negava queixas articulares ou musculares, assim como hábitos tabágicos ou alcoólicos. Nos antecedentes pessoais há a referir uma gastrite, diagnosticada há cerca de seis

meses por biópsia. Antecedentes familiares eram irrelavantes. O exame físico revelou uma cavidade oral seca, língua fissurada e uma tiróide difusamente aumentada, de consistência nodular e indolor à palpação.

Exames complementares

- Hemograma sem alterações na série rubra e plaquetas; leucopenia (3.2×10^3/l) com neutropenia (38%)
- V.S. (40 mm 1.ª hora)
- T 3:2,47 ηg/ml T 4:18,77 µg/ml TSH:0,1 µU/ml
- Estudo da função hepática e renal sem alterações.
- Marcadores víricos da hepatite, HIV 1 e 2 negativos.
- Estudo do complemento e suas fracções dentro dos valores normais. No doseamento das imunoglobulinas séricas IgE de 351,7 Ul/ml.
- Imunocomplexos circulantes positivos.
- Marcadores da auto-imunidade com positividade para os anti-corpos anti-nucleares (padrão mosqueado), anti-tiroideus (microssomas) e anti--músculo liso. Ausência de anti-corpos anti SS-A e SS-B, anti-Ds DNA, anti-mitocondriais e anti--células parietais.
- Populações linfocitárias com fenótipos T e B dentro dos valores de referência.
- HLA-B8.
- Exame radiológico tórax normal.
- Ecografia da tiróide: bócio multinodular.
- Provas funcionais respiratórias com síndrome obstrutivo ligeiro; prova broncodilatadora positiva. Estudo da difusão sem alterações.
- Prova de Metacolina positiva (Pc20M de 0,06 mg/ /ml).
- Exame oftalmológico:

  Queratite punctiforme no olho esquerdo.

  Teste de Schirmer patológico (menor que 5 mm).

  Conclusão: queratoconjuntivite seca incipiente.
- Biópsia aspirativa da tiróide: quadro citológico de tiroidite linfocítica. (fig. 3 e 4)
- Endoscopia digestiva alta com biópsia: gastrite atrófica do corpo e antro.
- Exame histológico das glândulas salivares minor obtido por biópsia revelou infiltrado linfóide com formação de folículos linfóides em torno de estruturas ductais. Não se observam lesões linfo--epiteliais nem proliferação de células mio--epiteliais. As alterações descritas são compatíveis com diagnóstico clínico de SS.

FIGURA 3

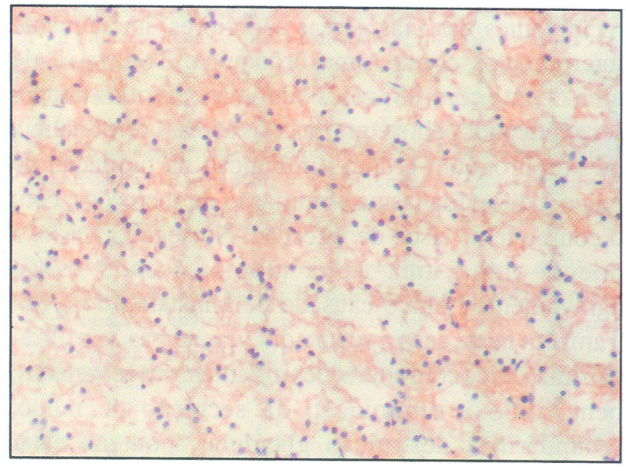


Figura 3 - Biópsia aspirativa da tiróide. Infiltrado linfóide. Ausência de colóide (Papanicolau)

FIGURA 4

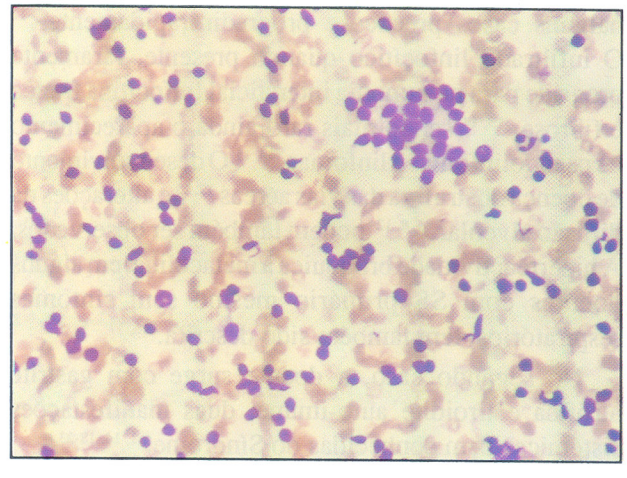


Figura 4 - Biópsia aspirativa da tiróide. Infiltrado linfóide: Grupo de células epiteliais. Ausência de colóide (Giemsa)

DISCUSSÃO

Muitas colagenoses têm manifestações clínicas importantes a nível do aparelho respiratório [1-9] podendo os sintomas de apresentação da doença serem inicialmente atribuídos a outras patologias ou factores ambienciais como irritantes ou alergénios. [10] Por outro lado, o diagnóstico de SS, pode ser mais difícil quando nos aparece "mascarado", com as queixas características de xerostomia/xeroftalmia dominadas por outras formas de apresentação, exemplificadas nestes dois casos pelos sintomas respiratórios. É também frequente os doentes não valorizarem os sintomas, não os referindo espontâneamente, havendo já nalguns deles uma longa evolução da doença, quando o diagnóstico é estabelecido. [11]

O primeiro caso refere-se a uma doente com sintomas de tosse não produtiva, dispneia e infecções recidivantes das vias aéreas superiores, inicialmente interpretados como asma brônquica. Tratava-se de uma doente com SS, cujos sintomas referidos podem ser explicados pela secura das vias aéreas (xerotraqueia ou xerobronquite), com diminuição na produção de muco e dificuldades na eliminação de secreções, com o consequente risco de infecção. No segundo caso, a doente tinha uma asma atópica, sendo o seu agravamento clínico causado pela instalação do SS. Também neste caso a secura das vias aéreas, a infiltração linfocítica com alterações inflamatórias associadas, bem como a diminuição da secreção de muco, secundária à destruição glandular, poderão estar implicadas neste agravamento da asma brônquica.

Uma vez estabelecido o diagnóstico do Síndrome e havendo atingimento do aparelho respiratório, é importante a vigilância clínica, funcional e radiológica destes doentes. O envolvimento pulmonar pode ser nalguns casos precoce e progredir rapidamente. [12] O infiltrado linfocítico quando presente, raramente progride para pneumonia intersticial linfocítica franca e fibrose, [13, 14] sendo mais raro ainda o aparecimento de pseudolinfomas e linfomas. [14, 15] O desenvolvimento de doença obstrutiva das vias aéreas [12, 15] e alterações da difusão alveolar, [1, 8, 12] podem também ser observados. A hiperreactividade brônquica à metacolina, em alguns doentes com SS primário mesmo sem sintomas respiratórios, tem também sido descrita. [16, 17]

No segundo caso, a doente surge com gastrite atrófica e tiroidite auto-imune, duas manifestações sistémicas bem conhecidas do Síndrome. [1, 14, 18-23]

A gastrite atrófica, envolvendo o corpo e antro, surgiu nesta doente sem evidência de anticorpos anti-células parietais. O envolvimento do corpo e antro, é a forma mais frequente em doentes jovens com SS [20] merecendo também neste caso vigilância especial pelo maior risco, quer de formas linfoproliferativas, quer de carcinoma gástrico.

A tiroidite auto-imune está frequentemente associada a este síndrome. [1, 21, 23] Segundo Hansen, a prevalência de SS primário é cerca de dez vezes maior em doentes com tiroidite auto-imune; por outro lado a prevalência de tiroidite auto-imune é cerca de nove vezes maior em doentes com SS primário. [21] Esta doente surge com manifestações clínicas e laboratoriais de hipertiroidismo, sendo uma forma de apresentação mais rara neste síndrome.

Além das complicações já descritas, merecem especial referência as doenças linfoproliferativas. O risco de desenvolvimento de linfomas não-Hodgkinianos e gamapatias monoclonais, cerca de 44 vezes maior que na população em geral, [1] bem como o facto do SS poder anteceder nalguns casos as manifestações do linfoma em mais de 20 anos, [15] obriga a uma vigilância cuidadosa e um diagnóstico atempado nestes doentes.

Em conclusão, o SS é uma colagenose que pode ter repercussão importante a nível do aparelho respiratório. As vias aéreas são as estruturas mais vezes envolvidas, podendo os seus sintomas serem inicialmente atribuídos a outras doenças destas vias, como a asma brônquica. É importante o seu reconhecimento, não só pela atenção que merecem as suas eventuais complicações, como também pelas diferentes atitudes terapêuticas que estas implicam.

BIBLIOGRAFIA

1. **Bardana EJ, Montanaro A.** Sjögren's Syndrome: a rheumatic disorder with proeminent respiratory manifestations. *Ann of Allergy.* 1990; 64: 3-10.
2. **Hunningake G, Fauci A.** Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Resp Dis.* 1979; 119: 471-503.
3. **Wiedemann HP, Matthay RA.** Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med.* 1989; 10: 677-722.
4. **Fox RI, Howell FV, Bone RC,** et al. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arth Rheum.* 1984; 14: 77-105.
5. **Carneiro R.** Repercussões pulmonares das doenças sistémicas. *Arq Soc Por Pat Resp.* 1992; 8 (4): 93-100.
6. **Almodovar T, Carvalheira SA, Mendes B,** et al. Repercussão das colagenoses a nível do aparelho respiratório. *Arq Soc Port Pat Resp.* 1992; 8 (4): 107-14.
7. **Hatron PY, Wallert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Devulder B.** Subclinical lung inflamation in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 1226-31.
8. **Cairns D, Shelley L, Burke WM,** et al. The differing patterns of interstitial lung involvement in connective tissue diseases. *J Rheum.* 1992; 19: 1089-95.
9. **Vitali C, Tavoni A, Viegi G,** et al. Lung involvement in Sjögren's syndrome: a comparison between patients with primary and with secundary syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1985; 44: 455-61.
10. **Campbell SM, Montanaro A, Bardana EJ.** Head and neck manifestations of autoimmune disorders. *Am J Otolaryngol.* 1983; 4: 187-216.
11. **Bjerrum K, Prause JU.** Primary Sjögren's syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheum.* 1990; 8: 283-8.
12. **Kelly C, Gardner P, Pal B, Griffiths I.** Lung function in primary Sjögren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax.* 1991; 46: 180-3.
13. **Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulo V, Moutsopoulos HM.** Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Chest.* 1991; 99: 394-7.
14. **Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM.** Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992; 18: 617-35.

15. **Talal N.** Sjögren's syndrome and pseudolymphoma. *Hosp Pract.* 1988; 23: 71-80.

16. **La Corte R, Potena A, Bajocchi G, Fabbri L, Trotta F.** Increased bronchial responsiveness in primary Sjögren's syndrome. A sign of tracheobronchial involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 1991; 9:125-30.

17. **Gudbjornsson B, Hedenstrom H, Stalenheim G, Hallgren R.** Bronchial hyperresponsiveness to methacoline in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1991; 50: 36-40.

18. **Maury PJ, Tornroth T, Teppo AM.** Atrophic gastritis in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1985; 28: 388-94.

19. **Parke AL.** Gastrointestinal disorders and rheumatic diseases. *Curr Opin Rheum.* 1993; 5: 79-84.

20. **Pokorny G, Karacsony G, Lonovics J, Nemeth J, Vano V.** Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1991; 50: 97-100.

21. **Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R, Warfvinge G.** Autoimmunity thyroiditis and primary Sjogren's syndrome. Clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheum.* 1991; 9: 137-41.

22. **Bouanani M, Bataille R, Piechaczyk M, Salhi SL, Pau B, Bastide M.** Autoimmune to human thyroglobulin. Respective epitopic specificity patterns of anti-human thyroglobulin autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome and patients with Hashimoto thyroiditis. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1585-93.

23. **Warfvinge G, Larsson A, Henricsson V, Ericsson UB, Hansen BU, Manthorpe R.** Salivary gland involvement in autoimmune thyroiditis, with special reference to the degree of association with Sjögren's syndrome. *Oral Surg.* 1992; 74: 288-93.