EDITORIAL

SOCIEDADE PORTUGUESA DE ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

DIRECÇÃO

Presidente

J. Rosado Pinto

Vice-Presidentes

Ana Todo-Bom Manuel Barbosa M.^a Graça Castel-Branco

Secretário-Geral

Carlos Nunes

Secretário-Geral Adjunto

J. Ferraz de Oliveira

Tesoureiro

Pedro Lopes da Mata

ASSEMBLEIA GERAL

Presidente

Celso Chieira

Vice-Presidente

Mário Queiroz

Secretário

Jorge Pires

COMISSÃO VERIFICADORA DE CONTAS

Mário Loureiro Maria Leonor Bento A. Rodrigues Dias A Direcção da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica eleita a 13 de Abril de 1996, propõe-se seguir uma linha de actuação dando continuidade à que foi traçada pela Direcção anterior liderada brilhantemente pelo Colega e Amigo Dr. Celso Chieira, apontando para os seguintes objectivos e finalidades:



1) Aglutinar todos os que se dedicam a esta área de conhecimento científico através entre outras, das reuniões anuais da S.P.A.I.C. que terão algumas alterações estruturais e ainda reuniões intercalares, temáticas ou de patrocínio científico com outras Sociedades e

Organizações afins nacionais ou estrangeiras.

- 2) Dar todo o apoio à especialidade base, a Imunoalergologia, procurando definitivamente o reconhecimento da sua importância e o trabalho desenvolvido particularmente junto das entidades que tutelam a sua actividade e cujo relacionamento prático até agora tem sido diminuto. Nesse sentido foram feitas reuniões com os senhores Bastonário da Ordem dos Médicos e Director Geral de Saúde, estando agendada para breve uma entrevista com a senhora Ministra da Saúde. O problema dos jovens especialistas sem lugar nos Hospitais e à beira do desemprego serão uma das preocupações.
- 3) Fazer intervenção comunitária, dando parecer sobre situações e produtos ligados à qualidade de vida das populações na área da Alergologia, tendo sido nomeada uma Comissão para o efeito que já se encontra a trabalhar.
- 4) Desenvolver relações previligiadas com as Sociedades Científicas afins e um diálogo intenso com o Colégio da Especialidade da Ordem dos Médicos. Colaboração activa com a novel Associação Portuguesa de Asmáticos da qual somos sócios honorários. A nível internacional estreitar relações com as Sociedades Europeias, Latino Americana e Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia Clínica. Neste período de vigência desta Direcção estamos a colaborar juntamente com a Sociedade Espanhola de Alergologia sobre o "Futuro da Alergologia em Espanha e Portugal no horizonte do ano de 2005", patrocinada pelo Instituto CBF Leti de Estudos Biosociais e ainda com o "Livro Branco da Alergologia" patrocinado pelo Instituto UCB de Bruxelas.

- 5) Estimular o desenvolvimento da Revista Portuguesa de Imunoalergologia dando-lhe toda a autonomia possível, tendo o Presidente da Direcção delegado na actual coordenadora da Revista, Dr. M. Graça Castel-Branco, a sua Direcção.
- 6) Finalmente é objectivo a curto prazo desenvolver projectos sobre estudos epidemiológicos e a criação de grupos de trabalho para se aprofundarem estudos sobre asma e doenças alérgicas como está explicito nos Estatutos.

Com a publicação dos Estatutos da Sociedade no Diário da República em Fevereiro passado e com uma reorganização interna em curso completar-se-à o processo de reestruturação orgânica da S.P.A.I.C. tendo em vista a melhoria das condições de trabalho e a médio prazo a inauguração de uma sede própria.

Com a Assembleia Geral de Novembro na Reunião Anual da S.P.A.I.C. em Aveiro terminará a primeira fase de trabalho desta Direcção mais virada "para dentro". Depois será o desenvovlivmento dos projectos propostos.

Oxalá os possamos concretizar.

J. E. ROSADO PINTO

Anticorpos IgG para o *Penicillium frequentans* na Doença Respiratória dos Trabalhadores da Indústria da Cortiça (Suberose). Aplicação de um Novo Método de Doseamento Fluoro-Enzimo-Imunológico na sua Quantificação

LUÍS DELGADO*, JOÃO CARLOS WINCK, JOSÉ MANUEL SAPAGE, SÍLVIA TORRES, JOÃO MOURA E SÁ E JOSÉ AUGUSTO FLEMING TORRINHA*

RESUMO

A Suberose é uma doença respiratória associada à exposição ocupacional ao Penicillium frequentans, o fungo que mais frequentemente coloniza a cortiça durante o seu processamento industrial. É habitualmente descrita como uma doença pulmonar intersticial associada à presença de anticorpos precipitantes para o antigénio em causa. No entanto, o aparecimento de quadros clínicos que sugerem um envolvimento brônquico e a ausência de anticorpos precipitantes, possivelmente relacionada com a pouca sensibilidade dos métodos laboratoriais para a sua detecção, dificultam com frequência o diagnóstico.

Objectivos - avaliar a utilidade de um método de doseamento fluoro-enzimo-imunológico com um novo tipo de fase sólida (ImmunoCAP®, Kabi-Pharmacia) na pesquisa e quantificação de anticorpos para o *Penicillium frequentans* no soro e no lavado broncoalveolar.

Doentes e Métodos - avaliámos, do ponto de vista clínico e laboratorial, 20 doentes com queixas

respiratórias relacionadas com a exposição ocupacional na indústria da cortiça. De acordo com a história clínica, provas funcionais respiratórias, registos seriados dos débitos expiratórios, Radiografia de Tórax e lavagem broncoalveolar (LBA), em 9 doentes foi feito o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade e em 11 de asma brônquica. Em todos foi realizado o despiste de atopia (*Phadiatop*), a pesquisa de precipitinas e a quantificação de anticorpos IgG, IgG4 e IgE para o *Penicillium frequentans* (CAP RAST® FEIA).

Principais Resultados - encontrámos níveis significativamente mais elevados de IgG específica no soro e LBA dos doentes com pneumonite de hipersensibilidade e nos 8 casos (40%) com precipitinas positivas. Os níveis de IgG específica na LBA, mas não no soro, correlacionaram-se inversamente com a função pulmonar (CVF, DLCO e DLCO/VA) e, nos doentes com pneumonite de hipersensibilidade, com a celularidade e linfocitose da LBA. Os níveis de IgG4 correlacionaram-se com os de IgG específica no respectivo compartimento (soro ou LBA), mas não apresentaram qualquer relação com os dados da avaliação clínica e do LBA. Em nenhuma amostra se demonstrou a presença de IgE específica e apenas 3 doentes eram atópicos.

Conclusões - o método de doseamento fluoroenzimo-imunológico que avaliámos permite, nas diluições utilizadas, a detecção de IgG específica para o *Penicillium frequentans* em doentes com precipitinas positivas. Além disso, ao possibilitar

Trabalho apresentado no XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology, EAACl'95. Madrid, Spain, Junho de 1995. Publicado em resumo no Allergy 1995; 50 (suppl 26): 94.

^{*} Serviço de Imunologia, Faculdade de Medicina e Hospital de S. João, Porto (Director: Prof. Doutor JA Fleming Torrinha)

Consulta de Doenças Profissionais de Causa Inalatória e Sector de Broncologia, Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

⁽Director: Dr. A Ramalho de Almeida)

uma quantificação relativa destes anticorpos no líquido de lavagem brocoalveolar permitiu encontrar uma boa correlação desses níveis com as alterações funcionais e com a intensidade da resposta imune//inflamatória do pulmão profundo, levando a prever que possa constituir um método útil para o diagnóstico e avaliação evolutiva da Suberose.

Palavras chave: Suberose, IgG específica, lavado broncoalveolar, diagnóstico.

ABSTRACT

Suberosis is a respiratory disease associated with occupational exposure to Penicillium frequentans, the most frequent mould colonising cork in its processing industry. It is usually described as an interstitial lung disease associated with precipitating antibodies against this mould. However, the occurrence of clinical syndromes suggesting airway involvement and the absence of precipitins, possibly linked with the low sensitivity of laboratory methods for its detection, make the diagnosis sometimes difficult.

Aims - to evaluate the value of a fluoro--immunoenzymatic assay with a new solid phase in the detection and quantification of antibodies to Penicillium frequentans.

Patients and Methods - we studied 20 patients with respiratory symptoms associated with occupational exposure in the cork industry. According to history, pulmonary function tests, monitoring of PEF, chest radiograph and bronchoalveolar lavage (BAL), 9 patients had hypersensitivity pneumonitis and 11 bronchial asthma. Atopy screening (Phadiatop), precipitins and specific IgG, IgG4 and IgE antibodies to Penicillium frequentans were performed in all cases.

Results - we found a significantly higher level of specific IgG in serum and BAL of patients with hypersensitivity pneumonitis and in 8 cases (40%) with positive precipitins. Specific IgG levels in BAL, but not in serum, were inversely correlated with pulmonary function (FVC, DLCO and DLCO/VA) and, in patients with hypersensitivity pneumonitis, with total cell and lymphocyte counts in BAL. IgG4 levels correlated with specific IgG in both compartments (serum and BAL), but without any apparent relationship with clinical and BAL data. We could not find specific IgE in any sample and only three patients were atopic.

Conclusion - the fluoro-immunoenzymatic assay applied in our study allows the detection of specific IgG for Penicillium frequentans in precipitin-positive patients. Moreover, the detection of these antibodies in bronchoalveolar lavage fluid showed a good

correlation with lung function impairment and with the intensity of interstitial immune/inflammatory changes, suggesting it may be an useful marker for the diagnosis of Suberosis.

Key words: Suberosis, specific IgG, bronchoalveolar lavage, diagnosis.

INTRODUÇÃO

A Suberose é uma doença respiratória ocupacional associada à exposição industrial a poeiras de cortiça^{1,2}. É habitualmente descrita como uma doença pulmonar intersticial - uma forma de pneumonite de hipersensibilidade^{3,4} - com a formação de granulomas no pulmão e a presença no soro de anticorpos precipitantes para o *Penicillium frequentans*, o fungo que mais frequentemente coloniza a cortiça durante o seu processamento industrial^{2,5}. No entanto, o aparecimento de quadros clínicos de bronquite crónica ou «asmatiformes», já reconhecido por Villar e Ávila na sua descrição inicial da doença^{1,2}, pressupõe o envolvimento predominante das vias aéreas nalgumas formas clínicas da doença.

A importância relativa dada aos anticorpos precipitantes na patogenia e diagnóstico das pneumonites de hipersensibilidade tem sido modificada nos últimos anos. Assim, de um papel inicialmente proposto na formação local de complexos antigénio/ /anticorpo e num mecanismo de hipersensibilidade tipo III^{1,6}, a sua presença é actualmente considerada um marcador de exposição ao antigénio e não necessáriamente de doença^{1,7,8}. Por outro lado, a sua detecção por métodos imunoquímicos de precipitação pouco sensíveis e face a extractos antigénicos mal caracterizados levanta a questão da sua utilidade para afirmar o diagnóstico destas situações. No entanto, a utilização nos últimos anos de métodos imunoenzimáticos mais sensíveis, tem permitido uma quantificação mais precisa desses anticorpos e uma melhor caracterização da sua especificidade^{9,10,11}.

Foi nosso objectivo neste estudo, avaliar a utilidade de um método de doseamento fluoro-enzimo-imunológico com um novo tipo de fase sólida¹² (o CAP® System FEIA) na pesquisa e quantificação de anticorpos para o *Penicillium frequentans*. Para além da quantificação de anticorpos IgG procurámos também anticorpos IgG4 ou IgE, na tentativa de os relacionar com a diferente expressão clínica e resposta imune/inflamatória do pulmão profundo na doença ocupacional dos trabalhadores da indústria da cortiça.

DOENTES E MÉTODOS

Foram incluídos neste estudo 20 doentes (15 do sexo masculino e 5 do sexo feminino) com queixas respiratórias relacionadas com a exposição na indústria

da cortiça. A média de idade destes doentes era de 39±11 anos, sendo 2 fumadores e 2 ex-fumadores.

Avaliação clínica - todos foram submetidos a um protocolo que incluiu: história clínica e ocupacional, exame físico, testes cutâneos «prick» para 15 alergénios ambienciais comuns, telerradiografia de tórax, pletismografia corporal/espirometria (Erich Jaegger), difusão de CO, estudo da hiperreactividade brônquica inespecífica, gasometria arterial em repouso. Consideraram-se atópicos os doentes com mais de um teste «prick» positivo ou Phadiatop positivo (ver adiante). No caso de suspeita de asma ocupacional foi realizado registo seriado de Débito Expiratório Máximo Instantâneo (Vitalograph Peak-Flow Meter) e, no caso de existência de um quadro sugerindo pneumonite de hipersensibilidade, cicloergometria (Eosprint, Erich Jaegger). A classificação dos doentes nos diversos síndromes foi feita de acordo com critérios clínicos, funcionais e análise do líquido de lavagem broncoalveolar (LBA): 1) Asma brônquica - dispneia e pieira paroxísticas com agravamento durante a exposição acupacional, associada a obstrução reversível das vias aéreas e/ou presença de hiperreactividade brônquica inespecífica; a existência de um registo seriado de débitos expiratórios médios instantâneos (DEMI) positivos sugeria o diagnóstico de asma ocupacional. 2) Pneumonite de hipersensibilidade tosse e dispneia de esforço associadas a mialgias, astenia, emagrecimento, com ou sem um síndrome ventilatório restritivo ou defeito de difusão, e uma alveolite linfocítica intensa no LBA (≥40%). No estudo funcional respiratório considerou-se critério de reversibilidade significativa o aumento de 15% dos débitos expiratórios após inalação de um broncodilatador. Para a avaliação da hiperreactividade brônquica inespecífica utilizou-se a Histamina, segundo um protocolo adaptado de Cockroft, já descrito¹³. No registo seriado do DEMI foi pedido ao doente para anotar o valor mais elevado obtido em três ensaios efectuados de duas em duas horas, desde que acordava até que se deitava. Os registos foram efectuados em pelo menos 2 períodos sucessivos: em actividade profissional num período de pelo menos 10 dias, seguido de registos durante pelo menos 10 dias de afastamento. Para a representação gráfica do registos utilizou-se o DEMI médio diário. Foram considerados positivos quando, após análise visual, pelo menos dois de três observadores decidiram que os registos em período laboral eram significativamente mais baixos dos em fase de afastamento^{14,15}.

Broncofibroscopia com lavagem broncoalveolar (LBA) - todos os doentes foram submetidos a LBA, segundo as recomendações do European Task Group on BAL (16). Resumidamente, instilaram-se 4x50 ml de soro fisiológico, a 37°C, no lobo médio, aspirando suavemente o líquido após cada instilação. As amostras

recuperadas foram misturadas e avaliada a celularidade total (câmara de *Neubauer*), viabilidade (exclusão do azul tripano) e contagem diferencial em preparações de citocentrifuga (*Wright-Giemsa*). Os sobrenadantes acelulares da LBA foram congelados para posterior doseamento de IgG e Albumina (nefelometria cinética) e pesquisa de anticorpos específicos.

Imuno-fenotipagem celular da LBA - em casos selecionados procedeu-se a imuno-fenotipagem por citometria de fluxo (FACScan, Becton-Dickinson Co) usando anticorpos monoclonais directamente conjugados com fluorosceína ou ficoeritrina, reactivos com o CD45, CD14, CD2, CD19, CD4 e CD8 (Becton-Dickinson Co). Após preparação das amostras a percentagem de linfócitos positivos foi calculada nas suspensões celulares, após «gating» electrónico nos linfócitos, avaliado pela dispersão de luz característica e a reactividade com os anticorpos anti CD45, CD14, CD2 e controles isotípicos apropriados.

Pesquisa de IgE específica e despiste de atopia - para o despiste de atopia a alergénios ambienciais utilizou-se o *Phadiatop* CAP® e o CAP® IgE RAST com uma mistura de fungos (Mx1-Aspergillus fumigatus, Cladosporium herbarum, Penicillium notatum e Alternaria alternata). Os resultados são dados como positivos ou negativos por comparação a um soro de referência, no *Phadiatop* CAP®, ou a uma concentração de referência IgE (0,35 KU/L) no CAP® IgE RAST.

Pesquisa de anticorpos específicos para o Penicillium frequentans - foram pesquisados utilizando métodos de precipitação em gelose (pesquisa de precipitinas) ou de doseamento fluoro-enzimo--imunológico. Nas precipitinas utilizou-se um método de difusão dupla em gelose (a 1,5% em tampão de citrato) (17) com um extracto salino do P. frequentans a 20mg/ml (antigénio gentilmente cedido pelo Prof. Ramiro Ávila). Após difusão de 72 horas em câmara húmida foi feita a leitura e as lâminas lavadas, desidratadas e novamente observadas após coloração proteica. A pesquisa de IgG e IgG4 específica foi feita por doseamento fluoro-enzimo-imunológico (CAP® RAST FEIA, Kabi Pharmacia), seguindo as instruções do fabricante e avaliando diferentes diluições das amostras. A ligação do antigénio à fase sólida do CAP® foi realizada pela Kabi Pharmacia (Special Allergen Service). Os resultados são expressos como percentagem de uma referência (%R) - uma mistura de soros contendo IgG e IgG4 específica para o vidoeiro (Betula verrucosa), obtidos de indivíduos submetidos a imunoterapia com extractos desse pólen. Em amostras selecionadas estudamos também a reactividade com outros antigénios, ligados a uma fase sólida idêntica: Betula verrucosa, Penicillium notatum e Alternaria alternata.

VOLUME 4 - NÚMERO 1 13

Análise estatística - todas as comparações entre grupos ou variáveis foram feitas por testes não paramétricos (Mann-Whitney ou correlação de Spearman), considerando-se significativo um p<0,05. A diferença de distribuição das precipitinas entre grupos foi estudada pelo χ^2 com a correcção de Yates. Os resultados são apresentados em média aritmética \pm desvio padrão da média, excepto quando assinalado.

RESULTADOS

Os resultados da avaliação clínica e da lavagem broncoalveolar estão sumarizados no Quadro I e II. De acordo com essa avaliação o diagnóstico de asma brônquica foi feito em 11 doentes (n.ºs 1 a 11) e o de pneumonite de hipersensibilidade em 9 (n.ºs 12 a 20). O tempo médio de exposição ocupacional foi ligeiramente superior nos doentes com asma brônquica (20,8 *versus* 14,7; p=0,35), e correlacionou-se inversamente com o índice de Tiffeneau (r=-0,461; p=0,04; n=20) .

O diagnóstico de asma brônquica foi estabelecido com base nas oscilações do DEMI durante a exposição ocupacional em 5 doentes (n.°s 2, 4, 7, 9 e 11, Fig. 1). Nos restantes o registo de DEMI seriado foi negativo (n.ºs 1, 5, 10), ou duvidoso (n.ºs 3 e 8), sendo o diagnóstico baseado na presença de hiperreactividade brônquica à histamina significativa (n.ºs 1, 5, 8 e 10) e/ou reversibilidade significativa (n.°s 3 e 5). Dos 9 doentes com pneumonite de hipersensibilidade, 5 tinham um síndrome ventilatório restritivo ligeiro e/ou defeito de difusão alveolo-capilar (doentes n.ºs 12, 13, 14, 19, 20). Num caso, apenas a prova de esforço em cicloergómetro foi positiva (doente n.º 15, com dessaturação significativa) e noutro existia síndrome ventilatório obstrutivo associado a alteração da difusão de CO (doente n.º 17). Apenas os doentes n.º 16 e 18 tinham exames funcionais respiratórios normais, incluindo ciclo-ergometria.

QUADRO I - Dados clínicos dos doentes com asma (n.º 1 a 11) e pneumonite de hipersensibilidade (n.º 12 a 20). Os dois grupos diferem apenas na CVF, DLCO e DLCO/VA (p<0,05, teste de Mann-Whitney para amostras não emparelhadas).

Doente n.º	Idade	Sexo	Testes «prick»	Tempo Exposição (anos)	CPT % Teórico	CVF % Teórico	VEMS % Teórico	IT %	VR %	DLCO % Teórico	DLCO/VA % Teórico
1	55	M	neg.	30	102,0	106,0	98,3	74,7	111,0	133,0	128,0
2	38	M	neg.	11	109,0	109,0	97,9	94,6	137,0	119,0	87,6
3	37	M	neg.	20	122,0	98,2	68,5	55,8	184,0	138,0	100,0
4	47	F	n.r.	33	105,0	99,9	89,9	76,6	132,0	121,0	112,0
5	46	M	neg.	31	101,0	94,5	89,5	77,5	149,0	n.r.	n.r.
6	28	F	pos.	8	129,0	123,0	112,0	79,3	140,0	114,0	88,4
7	31	F	neg.	12	108,0	96,1	69,3	62,6	144,0	163,0	130,0
8	40	F	neg.	13	123,0	147,0	157,0	91,9	81,0	147,0	95,0
9	53	M	neg.	15	112,0	129,0	105,0	66,7	94,2	148,0	115,0
10	43	F	neg.	18	82,7	86,0	85,0	90,5	92,9	108,0	109,0
11	56	M	neg.	38	81,4	106,0	111,0	84,0	60,5	131,0	152,0
média	43			21	106,8	108,6	97,6	77,7	120,5	132,3	111,7
d.p.	9			10	15,1	17,8	23,9	12,3	35,9	17,2	20,5
12	24	M	neg.	10	81,5	78,4	77,6	85,4	131,0	51,7	55,3
13	35	M	neg.	24	108,0	89,3	87,9	85,0	176,0	51,6	55,6
14	25	M	neg.	8	113,0	122,0	125,0	87,4	128,0	99,5	78,0
15	44	M	neg.	18	91,4	85,3	84,9	82,9	113,0	91,8	105,0
16	27	M	neg.	13	92,0	96,3	96,1	84,7	114,0	114,0	97,6
17	39	M	neg.	25	103,0	85,4	66,1	64,4	151,0	59,7	52,8
18	41	M	n.r.	12	106,0	115,0	115,0	83,8	98,8	153,0	115,0
19	16	M	neg.	3	86,6	76,1	82,8	90,0	120,0	70,8	64,0
20	48	M	neg.	19	65,3	72,0	68,6	78,0	54,5	65,2	63,7
média	33			15	94,1	91,1	89,3	82,4	120,0	84,1	76,3
d.p.	11			7	15,1	17,2	19,8	7,5	33,7	33,9	23,7

CPT - capacidade pulmonar total; CVF - capacidade vital forçada; VEMS - volume expiratório máximo no 1.°s; IT - Índice de Tiffeneau; VR - volume residual; DLCO - difusão do CO; VA - ventilação alveolar; neg. - negativos; pos. - positivos; n.r. - não realizado.

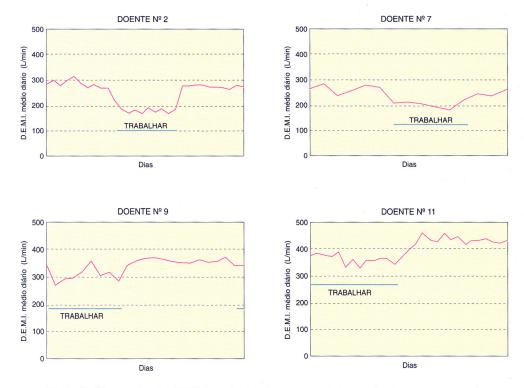


Fig. 1 - Registos seriados dos DEMI de quatro doentes com um padrão sugestivo de asma ocupacional.

QUADRO II - Resultados da lavagem broncoalveolar dos doentes com asma (1 a 11) e pneumonite de hipersensibilidade (12 a 20). Com excepção do volume recuperado todas as variáveis da LBA são significativamente diferentes entre dois grupos (p<0,01, teste de Mann-Whitney).

Doente n.º	Fumador	Volume ml.	Células Totais x10 ⁵ ml ⁻¹	Macróf. Alveolares %	Linfócitos %	P.M.N. %	Eosinóf. %	% de Linfóc. CD8+	% de Linfóc. CD4+	«Ratio» CD4/CD8	Albumina mg/100ml	IgG mg/100ml
1	N	135	1,60	74,2	20,3	4,9	0,6	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
2	N	124	0,50	74,8	16,0	1,4	7,8	n.r.	n.r.	n.r.	<4,2	<6,9
3	S	75	1,75	72,0	26,8	0,8	0,4	35,3	45,6	1,29	<4,2	<6,9
4	N	112	2,50	91,0	19,0	4,0	1,2	n.r.	n.r.	n.r.	6,6	1,4
5	N	121	1,60	62,4	34,8	2,2	0,4	n.r.	n.r.	n.r.	3,1	<1,1
6	N	128	0,60	58,5	21,6	1,0	17,7	n.r.	n.r.	n.r.	7,4	1,5
7	N	89	3,10	50,1	44,1	1,0	1,4	49,6	42,6	0,8	65,4	<1,1
8	N	129	1,47	82,3	14,3	0,0	0,4	23,7	38,1	1,6	13,2	<1,1
9	N	35	1,08	83,1	14,3	1,4	1,0	n.r.	n.r.	n.r.	4,1	<1,1
10	N	66	0,70	87,0	8,2	4,0	0,4	16,0	65,5	4,09	2,6	<1,1
11	N	120	2,40	58,6	40,0	1,2	0,2	56,0	35,0	0,63	4,3	<1,1
média		103	1,57	72,2	23,6	2,0	2,9	36,1	45,4	1,70	4,1*	1,3*
d.p.		32	0,84	13,2	11,5	1,6	5,4	16,9	12,0	1,40	1,9	0,3
12	N	115	22,80	19,6	63,5	16,6	0,0	76,5	15,0	0,20	11,6	49,3
13	S	132	12,80	19,0	71,8	6,2	2,6	n.r.	n.r.	n.r.	8,0	19,3
14	N	128	13,30	10,2	78,8	10,0	0,4	57,5	7,8	0,14	25,3	30,3
15	N	129	9,30	25,1	67,3	6,6	0,6	57,0	36,0	0,63	23,0	28,4
16	Ex	129	11,00	34,1	65,4	0,5	0,0	69,5	11,4	0,16	8,0	13,8
17	N	90	3,90	19,6	74,7	5,1	0,6	74,6	8,4	0,11	7,7	11,3
18	Ex	112	5,30	20,5	77,7	1,6	0,2	76,8	19,4	0,25	8,0	4,9
19	N	128	21,00	11,8	86,0	0,6	0,4	55,6	19,1	0,34	17,4	41,1
20	N	117	20,80	14,3	84,2	0,4	0,2	57,7	35,1	0,61	11,5	27,1
média		120	13,30	19,4	74,4	5,3	0,6	65,7	19,0	0,31	13,4	25,1
d.p.		13	6,90	7,2	6,6	5,4	0,8	9,6	11,1	0,07	6,9	14,3

Macróf. - Macrófagos; P.M.N. - Polimorfonucleares Neutrófilos; Eosinóf. - Eosinófilos; N - Não fumador; S - Fumador; Ex - Ex-fumador; n.r. - Não realizado. (*) Nos casos indoseáveis atribuiu-se o valor entre 0 e o limite inferior de doseamento.

Comparativamente aos doentes com asma brônquica este grupo apresentou valores significativamente mais baixos quer da Capacidade Vital Forçada (91,1±17,2% do teórico vs 108,6±17,8%; p=0,03) quer da difusão de CO (DLCO- 84,1±33,9% vs 132,3±17,2%; p=0,005; DLCO/VA- 76,3±23,7% vs 111,7±20,5%; p=0,01).

As alterações radiológicas eram discretas, sendo mais evidentes nos doentes n.ºs 19 e 20 com um padrão p 1/0 e u 2/2 (Classificação ILO/UC 1980).

Despiste de atopia e IgE específica - dois doentes com asma brônquica eram atópicos (n.ºs 6 e 8), apresentando positividade na pesquisa de IgE específica para alergénios ambienciais comuns (*Phadiatop*). Ambos tinham IgE específica para uma mistura de fungos (CAP·RAST positivo para *MxI*) e, o doente n.º 6, testes «prick» e RAST positivo aos ácaros do pó da casa. O doente n.º 2, com IgE de 856 kU/L, apresentava IgE específica para o *Acarus siro* e *Tyrophagus putrescentiae* (CAP®RAST classe 2). Os níveis de IgE total não diferiram significativamente entre os doentes com asma - 108 kU/L - e pneumonite de hipersensibilidade - 152 kU/L (médias geométricas).

Em nenhum dos 20 doentes se encontrou IgE específica para o *Penicillium frequentans* no CAP®RAST.

Lavagem broncoalveolar (LBA) - os resultados da análise do líquido de lavagem broncoalveolar estão representados no Quadro II. Neste grupo de doentes a celularidade total e o n.º absoluto de linfócitos na LBA correlacionou-se inversamente com os parâmetros funcionais respiratórios (TLC, CVF, DLCO, DLCO/VA; p<0,05 qualquer das correlações); o n.º absoluto de linfócitos CD8+ correlacionou-se inversamente com a difusão de CO (DLCO/VA, r=-0,55; p=0,02; n=13).

Os volume recuperado foi ligeiramente mais baixo nos doentes com asma brônquica, mas sem diferença estatísticamente significativa (103±32ml vs 120±13ml). Os doentes n.°s 12 a 20 apresentaram um maior número de células na LBA (13,3±6,9 vs 1,6±0,8x10⁵ ml⁻¹; p<0,001), com intensa linfocitose e neutrofilia em 5 casos, compatível com a «alveolite» linfocítica ou mista das pneumonites de hipersensibilidade.

Comparando os dois grupos, os doentes com o diagnóstico de asma brônquica apresentaram um maior

QUADRO III - IgG e IgE total e específica nos doentes com asma (n.º 1 a 11) e pneumonite de hipersensibilidade (n.º 12 a 20). As precipitinas e IgG específica para o *Penicillium frequentans* predominam nos doentes com pneumonite de hipersensibilidade.

Doente n.º	IgG total (mg %)	IgE total (kU/L)	Despiste de atopia Phadiatop	de atopia fungos p/ Penicillium p/ Penicillium frequentan. Phadiatop (Mx1) frequentans (% R)		n frequentans	IgG4 específica ^(*) p/ Penicillium frequentans (% R)		
						soro (1:1000)	L.B.A. (1:10)	soro (1:100)	L.B.A. (1:1)
1	n.r.	124	-		+	33,1	5,2	4,1	7,3
2	1070	856				9,0	2,7	3,7	6,5
3	1100	130	-			21,5	2,7	4,2	5,9
4	1421	56				10,8	4,6	3,9	6,9
5	1074	75				7,0	3,2	4,0	5,9
6	1040	604	+	+	-	5,9	12,3	3,7	9,4
7	1067	15				8,2	8,2	5,4	12,0
8	1450	61	+	+		8,4	5,2	4,6	6,1
9	1312	101				5,3	10,5	4,5	8,6
10	1383	43				7,9	4,9	4,8	10,3
11	1615	163	-			12,1	7,5	5,5	8,6
média	1253	203				11,7	6,1	4,4	8,0
d.p.	207	270				8,3	3,2	0,6	2,0
12	4488	141	_		-	16,6	149,0	4,3	6,4
13	2358	557				63,3	46,0	4,4	8,4
14	1540	69			+	78,1	85,7	5,5	8,7
15	1543	15			+	92,1	112,0	4,4	7,6
16	1864	504			+	177,0	44,0	6,3	8,2
17	1473	152			+	49,4	48,3	4,4	10,3
18	1460	1540			+	67,9	30,3	5,4	24,5
19	2578	1930			+	167,0	159,0	4,7	9,6
20	2149	15			+	92,1	121,0	7,9	22,0
média	1864	547				89,3	88,4	5,3	11,7
d.p.	965	709				52,3	48,8	1,2	6,6

^(*) Estão indicadas as diluições utilizadas; a reacitivade obtida com o diluente foi para a IgG de 2,1% R e para a IgG4 de 2,5% R.

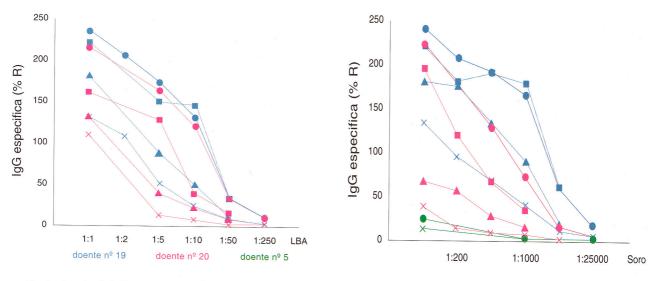


Fig. 2 - Pesquisa de IgG específica nas amostras de lavagem broncoalveolar (LBA) (em cima) e no soro (em baixo) em três dos doentes estudados. Estão representados os resultados com:

Penic. frequentans —— Penic. notatum

B. verrucosa

Altern, alternata

número relativo de macrófagos alveolares (p<0,001) e de eosinófilos (p<0,001) e um «ratio» de linfócitos CD4+/CD8+ superior (1,7 \pm 1,4; p<0,01). Neste grupo, o número absoluto de neutrófilos na LBA correlaciona-se inversamente com os Volumes Pulmonares (CPT, r=-0,71; p=0,02; CVF, r=-0,58; p=0,06) e directamente com o tempo de exposição (r=0,70; p=0,03).

Os doentes com pneumonite de hipersensibilidade caracterizaram-se por um aumento significativo da proporção de linfócitos (p<0,001) e neutrófilos (p<0,005), assim como dos níveis de Albumina e IgG (p<0,001) e um predomínio de linfócitos CD8+ (CD4//CD8=0,31±0,07).

Anticorpos precipitantes para o *Penicillium frequentans* - a pesquisa de anticorpos precipitantes (precipitinas) revelou-se positiva em 8 doentes (40%) e particularmente associada ao diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade (7/9, χ^2 =7,08; p<0,01) (Quadro III). Este grupo apresentou, também, níveis séricos de IgG significativamente mais elevados do que os doentes com asma brônquica (1864±965 mg/dl vs 1253±207mg/dl; p<0,001).

Quantificação de IgG específica para o Penicillium frequentans por doseamento fluoro-enzimo-imunológico - dadas as concentrações elevadas de IgG nas amostras de soro e da LBA, particularmente nos doentes com pneumonite de hipersensibilidade, estudamos inicialmente a curva dose-resposta de dois casos com pneumonite de hipersensibilidade e precipitinas positivas (n.ºs 19 e 20) e de um caso com asma e precipitinas negativas (n.º 5) (Fig. 2).

Os resultados obtidos (Fig. 2) demonstram que com diluições inferiores a 1:1000, para as amostras de soro, e 1:10, para as amostras de LBA, poderá haver alguma

ligação inespecífica da IgG à fase sólida, nomeadamente pela resposta obtida com antigénios irrelevantes (nomeadamente a *Betula verrucosa*). A partir destes resultados, todas as amostras de soro foram estudadas diluidas a 1:1000 e as da LBA a 1:10, correspondendo às zonas intermédias das curvas dose-resposta e a concentrações de IgG total nessas amostras ≤4,5 mg//100ml para o soro e ≤4,9 mg/100ml para a LBA. Com estas diluições, a concentração média de IgG total nas amostras testadas foi, nos doentes com pneumonite de hipersensibilidade, de 1,86±0,96 mg/dl para o soro e 2,71±1,43 par a LBA (p=0,23).

Encontramos níveis significativamente mais elevados de IgG específica no soro e na LBA dos doentes com pneumonite de hipersensibilidade (p<0,001 para ambas as amostras) (Quadro III e Fig. 3). Do mesmo modo, os níveis de IgG específica foram mais elevados nas amostras de doentes com precipitinas positivas (soro 94,6±51,9 vs 16,7±16,7 %R; p<0,001; LBA 41,1±10,8 vs 21,6±41,8 %R; p=0,001).

Dado o líquido da LBA ser, à partida, uma amostra com diluição variável individualmente, normalizamos os resultados obtidos nas amostras de soro e da LBA pelas respectivas concentrações de IgG total. Ao comparar assim as duas amostras, não se verificaram diferenças significativas dos niveis médios de IgG específica no soro ou LBA dos doentes com pneumonite de hipersensibilidade (47,1±25,7 vs 37,9±11,3 %R/IgG mg%; p n.s.). No entanto, não se encontrou correlação entre os níveis de IgG nos dois compartimentos, tendo 4 dos 9 doentes apresentado maiores concentrações na LBA (Fig. 4).

O coeficiente de variação intra-ensaio numa amostra positiva (LBA do doente n.º 19) foi de 3,1 %.

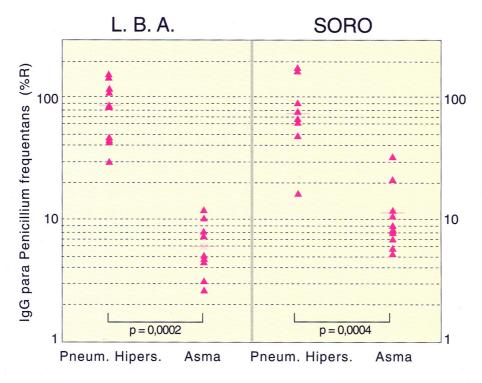


Fig. 3 - Pesquisa de IgG específica nas amostras de lavagem bronconcoalveolar (LBA) e no soro nos dois grupos de doentes estudados. Nos dois tipos de amostras os níveis de IgG específica são significativamente mais elevados dos doentes com pneumonite de hipersensibilidade.

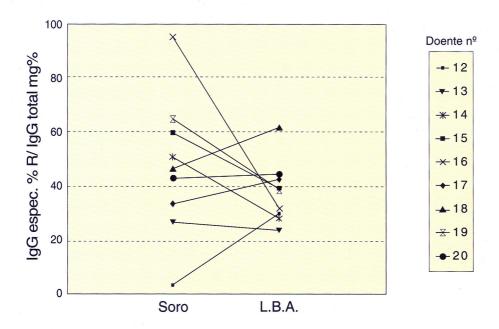


Fig. 4 - Valores individuais de IgG específica nos doentes com pneumonite de hipersensibilidade, normalizados em relação à concentração de IgG total em cada amostra. Os niveis médios de IgG específica não diferiram significativamente no soro e lavagem broncoalveolar (L.B.A.) dos doentes - 47,1±25,7 vs 37,9±11,3 %R/IgG mg%; p n.s. No entanto, 4 dos 9 doentes apresentado maiores concentrações na L.B.A.

Pesquisa de IgG4 específica para o *Penicillium* frequentans - os resultados obtidos para a IgG4 foram, em percentagem do soro de referência, muito inferiores aos da IgG, mesmo quando se utilizaram as amostras de soro apenas diluidas a 1:100 e as da LBA integrais (Quadro III). Os resultados na LBA foram mais elevados que os obtidos nas amostras de soro (9,7±4,9 %R vs 4,8±1,0 %R; p<0,0001, teste de Wilcoxon) o que se verificou também em qualquer dos grupos.

A IgG4 correlacionou-se com a quantidade de IgG específica no respectivo compartimento (soro e LBA r=0,46; p=0,04) e, na LBA, com os níveis séricos (r=0,58; p=0,01). Os níveis de IgG4 específica não diferiram significativamente nos doentes com ou sem precipitinas, quer no soro quer na LBA (dados omitidos).

Relação da IgG específica para o Penicillium frequentans com parâmetros da avaliação clínica e da LBA - neste grupo de 20 doentes com sintomas respiratórios atribuidos à exposição ocupacional na indústria da cortiça, encontrámos uma correlação significativa entre os níveis de IgG específica para o Penicillium frequentans na LBA e a deterioração funcional respiratória (CVF r=-0,48; p=0,04; DLCO/VA r=-0,55; p=0,02; DLCO r=-0,65; p=0,006). Contudo, não houve qualquer correlação significativa com os níveis de IgG específica no soro.

Do mesmo modo, os níveis de IgG específica na LBA correlacionam-se melhor que os do soro com a intensidade da resposta inflamatória no pulmão profundo quando avaliada pela LBA (Quadro IV).

No grupo de doentes com pneumonite de hipersensibilidade a IgG específica na LBA, mas não a do soro, correlacionou-se inversamente com a CVF (r=-0,78; p=0,03) e, directamente, com o n.º de células (r=0,58; p=0,01) e de linfócitos na LBA (r=0,75; p=0,03), quer CD8+ (p=0,04) quer CD4+ (p=0,04). No grupo com asma brônquica apenas se encontrou correlação com a quantidade de Albumina na LBA (r=0,76; p=0,02).

DISCUSSÃO

Numerosos estudos têm demonstrado a presença de anticorpos precipitantes e IgG específica no soro de doentes expostos à inalação crónica de antigénios orgânicos e que, por esse facto, podem desenvolver uma pneumonite de hipersensibilidade. Esses antigénios podem estar presentes em diversos ambientes ocupacionais, como é o caso da indústria da cortiça^{2,18}, da criação de aves¹⁹, da agricultura²⁰, da exposição a humidificadores²¹ e mesmo a compostos químicos, como os isocianatos²².

A demonstração de anticorpos precipitantes para o antigénio em causa é hoje considerado um marcador de exposição e não de doença^{1,7,8}, sendo a não estandardização dos métodos de pesquisa *in vitro* a principal dificuldade na sua valorização clínica²³. No caso do *Penicillium frequentans*, a positividade em trabalhadores expostos varia entre os $16\%^{18}$ e $32\%^{24}$ e, em doentes, dos 81% nas formas de pneumonite de hipersensibilidade a 27% nos doentes com quadros de asma². No entanto, em nenhum dos estudos publicados até à data^{18,24,25} a presença de precipitinas se relacionou com as alterações espirométricas, radiográficas ou da lavagem broncoalveolar.

O desenvolvimento de métodos imunoquímicos mais recentes tem permitido uma melhor caracterização dos anticorpos e antigénios envolvidos e, pela sua quantificação, uma informação mais precisa da relação destes com a exposição e fases clínicas da doença 11,26,27. CAP® System é um sistema recentemente desenvolvido, que utiliza uma fase sólida hidrofílica. com uma larga superfície e capacidade de ligação ao antigénio, calculada em cerca de 50 vezes superior à de um tubo plástico¹². Tem sido sobretudo utilizado para a pesquisa de pequenas quantidades de anticorpos específicos no soro, como é o caso dos anticorpos da classe IgE. Ao permitir obter uma maior sensibilidade em relação a outras fases sólidas clássicas12, uma quantificação rápida e uma automatização fácil. pareceu-nos ideal a sua aplicação na detecção de anticorpos específicos, quer no soro quer na LBA.

QUADRO IV - Coeficientes da correlação de Spearman e valor de p (itálico), entre os níveis de IgG específica para *Penicillium frequentans* e os dados da lavagem broncoalveolar.

IgG espec. % R (n)	Células	Linfócitos	Linfócitos	LinfCD8+	LinfCD4+	PMN	Albumina
	x10 ⁵ ml ⁻¹	%	x10 ⁴ ml ⁻¹	x10 ⁴ ml ⁻¹	x10 ⁴ ml ⁻¹	x10 ³ ml ⁻¹	mg/100ml
	(20)	(20)	(20)	(13)	(13)	(20)	(19)
LBA	0,813	0,783	0,820	0,929	0,890	0,698	0,924
	(0,0004)	(0,0006)	(0,0004)	(0,001)	(0,002)	(0,002)	(0,0001)
Soro	0,749	0,765	0,742	0,627	0,800	0,646	0,694
	(0,001)	(0,0009)	(0,001)	(0,03)	(0,05)	(0,005)	(0,003)

IgG espec. - IgG específica; n - n.º casos; Linf - Linfócitos; PMN - Neutrófilos; LBA - Lavagem broncoalveolar.

Neste estudo incluimos 20 doentes com queixas respiratórias associadas a uma longa exposição na indústria da cortiça (Quadro I). Apesar de todos os doentes incluídos no grupo de asma brônquica referirem agravamento dos sintomas durante a exposição ocupacional, com melhoria aos fins de semana e férias, apenas em cinco foi possível documentá-lo objectivamente, através da monitorização dos DEMI (Fig.1). Nos outros casos, o diagnóstico de asma ocupacional não pode ser estabelecido, embora a existência de obstrução reversível das vias aéreas e/ou hiperreactividade brônquica inespecífica nos tenha levado a agregá-los, neste estudo, a esse mesmo grupo. A realização sistemática da LBA nestes doentes integrou-se num protocolo de diagnóstico da patologia respiratória nos trabalhadores da indústria da cortiça uma vez que, na nossa experiência25, não existe concordância absoluta entre a apresentação clínica e o diagnóstico final após LBA, particularmente nas formas com sintomas brônquicos.

Em relação aos doentes classificados como pneumonite de hipersensibilidade (Quadro I e II) apenas dois apresentaram avaliação funcional respiratória normal, apesar de uma alveolite linfocítica intensa e sintomatologia típica. Estes achados poderão sugerir um estadio mais precoce do envolvimento intersticial, apenas detectável por métodos mais sensíveis²⁸.

Nesta série, as alterações radiográficas foram mínimas, tendo apenas dois casos apresentado padrões intersticiais (n.ºs 19 e 20), o que está de acordo com a já descrita baixa sensibilidade deste exame para o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade^{2, 29}.

A análise das células da LBA nesta população permitiu-nos identificar dois perfis diferentes: um grupo com intensa alveolite linfocítica de predomínio CD8+ (CD4/CD8=0,31±0,07) associada ou não a neutrofilia, o que caracteriza habitualmente as pneumonites de hipersensibilidade³⁰; outro, com aumento do número de eosinófilos e neutrófilos, e linfocitose moderada com «ratio» CD4/CD8 mais elevado (1,7±1,4), que acompanha a asma brônquica³¹. Apesar da existência de dois perfis celulares distintos na LBA, de acordo com o valor desta técnica na orientação diagnóstica da Suberose²⁵ constatamos algumas excepções. Assim, a associação de uma alveolite linfocítica intensa (CD8+) com registo de DEMI seriado positivo em dois casos (n.°s 7 e 11, Quadro II), conjuntamente com um doente não fumador com pneumonite de hipersensibilidade e padrão funcional respiratório de tipo enfisema (n.º 17), confirmam as observações que apontam para uma não rara associação do envolvimento das vias aéreas à doença do interstício^{2, 32-34}.

Apenas dois doentes foram positivos no despiste de atopia *in vitro* (*Phadiatop*). Num outro, foi possível demonstrar a sensibilização a ácaros de armazém.

Nenhum evidenciou a presença de IgE específica para o *Penicillium frequentans*. Apesar de, teóricamente, a presença de anticorpos IgG poder interferir com a detecção de IgE específica, a grande capacidade de ligação de antigénio da fase sólida utilizada - ImmunoCAP® (Kabi-Pharmacia) - e os baixos níveis de IgG específica no soro dos doentes com asma, torna menos provável este tipo de interferência¹².

No entanto, não foi objectivo deste estudo clarificar a etiologia da asma ocupacional dos doentes expostos na indústria da cortiça. A exposição a múltiplos fungos que podem induzir sensibilização com produção de IgE, como são as espécies Penicillium e a Alternaria 35, levaria a suspeitar de alergia a fungos em alguns destes doentes. De facto, esse poderá ser o caso dos doentes n.°s 6 e 8 (Quadro III) mas, de um modo geral, a atopia não parece caracterizar este grupo de doentes asmáticos. Estes dados, conjuntamente com a correlação encontrada nestes doentes entre o número de neutrófilos na LBA, os Volumes Pulmonares e tempo de exposição. poderão favorecer mais um mecanismo inflamatório do que imunológico, dependente de uma longa exposição industrial, tal como tem sido proposto para outras formas de asma ocupacional36. Uma avaliação mais detalhada destes doentes poderá vir a esclarecer este ponto no futuro.

No nosso estudo as precipitinas para o Penicillium frequentans (Quadro III) estiveram presentes num dos doentes com asma (9%) e significativamente associadas às pneumonites de hipersensibilidade - 7 dos 9 casos (77,8%) - como seria de esperar². Contudo, dois doentes com este diagnóstico foram negativos: o n.º 12, que curiosamente apresentou um valor baixo na pesquisa de IgG específica no soro, mas não na LBA, e o n.º 13 que, dado o valor de IgG específica (63,3 %R) poderá ter sido um falso negativo. De facto, apesar da concordância entre diferentes métodos de precipitação em gelose para a pesquisa de anticorpos precipitantantes ser genéricamente boa³⁷, a utilização de uma técnica de precipitação com maior volume de soro e antigénio e maior tempo de difusão, do que a por nós usada, poderia ter maior sensibilidade^{17, 38}. Considerando a média mais dois desvios padrões dos valores de IgG específica obtidos no soro dos doentes com asma como limite inferior para a positividade do teste (i.e. 28,3 %R) a concordância entre os dois métodos foi excelente - 19 dos 20 casos testados. No mesmo sentido, verificámos que os níveis de IgG específica foram significativamente mais elevados nas amostras dos doentes com precipitinas positivas. Assim, estes dados sugerem-nos que, nas diluições utilizadas, o método é suficientemente sensível para detectar anticorpos precipitantes para o Penicillium frequentans.

Na pesquisa de IgG específica observámos, para as amostras positivas, alguma reactividade com outros

antigénios, quando se testaram diluições menores das amostras (Fig. 2). Em parte, essa reactividade poderá ser devida a ligações inespecíficas da IgG à fase sólida e/ou aos antigénios testados, e que se poderá atribuir às elevadas concentrações de IgG total nestas amostras como, aliás, tem sido verificado noutros métodos imunoenzimáticos que pesquisam IgG específica10. Outra hipótese, é a antigenicidade cruzada³⁹, como parece sugerir a curva de titulação das amostras do doentes n.ºs 19 e 20 face ao Penicillium notatum e ao frequentans (Fig. 2). Ensaios preliminares sugerem-nos que a pré-incubação da fase sólida com o diluente proteico poderá reduzir um pouco a ligação inespecífica à fase sólida em diluições mais baixas, sem diminuição da reactividade com o Penicillium frequentans (observações não publicadas). Ensaios futuros poderão esclarecer melhor estas hipóteses.

Uma das vantagens do método de doseamento fluoro--enzimo-imunológico utilizado no nosso estudo é a possibilidade de uma quantificação precisa do título desses anticorpos. De facto, quando comparámos as quantidades de IgG específica na LBA dos doentes com pneumonite de hipersensibilidade relativamente às do soro, após normalização em relação às respectivas concentrações de IgG total (Fig. 4), foi possível verificar que, apesar de não diferirem significativamente em valores médios, não houve correlação entre elas e 4 dos 9 casos aparentavam concentrações superiores na LBA. Pelo facto destes doentes terem no LBA concentrações de IgG total cerca de 3,5 vezes superiores às do soro, quando comparadas às respectivas concentrações de Albumina (mediana do quociente IgG/Albumina- 1,73 no LBA versus 0,45 no soro, p=0,006 teste de Wilcoxon), os resultados obtidos sugerem a existência de titulos elevados de IgG específica na superfície broncoalveolar dos doentes com pneumonite de hipersensibilidade. A favor de uma relativa independência dos dois compartimentos na resposta humoral ao Penicillium frequentans, são também os resultados dos doentes n.ºs 1 e 12, com título elevado num compartimento e negativo no outro (Quadro III). O interesse da medição da IgG específica nas amostras obtidas do pulmão profundo foi bem aparente no nosso estudo, pelas correlações significativas obtidas com as perturbações funcionais repiratórias e com as alterações inflamatórias da LBA, que foram de menor significado ou não demonstráveis quando se analisaram os respectivos valores séricos (Quadro IV). Apesar do papel da resposta humoral na patogenia das pneumonites de hipersensibilidade continuar a ser controverso^{3,4,40} e ter sido progressivamente abandonado^{3,4,8}, os nossos dados reforçam observações mais recentes41-43 que sugerem que a formação local de complexos antigénio--anticorpo participa de modo importante na ampliação inflamatória e activação celular do pulmão profundo,

consequente à inalação crónica do antigénio. O alargamento deste estudo a uma série maior de doentes, sobretudo se observados longitudinalmente, poderá dar maior consistência a esta hipótese.

Em relação à IgG4 específica, os valores encontrados foram bastante inferiores, como seria de esperar pela concentração relativa deste isotipo em relação à IgG total⁴⁴. A correlação encontrada, quer na LBA quer no soro, com as concentrações de IgG específica estão em parte de acordo com a presença de anticorpos deste isotipo em situações de estimulação antigénica crónica⁴⁵. A ausência de uma relação evidente entre a sua presença e concentração relativa, e os diferentes grupos clínicos, parâmetros funcionais e da LBA, não nos sugerem uma participação patogénica nem um contributo importante no diagnóstico da doença, como tem sido também referido noutras formas de pneumonite de hipersensibilidade¹¹.

Em conclusão o método de doseamento fluoro-enzimo-imunológico que avaliámos permite, nas diluições utilizadas, a detecção de IgG específica para o *Penicillium frequentans* em doentes com precipitinas positivas. Além dissso, a correlação dos seus níveis com as alterações funcionais e com a intensidade da resposta imune/inflamatória do pulmão profundo, leva a prever que possa constituir um método útil para o diagnóstico e avaliação evolutiva da Suberose.

BIBLIOGRAFIA

- Ávila R, Villar TG. Suberosis: Respiratory disease in cork workers. Lancet 1968; 1:620-623.
- Ávila R, Villar TG. Respiratory disease in cork workers (Suberosis). Thorax 1973; 28:409-423.
- **3. Sharma OP.** Hypersensitivity Pneumonitis. *Disease-a-Month* 1991; 411-471.
- **4. Fink JN.** Hypersensitivity Pneumonitis. In: Lynch III JP, DeRemee RA, eds. Immunologically mediated Pulmonary Diseases. *JB Lippincott Company* 1991; 399-412.
- Ávila R, Lacey J. The role of Penicillium frequentans in suberosis. (Respiratory disease in cork workers). Clin Allergy 1974; 4:109-117.
- Roska AKB, Moore VL, Abramoff P. Immune complex disease in guinea pig lungs: elicitation with pigeon serum. Am Rev Respir Dis 1979; 120:129-136.
- Siersted HC, Hansen NCG. Precipitating antibodies against pigeon bloom antigen as a specific and sensitive measure of pigeon exposure. Allergy 1990; 293-297.
- **8. Burrell R, Rylander R.** A critical review of the role of precipitins in hypersensitivity pneumonitis. *Eur J Respir Dis* 1981; 62:332-343.
- Khan ZU, Richardson MD, Warnock. Rapid enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of IgG antibodies against Microspora faeni and Thermoactinomyces vulgaris. Clin Allergy 1984; 14:295-305.
- Simpson C, Shirodaria PV, Simpson DIH. Comparison of immunodiffusion and enzyme-linked immunosorbent assay in the detection of abnormal antibodies in pigeon breeder's disease. *J Clin Pathol* 1992; 45:490-493.

- Kaukonen K, Savolainen J, Viander M, Kotimaa M, Terho EO.
 IgG and IgA subclass antibodies against Aspergillus umbrosus in farmer's lung disease. Clin Exp Allergy 1993; 23:851-856.
- **12. Ewan PW, Coote D.** Evaluation of a capsulated hydrophilic carrier polymer (the ImmunoCAP) for measurement of specific IgE antibodies. *Allergy* 1990; 45:22-29.
- **13. Melo I, Esteves I, Sá R.** Prova de provocação pela histamina. Aspectos Práticos. *Arquivos da S. P. P. R.* 1989; VI:69-73.
- **14. Henneberger PK, Stanbury MJ, Trimbath LS, Kipen HM.** The use of portable Peak Flowmeters in the surveillance of occupational asthma. *Chest* 1991; 100:1515-1521.
- Coté J, Kennedy S, Chan-Young M. Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma. *Thorax* 1993; 48:48-51.
- 16. Klech H, Pohl W, ed. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. Eur Respir J 1989; 2:561-585.
- Milford-Ward A. Immunoprecipitation in the evaluation of the proteins in plasma and body fluids. Techniques in Clinical Immunology. Thompson RA ed. Blackwell Scientific Publications 1981; 1-27.
- 18. Carvalho A, Moura e Sá J, Rodrigues FF, Seada J, Brito MC, Caminha JC e cols. Manifestações broncopulmonares em operários inalando poeiras de cortiça. O Médico 1986; 115: 310-318
- Sá HC, Taveira N, Delgado L, João M, Afonso A, Parente B e cols. Doença de criadores de pombos. Estudo numa população de risco. Arq S. P. P. R. 1987; IV (1):37-42.
- 20. Hapke EJ, Seal RME, Thomas GO, Hayes W, Meek JC. Farmer's lung. A clinical, radiographic, functional, and serological correlation of acute and chronic stages. *Thorax* 1968; 23:451-468.
- 21. Fink JN, Banaszak, Barboriac JJ, Hensley GT, Kurup VP, Scanlon GT e cols. Interstitial lung disease due to contamination of forced air systems. Ann Int Med 1976; 84:406-413.
- 22. Delgado L, Lopes I, Pestana AI, Sapage JM, Fleming Torrinha. Hipersensitivity pneumonitis to hexamethylene diisocyanate. *Sarcoidosis* 1989; 6 (suppl 1):87 (resumo).
- 23. Richerson HB, Bernstein LI, Kink JN, Hunninghake GW, Novey HS e cols. Guidelines for the clinical evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis. *J Allergy Clin immunol* 1989; 84, 5 (part 2):839-844.
- 24. Ávila R, Lucas G, Araújo T, Lacey J, Heitor MC, Mendes EM e cols. Estudo epidemiológico da doença respiratória dos trabalhadores da indústria da cortiça. O Médico 1973; 1146: 257-268.
- 25. Sapage JM, Delgado JL, Torres S, Vicente P, Winck JC, Rodrigues P, Ribeiro JI. Suberose: contributo da Lavagem Broncoalveolar no diagnóstico da patologia respiratória nos trabalhadores da Indústria da cortiça. Arq S.P.P.R. 1992; 9 (6):321-328
- **26.** Banham SW, McKenzie H, McSharry C, Lynch PP, Boyd G. Antibody against a pigeon bloom-extract: a further antigen in pigeon fancier's lung. *Clin Allergy* 1982; 12:173-178.
- **27. Beer PM, Bouic PJ, Joubert JR.** Identification of a "Disease-Associated" antigen in pigeon breeder's disease by Western Blotting. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 91:343-347.
- 28. Bourke SJ, Banham SW, Mckillop JH, Boyd G. Clearance of 99m Tc-DTPA in Pigeon Fancier's Hypersensitivity Pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1168-1171.
- **29.** Gurney JW. Hypersensitivity Pneumonitis. *Radiol Clin N Am* 1992; 30 (6):1219-1230.

- Semenzato G, Bjermer L, Costabel U, Haslam PL, Olivieri D, Trentin L. Clinical role of bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis. *Eur Respir Rev* 1992; 2:8, 69-74.
- 31. Fabbri LM, De Rose V, Godard P, Bpscchetto P, Rossi GA. Guidelines and recommendations for the clinical use of bronchoalveolar lavage in asthma. *Eur Respir Rev* 1992; 2:8, 114-120.
- 32. Torres Da Costa J, Winck JC, Sapage J, Melo I, Azevedo M, Delgado L. Bronchial hyperreactivity in the respiratory disease of cork workers. Clin Exp Allergy 1993; 23 (suppl 1) (resumo).
- **33. Selman-Lama M, Pérez-Padilla R.** Airflow obstruction and airways lesions in hypersensitivity pneumonitis. *Clin Chest Med* 1993; 14 (4):699-714.
- **34. Fink JN.** Hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74(1):1-9.
- 35. Licorish K, Novey HS, Kozak P, Fairshter R, Wilson A. Role of Alternaria and Penicillium spores in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:819-825.
- 36. Fabbri LM, Ciaccia A, Maestrelli P, Saetta M, Mapp CE. Pathophysiology of occupational asthma. Asthma in the Workplace. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI ed,. Mercel Dekker, Inc. New York 1993; 61-92.
- 37. Bergmann K CH, Aiache JM, Bartmann K, Fooke-Achterrath M, Kraft D, Longbottom JL e cols. Precipitins to inhaled avian antigens: a case study. Clin Allergy 1983; 13:451-457.
- **38.** Villar TG, Ávila RG. Granulomatoses pulmonares de causa inalatória. *Lisboa* 1976; 51-70.
- 39. O'Neil CE, Reed MA, Hughes J, Butcher BT, Lehrer SB. Fusarium solani: evidence for common antigenic/allergenic determinants with other Fungi Imperfecti. Clin Allergy 1987; 17:127-133.
- 40. Rodrigues J, Silva JPM, Delgado JL, Castel-Branco MG. Pneumonites de hipersensibilidade. Rev Port Imunoalergol 1992; 1(3):34-39.
- **41.** Salvaggio JE, Milhollon B. Induction and modulation of pulmonary inflammation by organic dusts: cytokines, immune complexes and "all of those things". *Clin Exp Allergy* 1992; 22:731-733.
- **42. Mulligan MS, Ward PA.** Immune complex-induced lung and dermal vascular injury. Differing requirements for Tumor Necrosis Factor-a and IL-1. *J Immunol* 1992; 149:331-339.
- 43. Denis M, Cormier Y, Fournier M. Tumor necrosis factor plays an essential role in determining hypersensitivity pneumonitis in a mouse model. Am J Respir Cell Mol Biol 1991; 5:477-483.
- 44. Bodas MA, Cardoso MJ, Delgado L, Fleming Torrinha JA. Subclasses de IgG. Avaliação de seis meses da sua quantificação num Laboratório de Imunologia. Rev Port Imunoalergol 1993; 1(4):153-158.
- 45. Aalberse RC, Van Milligen F, Tan KY, Stapsel SO. Allergen-specific IgG4 in atopic disease. *Allergy* 1993; 48:559-569.

Agradecimentos:

Os autores agradecem a colaboração da Dr. a Isabel Melo, do Dr Raul César Sá e do Dr José Albino Lopes na exploração funcional respiratória e na avaliação dos registos dos DEMI, a colaboração da Dr. a Josefina Rodrigues no processamento da lavagem bronocalveolar e do Dr. Miguel Capão-Filipe no doseamento de anticorpos. Reconhece-se, também, a colaboração da Dr. a Rosário Boavida (Kabi Pharmacia, Portugal) e Anita Kober (Kabi Pharmacia, Suécia) na preparação dos *ImmunoCAP* com *Penicillium frequentans*.

Níveis de Alergénios no Ambiente Doméstico em Doentes com Alergia Respiratória

C. CUESTA¹, J. L. PLÁCIDO², L. DELGADO³, J. P. MOREIRA SILVA⁴, M. MIRANDA⁵, P. VENTAS⁶, M. G. CASTEL-BRANCO⁷, MARIANELA VAZ⁸

RESUMO

As modificações introduzidas ao longo dos últimos anos no ambiente doméstico e no estilo de vida das populações, resultando numa exposição mais intensa e prolongada a alergénios domésticos, tem sido apontada como um dos principais factores envolvidos no aumento da prevalência das doenças alérgicas, em particular a asma brônquica. Neste trabalho foi nosso objectivo quantificar os níveis de alergénios dos Ácaros (Der p I, Der f I, Der II, Lep d I) e da Barata (Bla g I Bla g II) nas habitações de doentes com alergia respiratória e estudar a influência de factores ambientais na exposição a estes alergénios domésticos. Foram incluídos 59 doentes (25 M, 34 F; idade média de 29±14 anos) com asma e/ou rinite alérgicas (30 sensibilizados à Barata, 15 aos Ácaros e 14 a Gramíneas), residentes num perímetro de 30 Km em relação à cidade do Porto, aos quais foi efectuado um questionário acerca das suas condições sócio-económicos e habitacionais. Os níveis de alergénios nas amostras de pó provenientes das 59 habitações, foram determinados por ELISA utilizando anticorpos monoclonais. Constatámos que os doentes se encontravam sujeitos a elevados níveis de exposição aos alergénios implicados na sua sensibilização verificando-se, por outro lado, que os alergénios da Barata estavam presentes em quantidades apreciáveis em praticamente todas as amostras de pó. Em relação aos Ácaros, confirmámos níveis mais elevados dos seus alergénios em habitações antigas, com alcatifa, localizadas em zonas costeiras (marítimas ou fluviais) e naquelas cuja limpeza é habitualmente feita sem Os alergénios da Barata foram aspirador. encontrados em níveis mais elevados em zonas afastadas das zonas costeiras e nas habitações com piores condições sócio-económicas e sanitárias, características que no nosso estudo, se verificaram sobretudo no meio rural, onde é também mais frequente a sensibilização a este insecto. O melhor conhecimento do ambiente doméstico existente entre nós, permitindo medidas de correcção ambiental e de evicção a estes alergénios adaptadas às características particulares no nosso meio, parece--nos ser um factor decisivo na prevenção e controlo da doença alérgica respiratória, contribuindo, em última análise, para a diminuição da sua prevalência, morbilidade e mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Ambiente doméstico, alergénios, Ácaros, Baratas

SUMMARY

There is a widespread impression that allergic diseases, particularly bronchial asthma, become increasingly more common during recent years. This variation seems to be related to a change in lifestyle and housing conditions, resulting in an increased exposure to indoor allergens. In this study we analysed the levels of mite (Der p I, Der f I, Der II, Lep d I) and cockroach (Bla g I e Bla g II) allergens in 59 house dust samples from patients with allergic asthma and/or rhinitis (30 sensitized to cockroach, 15 to house dust mites and 14 to grass pollen), all resident in a area around 30 Km from Porto. Samples were analysed for allergen content by specific monoclonal antibodies

Unidade de Imunoalergologia, H. S. João, Porto

- 1 Especialista de Imunoalergologia pela Ordem dos Médicos.
- 2 Assistente Eventual de Imunoalergologia
- 3 Professor Auxiliar de Imunologia da Faculdade de Medicina do Porto Assistente Hospitalar de Imunologia do Serviço de Imunologia do H. S. João
- 4 Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
- 5 Interno Complementar de Imunoalergologia
- 6 ALK Abelló. Alergia e Imunologia Abelló S. A., Madrid. Espanha
- 7 Chefe de Serviço de Imunoalergologia
- 8 Directora da Unidade de Imunoalergologia

A este trabalho foi atribuído o

1.º Prémio SPAIC - UCB / Stallergenes 1995.

based ELISA. We also studied the role of socio--economic and housing conditions (assessed by a questionnaire) in these allergens levels. We observed in these patients the exposure to high levels of the allergen identified in their sensitization and considerable cockroach levels were found in almost all dust samples. We confirmed significantly higher mite allergen levels in aged houses, when carpeted floors were present, when the house cleaning was usually done without vacuum-cleaner and in houses near the sea or river coast. Cockroach allergen levels were significantly higher in continental areas and in poor social, economic and sanitary housing conditions, which were essentially present in rural areas. Moreover, the sensitization to cockroach allergens were also more frequently found in the rural environment. The evaluation of the indoor environment of allergic patients, leading to avoidance measures appropriate to their particular environment conditions, may be relevant to prevent and control allergic respiratory disease and to reduce its prevalence, morbility and mortality.

KEY-WORDS: Indoor environment, allergens, House-dust mites, Cockroaches.

INTRODUÇÃO

Vários factores têm contribuído para que o ambiente doméstico tenha adquirido uma actualidade e importância crescente no estudo da doença alérgica respiratória.

Parece evidente que a prevalência de doenças alérgicas, em particular a asma brônquica, tem vindo a aumentar de uma forma constante em diversos países¹⁻⁶. Apesar das razões não estarem ainda completamente esclarecidas⁷⁻⁸, alguns autores têm sugerido que a exposição cada vez mais intensa e prolongada a alergénios domésticos, resultante de modificações introduzidas no ambiente doméstico e no estilo de vida das populações, poderia ser uma das suas principais causas⁹⁻¹².

Em segundo lugar, a quantificação dos níveis de alergénios nas habitações, técnica desenvolvida durante a década de 80, graças à purificação dos alergénios e à produção de anticorpos monoclonais veio abrir novas perspectivas no estudo do ambiente doméstico ao permitir a realização de ensaios de fácil execução, reproductíveis, de elevada sensibilidade e especificidade^{9,13-15}. Deste modo, tornou-se possível conhecer de uma forma individualizada a carga alergénica a que um doente se encontra sujeito na sua habitação, avaliar a influência de factores ambientais na concentração dos alergénios, assim como objectivar a eficácia das medidas de evicção preconizadas. Esta técnica veio igualmente possibilitar uma melhor definição da relação existente entre exposição

alergénica, sensibilização e sintomatologia da doença alérgica. Para alguns destes alergénios foi possível definir índices de exposição relacionados quer com o risco de sensibilização em indivíduos genéticamente predispostos, quer com o risco de agudização de asma brônquica em doentes sensibilizados^{9,16,17}.

Por outro lado, tem-se assistido sobretudo nos países mais desenvolvidos a uma significativa mudança no ambiente doméstico. O aumento da temperatura (por aquecimento central, aquecedores, irradiadores) e humidade (utilização de água quente, máquinas de lavar roupa e louça, humidificadores), a construção das habitações com materiais e sistemas de isolamento para conservação de energia, a presença generalizada de alcatifas e sofás, são alguns exemplos de modificações que, embora tornando as habitações mais confortáveis, criaram um microclima favorável ao aumento da densidade alergénica^{13,18-20}. A presença cada vez mais frequente de animais domésticos no interior das habitações²¹ e o facto de actualmente as pessoas passarem o seu tempo quase exclusivamente em ambientes fechados (cerca de 90% nos países industrializados, metade do qual é no seu ambiente doméstico)11, são também factores que contribuíram para que a exposição a estes alergénios possa ser actualmente mais prolongada e intensa do que num passado recente.

No entanto, a exposição alergénica em ambiente doméstico é influenciada por diversos factores (geográficos, climáticos, habitacionais, culturais e sócio-económicos) que apresentam por vezes importantes diferenças regionais^{20,22,23}. Estes aspectos motivaram o nosso interesse para um melhor conhecimento do ambiente doméstico e dos factores ambientais existentes no nosso meio que influenciem a exposição alergénica nos nossos doentes.

Assim, neste trabalho foi nosso objectivo quantificar os níveis de alergénios dos Ácaros e da Barata nas habitações de doentes com alergia respiratória e estudar a influência de factores ambientais, nomeadamente geográficos, sócio-económicos e habitacionais, na exposição a estes alergénios domésticos.

DOENTES E MÉTODOS

1. Doentes

Neste estudo, foram incluídos 3 grupos de doentes atópicos: 30 sensibilizados à Barata, 15 exclusivamente sensibilizados aos Ácaros do pó da casa e 14 unicamente sensibilizados a Gramíneas. Esta selecção foi efectuada com base nos resultados de testes cutâneos "prick" e a partir de um total de 155 doentes com asma e/ou rinite alérgicas, consecutivamente observados numa primeira consulta durante o último trimestre de 1992²⁴.

Dos 59 doentes incluídos, com média de idades de 29±14 anos, 25 eram do sexo masculino e 34 do feminino; 50 apresentavam asma brônquica isolada ou associada a rinite (85%) e 9 tinham exclusivamente rinite (15%).

Utilizámos uma bateria de alergénios com os seguintes extractos biológicamente estandardizados a 100 BU/mL: Dermatophagoides pteronyssinus e farinae, pêlo de gato, Phleum pratense, Lolium perenne, Festuca pratensis, Dactylis glomerata, Poa pratensis, Parietaria judaica e Artemisia vulgaris. A esta bateria associámos dois extractos de Ácaros de armazenamento (Lepidoglyphus destructor e Tyrophagus putrescentiae) também na concentração de 100 BU/mL e três extractos constituídos por corpo total de Barata, Blatta orientalis (4,45 mg/mL), Blatella germanica (2,4 mg/mL) e Periplaneta americana (2,45 mg/mL). Foram paralelamente utilizados extractos comerciais de pêlo de cão, Aspergillus fumigatus, Penicillium notatum, Alternaria alternata, Mucor racemosus e Candida albicans. Como controles positivo e negativo foram utilizados, respectivamente, cloridrato de histamina a 10 mg/mL e uma solução glicero-salina a 0,9%. Todos os extractos foram fornecidos por Abelló S.A.

A realização dos testes cutâneos obedeceu aos critérios definidos pela EAACI²⁵, sendo considerada positiva uma pápula com área, determinada por planimetria, superior ou igual a 7mm². Foram excluídos deste estudo doentes com dermografismo, urticária ou dermatite atópica e doentes submetidos a imunoterapia nos últimos 2 anos ou medicados com fármacos susceptíveis de influenciar os testes cutâneos.

Foram igualmente excluídos os doentes que residiam a mais de 30 km da cidade do Porto, com o objectivo de garantir que as condições climáticas fossem tão semelhantes quanto possível. Esta cidade apresenta um clima temperado atlântico, com uma temperatura média anual de 14°C, humidade relativa média também anual de 78,8% e precipitação anual média de 1218 mm (dados do Observatório Meteorológico da Serra do Pilar, Vila Nova de Gaia).

Foi igualmente quantificada em todos os doentes a IgE específica para o *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blatta orientalis*, *Blatella germanica*, *Periplaneta americana e Poa Pratensis*, pelo RAST (Abelló, S.A.) sendo considerado positivo um resultado superior ou igual a classe II (≥ 0,70 HRU/ml).

2. Quantificação dos níveis de alergénios

a) Recolha das Amostras de pó

Foram recolhidas amostras de pó nas habitações dos 59 doentes, para quantificação dos alergénios dos Ácaros do pó da casa (*Der p I, Der f I e Der II*), do *Lepidoglyphus destructor* (*Lep d I*) e da Barata (*Bla g I e Bla g II*).

A colheita das amostras foi efectuada pelos doentes, de acordo com instruções verbais e escritas, utilizando os seus aspiradores, cuja potência variava entre os 1000 e 1200 W (de acordo com as informações técnicas fornecidas nos aparelhos), providos de um novo saco de papel para recolha de pó aspirado.

Foram colhidas amostras nos quartos, sala e cozinha, aspirando durante 2 min/m² o colchão, alcatifas, tapetes e sofás. O pavimento não revestido de alcatifa ou tapetes, a área adjacente à banca de cozinha e o interior dos armários localizados na sua superfície inferior, foi aspirado durante 1 min/m². Terminado o processo de colheita, o saco de papel contendo as amostras de pó foi retirado do aspirador e guardado dentro de uma bolsa de plástico, herméticamente fechada e armazenada à temperatura de -20°C até ao seu processamento.

b) Quantificação dos níveis de alergénios

Foi efectuada a filtragem das amostras através de uma malha com orifícios de 300 µm. Posteriormente para a obtenção de poeira fina, procedeu-se à sua extracção por meio de uma solução tampão salina (amostras de 100 mg em 2 ml de solução tampão salina durante 8 horas a 4°C). Após a centrifugação a 12.000 rpm e filtragem por filtro de 0,45µm, seguiu-se a realização do imunoensaio.

A determinação dos níveis de *Der p I*, *Der f I* e *Lep d I* foi efectuada por ELISA em fase sólida, utilizando anticorpos monoclonais específicos: Pt1513 para o *Der p I*, Fa1511 para o *Der f I* e Le9E4 para o *Lep d I*, segundo método descrito anteriormente (14,26). Os níveis de *Der II* foram quantificados por RIA, utilizando o monoclonal CLB-DpX segundo o método descrito por Heymann e colaboradores²⁷. As curvas-padrão foram obtidas através da utilização do respectivo alergénio purificado mediante cromatografia e com concentração previamente determinada por RIA. Os resultados são referidos em μ g/g e o limite de detecção situa-se nos 0.01μ g/g.

A quantificação dos níveis de *Bla g I* e *Bla g II* foi também determinada por ELISA, utilizando os anticorpos monoclonais 10A6 e 8F4 respectivamente, e usando como controlo a curva padrão UVA 89/01. Esta curva é baseada num extracto referência da *Blatella germanica* que contém 5.000 U/ml de *Bla g I* e 3.000 U/ml de *Bla g II* ^{13,28}. Os níveis destes alergénios são expressos em U/g de pó, com limite de detecção de 0,01 U/g.

3. Questionário

A cada doente foi efectuado um questionário acerca das condições sócio-económicas, localização geográfica da casa e características habitacionais, incluindo as suas condições sanitárias. Nele constavam os seguintes items:

- profissão e habilitações literárias
- rendimento mensal do agregado familiar
- localização (rural, suburbana, urbana, proximidade de meios, mar, interior)
- idade e tipo de habitação (cave, rés-chão, 1.º andar, moradia)
- n.º de quartos e casas-de-banho
- n.º de habitantes da casa
- existência de animais domésticos
- tipo de saneamento (água canalizada, poço, esgotos camarários, fossas)
- tipo de pavimento do quarto e sala (alcatifa, madeira, tijoleira, cortiça)
- frequência e meio de limpeza utilizado (aspirador, vassoura, ambos)
- existência de infestações (baratas, ratos, etc.)

4. Análise Estatística

Os resultados são expressos em mediana, mínimo e máximo. Na comparação de variáveis entre os três grupos utilizámos o teste de Mann-Whitney e no estudo da correlação entre elas o teste de Spearman. Foi igualmente utilizado o teste do Quiquadrado no estudo da diferença de distribuição da sensibilização alergénica. Foi considerado com significado estatístico um p<0,05.

RESULTADOS

1. Sensibilização

Verificámos pela realização dos testes cutâneos, que nos doentes com positividade para a Barata (n=30), 4 (13%) estavam exclusivamente sensibilizados a este insecto e 26 (87%) tinham sensibilizações a outros alergénios (2 a pólens de Gramíneas e os restantes

24 a Ácaros do pó da casa) (Fig. 1). A *Blatta orientalis* foi responsável pelo maior número de respostas positivas, quer isoladamente ou em associação às outras duas espécies (26/30 - 87%). Pelo contrário, verificouse uma menor sensibilização à *Periplaneta americana* (8/30 - 26%) que se associou sempre à *Blatella orientalis* e/ou *Blatella germanica* (Fig. 1).

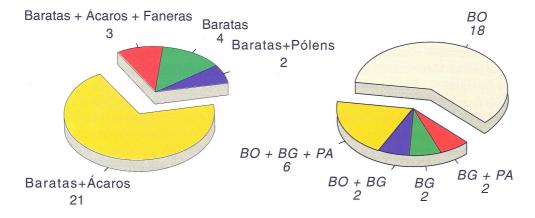
Destes 30 doentes, 17 (57%) tinham um RAST ≥ classe 2, observando-se uma correlação significativa entre a sensibilização à *Blatella germanica*, avaliada pelos testes cutâneos e sensibilização à *Blatella germanica* (r=0,45 p=0,02) e *Blatta orientalis* (r=0,43 p=0,02), avaliadas por RAST.

A sensibilização ao *Lepidoglyphus destructor* (17/59 doentes - 29%) e ao *Tyrophagus putrescentiae* (8/59 doentes - 13%) esteve sempre associada aos Ácaros do pó da casa. Apenas um doente com positividade para o *Tyrophagus putrescentiae* não estava igualmente sensibilizado ao *Lepidoglyphus destructor*.

Todos os doentes sensibilizados aos Ácaros (n=15) e Gramíneas (n=14), apresentavam respectivamente RAST≥classe 2 para o *Dermatophagoides pteronyssinus* e Poa pratensis. Observamos nestes dois grupos uma correlação estatísticamente significativa entre a sensibilização cutânea e a IgE específica, respectivamente r=0,63 p=0,01 para o *Dermatophagoides pteronyssinus* e r=0,58 p=0,01 para a *Poa pratensis*.

2. Níveis de Alergénios

A mediana e a variação dos níveis de *Der p I*, *Der f I*, *Der II*, *Lep d I*, *Bla g I e Bla g II* presentes nas 59 amostras de pó da casa está representado na Fig. 2. Em relação aos alergénios dos Ácaros os níveis mais elevados foram observados para o *Der p I e Der II*, enquanto os níveis de *Bla g I* foram superiores aos da *Bla g II*.



BO - Blatta orientalis BG - Blatella germanica PA - Periplaneta americana

Figura 1 - Sensibilização à Barata determinada por testes cutâneos "prick" positivos em 30 doentes com alergia respiratória. Apenas 4 estavam sensibilizados exclusivamente à Barata, sendo a associação com Ácaros a mais frequente. Em relação ás espécies, a Barata com maior número de respostas cutâneas positivas foi a *Blatta orientalis*, sendo em 18 dos casos isolada.

a) Alergénios dos Ácaros

Os doentes exclusivamente sensibilizados aos Ácaros apresentavam os níveis mais elevados destes alergénios, verificando-se em relação ao *Der p I*, uma diferença estatisticamente significativa comparativamente ao grupo de doentes sensibilizado às Gramíneas (Quadro I).

Verificámos uma excelente correlação entre os níveis de *Der p I* e *Der II* (n=59, r=0,90 p <0,0001) (Fig. 3) e entre *Der p I* e *Der f I* (r=0,35 p=0,008). Os níveis de *Lep d I e Der f I* foram sempre detectados em valores inferiores a $1 \mu g/g$ de pó.

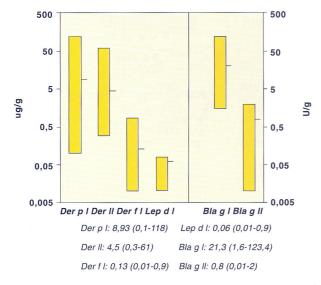


Figura 2 - Representação da média e desvio-padrão dos níveis dos alergénios presentes nas 59 amostras de pó da casa. Os níveis dos alergénios da Barata são quantificados em U/g de pó.

No grupo de doentes sensibilizados aos Ácaros (n=15), os níveis de *Der p I* correlacionaram-se igualmente com a sensibilização cutânea (r=0,58 p=0,03) e com a IgE específica (r=0,55 p=0,04) para o *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Em relação ao *Der p I*, valores inferiores a 2 μ g/g (considerado como risco de sensibilização) e superiores a 10 μ g/g de pós risco (risco de crises de asma), foram encontrados respectivamente em 14% e 42% das 59 amostras. Em relação aos doentes exclusivamente sensibilizados aos Ácaros (n=15) apresentavam 53% das amostras com valores superiores a 10 μ g/g e nenhuma com valores inferiores a 2 μ g/g de pó (Fig. 3).

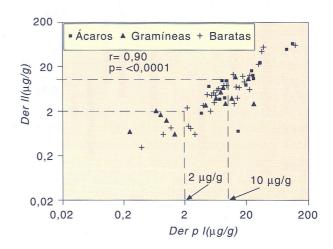


Figura 3 - Níveis de Der p I e Der II na poeira doméstica das 59 habitações. Apenas 8 amostras (nenhuma de doentes sensibilizados aos Ácaros) apresentavam valores inferiores a $2\mu g/g$ de pó (risco de sensibilização), enquanto níveis superiores a $10\mu g/g$ estavam presentes em 25 amostras. Verificámos uma excelente correlação entre os níveis de Der p I e Der II (r=0.90.n<0.0001)

Quadro I: Níveis de alergénios na poeira doméstica (mediana; mínimo e máximo) em 59 doentes com alergia respiratória e sensibilizações determinadas por testes cutâneos "prick". Observámos níveis de Der p I significativamente mais elevados no grupo sensibilizado aos Ácaros em relação ao das Gramíneas. Os níveis de Bla g I e II são significativamente mais elevados nos doentes sensibilizados às Baratas. Neste grupo, 24 doentes tinham sensibilização associada aos Ácaros, enquanto os doentes do grupo das Gramíneas e dos Ácaros tinham testes positivos unicamente para os alergénios envolvidos na sua sensibilização

Grupo de doentes	<i>Bla g I</i>	Bla g II	Der p I	Der fI	Der II	Lep d I
	U/g	U/g	μg/g	μg/g	μg/g	μg/g
Sensibilizados	24,8*	1,1•	9,9	0,13	4,5	0,05
às Baratas	(1,6-123,4)	(0,1-2,0)	(0,4-118,0)	(0,01-0,4)	(0,3-61,0)	(0,01-0,90)
Sensibilizados	14,5*	0,7•	14,5°	0,14	7,14	0,14
aos Ácaros	(6,1-63,8)	(0,3-1,9)	(2,0-88,0)	(0,05-0,4)	(0,4-49,0)	(0,02-0,9)
Sensibilizados às Gramíneas (n=14)	9,1** (83,2-22,0)	0,5•• (0,01-1,90)	6,9° (0,1-46,0)	0,13 (0,09-0,9)	4,8 (0,6-30,0)	0,06 (0,01-0,08)

/: p=0.05

*/**: p=0,008

•/•: p=0,05

•/••: p=0,001

°/°: p=0,05

Verificámos níveis de *Der p I*, *Der f I* e *Der II* significativamente mais elevados nas amostras provenientes de habitações com a presença de alcatifas (n=30), comparativamente àquelas em que o pavimento era de tijoleira e/ou madeira (n=29) (Fig. 4). As concentrações de *Der p I* e *Der II* eram também significativamente mais elevadas quando a limpeza da casa não era habitualmente efectuada com aspirador (n=35), comparativamente ás amostras provenientes de habitações em que o aspirador (n=24) era o meio sempre utilizado (Fig. 4).

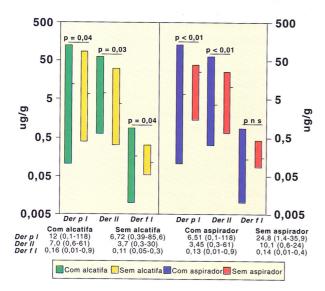


Figura 4 - Comparação dos níveis dos alergénios dos Ácaros presentes na poeira doméstica entre habitações com ou sem alcatifa e quanto ao meio de limpeza utilizado. Os níveis de *Der p I* e *Der II* podem ser lidos no eixo das ordenadas à esquerda, enquanto os níveis de *Der p I* estão representadas no mesmo eixo da direita.

As amostras de pó provenientes de habitações mais antigas, consideradas com mais de 20 anos (n=25), apresentavam em relação às mais recentes com menos de 20 anos, (n=34) níveis significativamente mais elevados de *Der p I:* 10,5 (1-19) *versus* 7,1 (0,1-86) p=0,03, *Der II:* 6,2 (0,3-61) *versus* 3,5 (0,6-49) p=0,03 e *Lep d I:* 0,09 (0,02-0,9) *versus* 0,03 (0,01-0,08) p=0,02.

As habitações localizadas em zonas próximas da costa marítima ou margens fluviais possuíam níveis significativamente mais elevados de *Der p I* (n=59), comparativamente às localizadas em áreas mais interiores (Fig. 5).

b) Alergénios da Barata

Os níveis de *Bla g I* e *Bla g II* estavam significativamente mais elevados nas amostras de pó provenientes das habitações de doentes sensibilizados à Barata, comparativamente aos outros dois grupos (Quadro I).

Observámos uma correlação significativa entre *Bla g I* e *Bla g II* (n=59, r=0,77 p<0,0001). Nos doentes sensibilizados à Barata (n=39) os níveis de *Bla g I*



	Der p I	Bla g I	Bla g II
Interior (Δ)	4,3(0,4-88,0)	22,1(5,8-123,4)	0,90(0,10-1,98)
Orla marítima e fluvial (*)	8,9(0,1-118,0)	11,5(1,6-52,1)	0,63(0,01-1,72)
	p = 0.03	p = 0,003	p = 0,006

Figura 5 - Distribuição geográfica das 59 habitações. Observámos níveis de Der p I significativamente mais elevados nas habitações localizadas na orla marítima e fluvial (*), ao contrário dos níveis de Bla g I e Bla g II, que estavam significativamente mais elevados nas residências de áreas mais interiores (Δ).

correlacionaram-se também com a sensibilização cutânea (r=0,38 p=0,03) e IgE específica (r=0,42 p=0,04) para a *Blatella germanica*. Por outro lado, verificámos uma correlação significativa entre a positividade nos testes cutâneos e a IgE específica para a *Blatella germanica* (r=0,45 p=0,02) e *Blatta orientalis* (r=0,43 p=0,02).

Estes alergénios surgem em concentrações mais elevadas nas amostras de pó provenientes de habitações em que se verifica a presença de baratas (n=20), relativamente aquelas em que estes insectos nunca tinham sido observadas. (Fig. 6).

Na avaliação de parâmetros relacionados com o nível sanitário, encontrámos diferenças significativas, verificando-se que as habitações sem esgotos camarários (n=19) tinham concentrações mais elevadas destes alergénios comparativamente aquelas com esgotos (n=40) (Fig. 6).

Verificámos igualmente que os níveis destes dois alergénios estavam significativamente mais elevados nas amostras de habitações rurais (n=14) em comparação com as localizadas em áreas urbanas ou suburbanas (n=45) (Fig. 6).

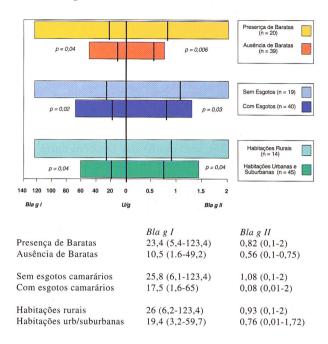


Figura 6 - Comparação dos níveis de alergénios da Barata (Bla g I e Bla g II) presentes na poeira das 59 habitações em relação a diferentes condições ambientais. As barras representam o mínimo e o máximo e em cada uma delas, o traço vertical representa a mediana.

Quanto à distribuição geográfica encontrámos também diferenças significativas, com valores significativamente mais baixos dos níveis destes alergénios nas habitações localizadas na orla marítima e fluvial (n=21) em relação às situadas em áreas mais interiores (n=38) (Fig. 5).

DISCUSSÃO

O ambiente doméstico tem um grande impacto na doença alérgica respiratória, pelo facto dos doentes aí permanecerem uma grande parte do seu tempo, sujeitando-se a uma exposição prolongada e muitas vezes intensa aos alergénios domésticos. Estudos provenientes de diversos países apontam para que a principal fonte de sensibilização ambiental sejam os alergénios domésticos, estando implicados neste processo os alergénios que se encontram em maiores concentrações dentro das habitações²⁹. Daí que o conhecimento individualizado da exposição alergénica seja cada vez mais importante, ao permitir que as medidas de evicção sejam direccionadas para o tipo particular de exposição de cada doente, aspecto considerado hoje em dia como fundamental para um eficaz controlo da doença alérgica^{29,30}. Estas medidas de controlo ambiental poderão contribuir igualmente e em última análise, para uma diminuição da prevalência, morbilidade e mortalidade das doenças alérgicas, em particular da asma brônquica^{29,30}.

Os ácaros do género Dermatophagoides são desde há muito reconhecidos como a principal fonte de alergénios domésticos³¹⁻³³. No entanto, outros alergénios também presentes no pó da casa têm vindo a ser objecto de estudo³⁴⁻³⁷. Nos últimos anos tem sido dada particular atenção à alergia à Barata³⁸⁻⁴¹. O interesse nestes alergénios domésticos é motivado pela distribuição ubiquitária destes insectos, pela frequência com que a sua sensibilização surge, sobretudo na população asmática urbana⁴²⁻⁴⁴, sendo também responsabilizada pela maior gravidade clínica desta doenca em indivíduos sensibilizados 16,43,45,46. Os Ácaros de armazenamento podem também desempenhar um papel importante nesta sensibilização doméstica. Com efeito, a sua presenca em amostras de pó da casa tem sido referida em estudos realizados em vários países⁴⁷⁻⁴⁹ e a sua sensibilização está presente em populações sem exposição ocupacional, embora quese sempre associada aos Ácaros da família Pyroglyphidae⁵⁰⁻⁵³. Por estes motivos incluímos neste estudo além dos alergénios dos Ácaros do pó da casa (Der p I, Der f I e Der II), mais comuns entre nós, os alergénios da Barata (Bla g I e Bla g II) e do Lepidoglyphus destructor (Lep d I).

No nosso estudo utilizámos a medição de alergénios na poeira doméstica como reflexo dos níveis habituais de exposição dos doentes avaliados. Se tem sido argumentado que o doseamento dos alergénios em suspensão representaria mais fielmente a exposição a que um indivíduo estaria sujeito, também é verdade que para os alergénios estudados, dado o tamanho e o peso das suas partículas, as suas concentrações são muito baixas no ar e particularmente dependentes dos movimentos de agitação dos locais onde se depositam^{9,18}. Assim, na grande maioria dos estudos tem-se também procedido ao doseamento destes alergénios na poeira doméstica^{9-14,16,19,46-50,54-56}.

Por outro lado, a estandardização da técnica da colheita do pó da casa tem sido extremamente difícil. Em relação aos Ácaros do pó da casa alguns passos têm sido dados com as recomendações do "Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop"9. Para os outros alergénios domésticos têm sido geralmente adoptadas as mesmas recomendações, visto este procedimento não estar ainda claramente definido. Na maioria dos estudos tem sido um técnico ou o próprio investigador a utilizar um aspirador portátil para recolha do pó nas habitações. No nosso trabalho, foi o próprio doente a proceder à colheita das amostras com o seu aspirador, método que tem sido igualmente utilizado noutros estudos 12,19,23,54-57, havendo contudo o cuidado de descrever a maneira como ela foi efectuada, a presença ou ausência de filtros no aspirador, o número

e local onde foram colhidas essas amostras⁹. Esta metodologia apresenta também vantagens económicas, uma vez que a visita domiciliária do técnico para a recolha do pó deixaria de ser necessária. No nosso estudo a diferença máxima de potência entre os diversos aspiradores utilizados foi de 200 W, sendo esta diferença pouco significativa e minimizada pelas unidades em que os alergénios são representados: μ ou U por grama de pó aspirado (μ g/g ou U/g)¹⁸.

Neste estudo pretendemos determinar a carga alergénica a que cada doente se encontra globalmente exposto na sua habitação, não sendo nosso objectivo nesta fase avaliar os níveis de alergénios presentes em cada divisão da casa, nem a influência de factores ambientais específicos a estas divisões. Daí que o pó proveniente de cada habitação foi processado como uma só amostra, tal como tem sido efectuado em estudos similares^{23,54,55}.

NÍVEIS DE ALERGÉNIOS

Ácaros:

A significativa correlação entre os níveis de Der p I e Der II (r=0,90 p<0,0001) (Fig. 3) observada neste estudo, sugere, tal como proposto por outros autores⁵⁸, que a quantificação simultânea destes dois alergénios poderá ser dispensável no estudo da exposição aos Ácaros do pó da casa, acarretando assim uma importante diminuição dos custos deste tipo de estudos. O Der f I presente em níveis quase indetectáveis em todas as amostras, traduz possívelmente a menor importância do D. farinae em relação ao D. pteronyssinus no nossos clima temperado e húmido (humidade relativa anual média de 78,8%). Já na Europa Continental e América do Norte onde existem invernos prolongados, frios e secos (mais de três meses com humidade relativa média < 60%), o seu crescimento pode estar favorecido em relação ao D. pteronyssinus, espécie menos adaptada a manter o balanço hídrico e a sobreviver em ambientes com baixos níveis de humidade relativa^{59,60}.

Verificámos que no grupo de doentes sensibilizados aos Ácaros, além de se verificarem as concentrações mais elevadas para estes alergénios (Quadro I), os níveis de Der p I se correlacionavam quer com a sensibilização cutânea (avaliada em relação ao diâmetro médio da pápula) quer com a IgE específica (determinada por RAST) para o Dermatophagoides pteronyssinus, comprovando a relação existente entre exposição alergénica e sensibilização 61,62. Constatámos igualmente que todas as amostras com níveis de Der p I inferiores a 2 μg/g de pó (14%), eram provenientes de habitações de doentes não sensibilizados aos Ácaros, confirmando que este possa efectivamente ser o limiar de exposição com risco de sensibilização⁹. Um número elevado de habitações 42%), apresentava níveis superiores a 10 μg/g, representando este nível um risco de ataques de asma em doentes sensibilizados9. Por outro lado, nenhuma das 15 amostras provenientes das habitações de doentes sensibilizados aos Ácaros apresentava níveis de Der p I inferiores a $2\,\mu g/g$ e 53% delas tinham níveis superiores a $10\,\mu g/g$ de pó, confirmando neste grupo elevado índices de exposição a estes alergénios (Fig. 3).

Níveis de *Der p I* significativamente mais elevados nas habitações localizadas junto à orla marítima e margens fluviais, poderão ser explicados pela humidade relativa nestas habitações ser provávelmente mais elevada do que nas habitações situadas em zonas interiores, favorecendo o crescimento da população de Ácaros (Fig. 5). Verificámos também que as habitações mais antigas, com alcatifa e naquelas cuja limpeza do pó era habitualmente efectuada sem aspirador, apresentavam concentrações significativamente mais elevadas destes alergénios.

Estes resultados vêm confirmar também entre nós que os doentes sensibilizados aos Ácaros se encontram sujeitos a uma intensa exposição a estes alergénios, reforçando a ideia de que medidas adequadas de evicção aos Ácaros domésticos, devem ocupar um lugar primordial na prevenção da sensibilização e exacerbação da doença alérgica respiratória.

O estudo da sensibilização aos Ácaros de armazenamento no ambiente doméstico tem também motivado um interesse crescente. No nosso estudo os 18 doentes com testes cutâneos positivos para o Lepidoglyphus destructor e Tyrophagus putrescentiae estavam igualmente sensibilizados ao Dermatophagoides pteronyssinus e farinae confirmando, em indivíduos sem exposição ocupacional, a sensibilização concomitante entre estas duas famílias de Ácaros⁵⁰⁻⁵³. Os níveis de Lep d I foram sempre inferiores a 1µg/g de pó (n=59, 0,06; 0,01-0,9 μ g/g) (Fig. 2), sem diferenças significativas entre a exposição em meio rural e em meio urbano, confirmando entre nós a menor importância desta espécie relativamente ao D. pteronyssinus. No entanto esta relação pode estar invertida em climas tropicais^{63,64}. Estes aspectos levantam a questão, sobretudo nos climas mais temperados, da importância da sua sensibilização, já que os doentes expostos a este limitado número de Ácaros de armazenamento está quase sempre sensibilizado e exposto a um número muito maior de Ácaros da família Pyroglyphidae⁶⁵.

Alergénios da Barata:

A alergia à Barata têm igualmente vindo a ser melhor caracterizada. Com efeiro, estes insectos possuem alergénios potentes com capacidade de sensibilização cutânea e inalatória^{38,39,66}, estando esta última bem documentada nos atópicos e na população asmática^{16,22,42-44}. Vários estudos têm vindo a responsabilizá-la pela maior gravidade clínica da asma brônquica (maior consumo de broncodilatadores e de corticosteróides orais, bem como maior frequência de exacerbações, recurso ao serviço de urgência e internamentos), sobretudo em doentes com exposição a níveis intensos e prolongados a estes alergénios: famílias numerosas, de baixo nível sócio-económico e

provenientes de habitações urbanas massivamente infestadas 16,42-45. Por outro lado, o doseamento e monitorização destes alergénios, poderão ser úteis na área da saúde pública, ao permitirem o conhecimento dos seus níveis em restaurantes, escolas e hospitais 28. Entre nós é desconhecida a relevância clínica e a intensidade desta exposição, aspectos que nos motivaram para o seu estudo no ambiente doméstico.

No nosso trabalho, dos 30 doentes só 4 (13%) estavam únicamente sensibilizados à Barata, enquanto 80% tinham também testes cutâneos positivos para os Ácaros, comprovando que a sensibilização a estes insectos raramente surge isolada e se associa aos Ácaros^{24,41,67}.

Em relação aos alergénios da Barata verificámos que 97% das 59 amostras tinham níveis de *Bla g I* acima de 2 U/g, valor já considerado por alguns autores como uma exposição relevante¹⁶, enquanto elevados níveis deste alergénio (> 90 U/g de pó) estavam presentes em 8,5% destas amostras. Estes dados apontam para que a exposição aos alergénios da Barata possa ser, tal como noutros países e em populações económicamente mais desfavorecidas, um factor a ter em conta no estudo de doentes com formas mais graves de asma alérgica peranual⁴²⁻⁴⁴.

Na população estudada observámos uma correlação significativa entre *Bla g I* e *Bla g II* (r=0,77 p<0,001) e nos doentes sensibilizados à Barata, constatámos que os níveis de *Bla g I* se correlacionavam igualmente com a reactividade cutânea (r=0,38 p=0,03) e IgE específica (r=0,42 p=0,04) para a *Blatella germanica*. Estes resultados confirmam que também existe para a Barata uma importante relação entre a exposição e a sensibilização aos seus alergénios, não estando contudo ainda completamente definido o limiar de exposição relacionado com o risco de sensibilização e de exacerbação de doença alérgica²⁹.

Apesar de apenas 57% dos doentes sensibilizados à Barata apresentaram RAST ≥ classe 2, encontrámos uma correlação significativa entre a positividade nos testes cutâneos e a IgE específica para a *Blatella germanica* (r=0,45 p=0,02) e *Blatta orientalis* (r=0,43 p=0,02). Estes dados sugerem que apesar dos extractos actualmente disponíveis não estarem ainda completamente estandardizados⁶⁸, alguns deles poderão ser suficientemente válidos para identificação de doentes sensibilizados⁶⁹.

Sabe-se que *Bla g I* é um alergénio major da *Blatella germanica* com cerca de 25.000 Kd, mas que está igualmente presente noutras espécies (principalmente na *Blatta orientalis*), ao contrário da *Bla g II*, alergénio de 35.000 Kd, que é específico da *Blatella germanica*²⁸. No nosso estudo, todas as amostras continham níveis de *Bla g I* superiores aos de *Bla g II*, o que faz supor que outras espécies de baratas, em especial a *Blatta orientalis*, possam ser mais importantes entre nós. Esta hipótese é reforçada por trabalhos realizados em

Espanha^{70,71} e por um estudo anterior²⁴, que sugerem ser a *Blatta orientalis* a mais frequente na Península Ibérica, ao contrário doutras zonas em que a *Blatella germanica* e a *Periplaneta americana* são as espécies mais implicadas nesta sensibilização^{28,40,68}.

Encontrámos níveis significativamente mais elevados de Bla g I e Bla g II em habitações sem esgotos camarários e infestadas por Baratas (Fig. 6). Na maioria dos trabalhos, sobretudo realizados nos E.U.A., as piores condições sanitárias e sócio-económicas, bem como índices de exposição mais intensos aos seus alergénios, são encontrados particularmente em meio urbano, resultando numa prevalência mais elevada de sensibilização à barata neste meio16,22,42.45. No nosso trabalho e apesar do número limitado de doentes incluídos, são as habitações rurais que evidenciam as piores condições sanitárias e sócio-económicas, agregados familiares mais numerosos e concentrações mais elevadas destes alergénios. É igualmente neste meio onde se encontra um maior número de doentes sensibilizados à Barata ($X^2=4,28 p=0,04$). Todos estes factores poderão ajudar a explicar as diferenças regionais observadas no padrão de exposição e sensibilização a estes alergénios verificadas neste trabalho e na literatura.

Ao contrário dos Ácaros, encontrámos níveis significativamente mais baixos de *Bla g I e II* nas habitações localizadas junto à orla marítima e margens fluviais, comparativamente às localizadas em áreas mais interiores (Fig. 5). Estes dados não têm sido referidos na literatura, mas pensamos que o facto das habitações rurais, onde estes alergénios se encontram em níveis mais elevados, se situarem sobretudo no interior e afastadas destas zonas, poderá ter influenciado estes resultados.

Estes dados vêm reafirmar a ideia de que a prevenção da sensibilização à Barata passa sobretudo pela melhoria das condições sócio-económicas e sanitárias das populações envolvidas, já que medidas individualizadas de evicção a estes alergénios são na prática ineficazes: a exterminação raramente mantém a casa livre da sua presença, é frequente a resistência aos insecticidas e aquelas que morrem mantém-se em zonas muitas vezes inacessíveis à sua limpeza (permanecendo os seus alergénios na poeira doméstica), enquanto as Baratas das casas vizinhas invadem novamente a casa que foi sujeita à exterminação^{42,43}.

Em conclusão, é muito provável que as modificações introduzidas no ambiente doméstico ao longo dos últimos 40 anos, possam desempenhar um importante papel no aumento da prevalência, morbilidade das doenças alérgicas e na mortalidade por asma. No nosso estudo, verificámos que os doentes estavam sujeitos a elevados níveis de exposição aos alergénios implicados na sua sensibilização e que os alergénios da Barata estavam presentes em quantidades apreciáveis em práticamente todas as amostras de pó. Em relação aos alergénios dos Ácaros, confirmámos níveis mais

elevados em habitações antigas, com alcatifa, localizadas em zonas costeiras, marítimas ou fluviais, bem como naquelas cuja limpeza do pó é feita sem aspirador. Em relação à Barata, os seus alergénios foram detectados em níveis mais elevados nas habitações com piores condições sócio-económicas e sanitárias, encontradas sobretudo no meio rural, onde é também mais frequente a sensibilização a este insecto. Por outro lado as correlações encontradas entre os níveis de exposição aos alergénios da Barata e a intensidade da sensibilização (resposta cutânea nos testes "prick" e níveis de IgE específica), sugerem-nos que estes alergénios poderão desempenhar entre nós um papel relevante na alergia respiratória.

Um melhor conhecimento do ambiente doméstico dos nossos doentes, permitindo que as medidas de correcção ambiental e de evicção possam ser adaptadas a características particulares do nosso meio, parecenos ser um factor decisivo na prevenção e controlo da doença alérgica respiratória contribuindo, em última análise, para a diminuição da sua prevalência, morbilidade e mortalidade.

BIBLIOGRAFIA

- Evans RIII, Mullally DJ, Wilson RW. National trends in the morbidity and mortality of asthma in US. Prevalense, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984. Chest 1987; 91:65S-64S.
- Burr ML, Butland BH, King S, Vaughan-Williams E.
 Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart.
 Arch Dis Child 1989; 64:1452-6.
- 3. Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:59-53.
- **4. Robertson CF, Heycock E, Bishop J et al.** Prevalence of asthma in Melbourne school children: changes over 26 years. *Br Med J* 1991; 302:1116-8.
- Burr L, Limb ES, Andrea S et al. Childhood asthma in four countries: a comparative survey. *Int J Epidemiol* 1994; 23:341-7.
- Vicente PM, Rodrigues T, Silva AM, Tzer TS, Barros H. Prevalência de asma em estudantes das escolas secundárias portuguesas. Arq Med (em publicação).
- **7. Burney PGJ.** Evidence for an increase in atopic diseases and possible causes. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:484-92.
- 8. Peat JK. The rising trend in allergic illness: wich environmental factors are important? *Clin Exp Allergy* 1994; 24:797-800.
- Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: report a second international workshop. J Allergy Clin Immunol 1992; 89:1046-60.
- Feather IH, Warner JA, Holgate ST, Thompson PJ, Stewart GA. Cohabiting with domestic mites. Thorax 1993; 48:5-9.
- 11. Custovic A, Taggart SCO, Woodcock A. House dust mite and cat allergen in different indoor environments. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:1164-8.
- 12. Munir AKM, Einarsson R, Kjellamn N-IM, Björkstén B. Mite (*Der p I, Der f I*) and cat (*Fel d I*) allergens in the homes of babies with a family history of allergy. *Allergy* 1993; 48:158-63.
- Pollart S, Smith TF, Morris EC, et al. Environmental exposure to cockroach allergens: analysis with monoclonal antibody-based enzyme immunoassays. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87-505-10.

- **14.** Alguacil V, Vega L, Gualtieri OD, Garea JC. Quantificación de los alergenos *Der p I y Der f I* de los ácaros del polvo doméstico y *Fel d I* de gato mediante un ELISA en fase sólida. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5(2): 71-75.
- **15. Schou C, Hansen G, Linter T et al.** Assay for the major dog allergen, Can f I: Investigation of dust samples and commercial dog extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:847.
- 16. Gelber LE, Seltzer LH, Bouzoukis JK, Pollart SM, Chapman MD, Platts-Mills. TAE. Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. Am Rev Resp Dis 1993; 147-573-8.
- Woodfolk JA, Luczynska CM, Blay FD, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Cat allergy. Ann Allergy 1992; 69-273-5.
- 18. Platts-Mills TAE, Chapman MD, Pollart S, Luczynska CM, Ward Jr GW. Specific allergens evoking immune reactions in the lung: relationship to asthma. Eur Respir J 1991 4 (Suppl 13): 68S-77S.
- **19. Lintner TJ, Brame KA.** The effects of season climate and air-conditioning on the prevalence of *Dermatophagoides* mite allergens in household dust. *J Allergy Clin Immnuol* 1993; 91:862-7.
- 20. Van Strien RT, Verhoeff AP, Brunekreef B, Van Wijnen JH. Mite antigens in house dust: relationship with different housing characteristics in the Netherlands. Clin Exp Allergy 1994; 24:843-53.
- **21. Bessot JC, Pauli G.** Réduire la charge allergénique. Porquoi? *Rev Fr Allergol* 1992; 32(4):175-8.
- 22. Kang B, Jones J, Johnson J, Kang IJ. Analysis of indoor environment and atopic allergy in urban populations with bronchial asthma. *Ann Allergy* 1989; 62:30-34.
- 23. Barber D, Chamorro MJ, Carpizo et al. Valoración de la pression alergénica ambiental. Interés de esta determinación en la prevención, diagnóstico y tratamento de las enfermedades alérgicas. Rev Esp Alergol Inmuol Clin 1990; 5(3): 125-32.
- 24. Cuesta C, Plácido JL, Delgado L, Miranda M, Moreira Silva JP, Castel-Branco MG, Vaz M. Alergia à la cucaracha: estudio de su prevalencia mediante pruebas cutáneas con extractos comerciales. Allergol et Immunopathol 1995; 23 (6):295-300.
- **25. EAACI Subcomitee on skin tests.** Position paper: Allergen standardization and skin tests. *Dreborg S, Frew A, eds. Allergy* 1993. 48: Suppl 14:49-82.
- **26.** Ventas P, Carreira J, Polo F. Purification and characterization of *Lep d I*, a major allergen from the mite *Lepidoglyphus desctructor*. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:454-60.
- 27. Heymann PW, Chapman MD, Aalberse RC, Fox JW, Platts-Mills TAE. Antigenic and structural analysis of group II allergens (Der f II and Der p II) from house dust mites (Dermatophagoides spp). J Allergy Clin Immunol 1989; 83:1055-67.
- Pollart SM, Mullins DE, Vailes LD et al. Identification, quantitation and purification of cockroach allergens using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:511-21.
- 29. Platts-Mills TAE, Sporik RB, Chapman MD, Heymann PW. The role of indoor allergens in asthma. Allergy 1995:50 (Suppl 22): 5-12.
- **30. Bousquet J, Dhivert H, Michel F-B.** Current trends in the management of allergic diseases. *Allergy* 1994;49 (Suppl 18): 31-6.
- 31. Voorhorst R, Spieksma FM, Varenkam PH, Leupan MJ, Lyklema AW. The house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. Identity with the house dust allergen. J Allergy 1967; 39:325-39.
- 32. Azevedo M, Ferraz Oliveira J, Castel-Branco MG et al. Alergia ao pó da casa: correlação entre testes cutâneos, testes de provocação nasal, IgE total e IgE específica. *Reumatologia Multidisciplinar* 1985; 16:35-42.
- Platts-Mills TAE, Chapman MD. Dust mites: immunology, allergic disease and environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:755-75.

- **34. Kang B, Sulit N.** A comparative study of the prevalence of skin hypersensitivity to cockroach and house-dust antigens. *Ann Allergy* 1978; 41:333-6.
- 35. Wraith DG, Cunnington AM, Seymour WM. The role and importance of allergens of storage mites in house dust and other environments. *Clin Allergy* 1979; 9:545-61.
- 36. Platts-Mills TAE, Ward GW, Sporik R, Gelber LE, Chapman MD, Heymann PW. Epidemiology of the relationship between indoor allergens and asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94:339-45.
- Charpin C, Mata P, Charpin D, Lavaut MN, Allasia C, Vervloet D. Fel d I allergen distribution in cat and fur skin. J Allergy Clin Immunol 1991; 88:77-82.
- Kivity S, Struhar D, Greif J, Schwartz Y, Topilsky M. Cockroach allergen: an important cause of perennial rhinitis. *Allergy* 1989; 44:291-93.
- 39. Steinberg DR, Bernstein DI, Gallagher SJ, Arlian L, Bernstein IL. Cockroach sensitization in laboratory workers. J Allergy Clin Immunol 1987; 80:586-90.
- 40. Garcia DP, Corbett ML, Subblet JL et al. Cockroach allergy in Kentucky: a comparison of inner city, suburban and rural small town populations. Ann Allergy 1974; 72: 203-8.
- 41. Delgado L, Plácido JL, Cuesta C, Ramos JP, Torrinha JAF. Utilidade da pesquisa "in vitro" de IgE específica para o pó da casa. Relação com a sensibilização a alergénios da Barata. Cadernos de Imunoalergologia Pediátrica 1994; 9:22-6.
- **42. Kang B, Jones J, Johnson J, Kang IJ.** Analysis of indoor environment and atopic allergy in urban populations with bronchial asthma. *Ann Allergy* 1989; 62:30-4.
- 43. Kang BC, Wu CW, Johnson J. Characteristics and diagnosis of cockroach-sensitive bronchial asthma. Ann Allergy 1992; 68:237-44.
- **44.** Mark H, Johnston P, Abbey H, Talano R. Prevalence of asthma and health service utilization of asthmatic children in an inner-city. *J Allergy Immunol* 1982; 70-367-72.
- 45. Kang BC, Johnson J, Veres-Thorner C. Atopic profile of inner-city asthma with a comparative analysis on the cockroachsensitive and ragweed sensitive groups. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 802-11.
- 46. Plácido JL, Cuesta C, Delgado L, Ventas P, Hernandes DB, Vaz M. Cockroach allergy: Bla g I and Bla g II levels and clinical presentation. Clin Exp Allergy 1994; 24:592.
- **47.** Collof MJ, Stewart GA, Thompson PJ. House dust acarofauna and *Der p I* equivalent in Australia: The relative importance of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Euroglyphus maney. Clin Exp Allergy* 1991; 21:225-30.
- **48.** Fernandez-Caldas E, Mercado P. Puerta L, Lockey RF, Caraballo LR. House dust mites sensitivity and mite fauna in the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:257.
- 49. Eaton KK, Downing FS, Griffiths DA, Lynch S, Hockland S, McNulty DW. Storage mite culturing, sampling technique, identification and their role in house dust allergy in rural areas in the United Kingdom 1985; 55:62-7.
- Iversen M, Dahl R. Allergy to storages mites in asthmatics patients and its relation to damp house conditions. *Allergy* 1990; 45:81-5.
- 51. Berardino LD, Angrisano A, Gorly L, Cattaneo M. Lodi A. Allergy to house dust and storage mites in children: epidemiologic observations: *Ann Allergy* 1987; 59:104-6.
- 52. Alfarroba E, Casanovas J, Almeida AB. Ácaros da poeira doméstica e alergia respiratória (Abstract). Archivos de Bronconeumologia 1993; 29 (Suppl 1): 73.

- 53. Ebner C, Feldner H, Ebner H, Kraft D. Sensitization to storage mites in house dust mite (*D. pteronyssinus*) allergic patients. Comparison of a rural and an urban population. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:347-52.
- 54. Barber D, Juan F, Parmiani S, Pecora S. Study on major mite allergens in Italian homes. Aerobiologia 1992, 8:52-56.
- 55. Carrillo T, Blanco C, Quiralte J, Cabrera P, Rodrigues de Castro F. Estudio de la relación entre la presión alergénica domiciliaria determinada por DEA TEST y la sensibilizacion a ácaros parásitos del povo. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1994; 9(2):91-96.
- 56. Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, Korsgaard J, Johansen N, Sundell J. Mite allergens during 18 months of intervention. Allergy 1994; 49:114-119.
- 57. Munir AKM, Björkstén B, Einarsson R et al. Mite allergens in relation to home conditions and sensibilization of asthmatic children from three climatic regions. *Allergy* 1995; 50:55-64.
- 58. Pauli G, De Blay F, Stenger R, Verot A, Ott M. Group I and Group II mite antigen levels in the house dust of mite-allergic patients and control subjects. Allergy 1993; 48 (16): 107.
- Platts-Mills TAE, Chapman MD. Dust mites: Immunology; allergic diseases and environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80 (6): 755-74.
- **60.** Colloff MJ, Ayres J, Carswell F et al. The control of allergens of dust mites and domestic pets: a position paper. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (Suppl 2): 1-28.
- **61. Björksten B.** Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases. *Allergy* 1994; 49:400-7.
- **62. Bonini S, Magrini L, Rotiroti G, Ronchetti MP, Onorati P.** Genetic and environmental factors in the changing incidence of allergy. *Allergy* 1994; 49 (Suppl 18): 6-14.
- **63.** Woodcock AA, Cunnington AM. The allergenic importance of house dust and storage mites in asthmatics in Brunei S.E. Asia. *Allergy* 1980; 10:609-15.
- **64. Hurtado I, Parini M.** House dust mites in Caracas, Venezuela. *Ann Allergy* 1987; 59:128-30.
- **65.** Tee RD. Allergy to storage mites. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:636-40.
- **66. Monk BE, Pembroke AC.** Cockroach dermatitis: An occupational hazard. *Br Med J* 1987; 294:935.
- 67. Sue M, Gordon EH, Freund LH. Utility of additional skin testing in "nonallergic" asthma. Ann Allergy 1992; 68:395-7.
- **68.** Chapman MD. Dissecting cockroach allergens. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:459-61.
- 69. Leher S, Horner WE, Menon P, Olivier J, Hauck P. Cockroach allergenic activity: Analysis of commercial cockroach and dust extracts. J Allergy Clin Immunol 1991; 88:895-901.
- 70. Sastre J, Ibanez MD, Laso MT, Alvarez E, Sastre A, Leher SB. Prevalence of skin test reactivity to different cockroach extracts in an urban population in Madrid (Spain). *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:292.
- 71. Gonzalez P, Vega F. Garcia T et al. Cockroach skin test reactivity in an urban area (Madrid). Ann Allergy 1992; 47:12 (Suppl): 76.

Correspondência:

Dr. José Luís Plácido Unidade de Imunoalergologia Hospital de S. João Alameda Prof. Hernani Monteiro 4200 PORTO - PORTUGAL

Estudos Epidemiológicos da Asma Brônquica numa População Adulta

A. C. LOUREIRO¹, C. CHIEIRA², A. C. PEREIRA¹, A. TODO BOM¹, E. FARIA³, P. ALENDOURO³, B. TAVARES³, VICTOR L. RODRIGUES⁴, SALVADOR M. CARDOSO⁵, A. J. A. ROBALO CORDEIRO⁶

RESUMO

Tem sido evidenciado, em muitos estudos epidemiológicos, um aumento quase generalizado da prevalência de asma brônquica. No entanto, as diversas metodologias que são adoptadas, impossibilitam ou dificultam, muitas vezes, a comparabilidade de resultados.

Integrados num estudo multicêntrico, "European Community Health Respiratory Survey", que envolveu a participação de 48 centros, 3 dos quais nacionais e em que se adoptou uma metodologia comum, caracterizamos a prevalência de asma brônquica e de atopia numa população constituída por indivíduos residentes numa área rural e urbana.

A partir de um universo de 139 093 indivíduos, residentes numa região administrativa formada por 31 freguesias (25 delas pertencendo a uma área rural e 6 a uma área urbana), seleccionou-se, aleatoriamente, uma amostra estratificada por freguesia e sexo, de 4254 indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e os 44 anos. Na área rural residiam 2108 indivíduos (49,6%) e na urbana 2146 (50,4%). A todos os indivíduos da amostra foi enviado um inquérito de rastreio. Da amostra inicial, seleccionou-se uma sub-amostra de 600 indivíduos (150 de cada sexo e de cada área de residência) à

qual se adicionaram 60 indivíduos seleccionados pelas respostas afirmativas a uma das perguntas, 3, 5 ou 6, do inquérito de rastreio. Nos indivíduos da sub-amostra, que deram consentimento (n=235), procedeu-se ao preenchimento de um inquérito longo, ao doseamento sérico de IgE total e específica, e à realização de testes cutâneos de alergia.

Calculou-se a taxa bruta (41,5%) e corrigida (54,2%) de resposta ao inquérito de rastreio. A prevalência de asma brônquica foi de 4,4%, 4,2% na área rural e 4,5% na urbana. A média geométrica de IgE total foi de 47,2 KU/L, sendo de 50,7 KU/L na área rural e de 43,0 KU/L na urbana. Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre o valor sérico de IgE e a condição de "asmático" e "não asmático", "atópico" e "não atópico", quer estabelecido por testes cutâneos quer pelo doseamento de IgE específica, e a presença ou ausência de hábitos tabágicos, maternos e paternos. O doseamento de IgE específica foi ≥ a classe II em 19,1% dos indivíduos, 15,2% da área rural e 24,3% da urbana. Os testes cutâneos foram positivos a pelo menos um dos nove alergénios testados, em 20,8% dos indivíduos testados, 18,1% da área rural e 24,2% da urbana. Os alergénios de Betula verrucosa e de Ambrosia elatior não induziram reacções cutâneas positivas em quaisquer dos indivíduos testados. A presença de hábitos tabágicos paternos e de antecedentes familiares maternos de asma associaram-se, significativamente, com a presença de asma. Calculou-se a especificidade, sensibilidade e valores predictivos, positivo e negativo, para a IgE total e específica e para os testes cutâneos de hipersensibilidade.

Estes resultados salientam uma prevalência de asma na população estudada comparável à observada nos países da bacia Mediterrânica. As diferenças verificadas em meio rural e urbano demonstram a singularidade destes dados e conferem ao ambiente urbano particularidades eventuais de condicionamento de sensibilização respiratória.

Unidade de Imunoalergologia - Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Instituto de Higiene e Medicina Social da Faculdade de Medicina de Coimbra.

- 1. Assistente de Imunoalergologia dos H.U.C.
- 2. Chefe de Serviço de Imunoalergologia dos H.U.C.
- 3. Assistente Eventual de Imunoalergologia dos H.U.C.
- 4. Prof. Aux. de Higiene e Medicina Social da Faculdade de Medicina de Coimbra
- Prof. Catedrático de Higiene e Medicina Social da Faculdade de Medicina de Coimbra.
- Prof. Catedrático de Pneumologia da Faculdade de Medicina de Coimbra.
 Director de Serviço de Pneumologia dos H.U.C.

A este trabalho foi atribuído o 2.º lugar do Prémio SPAIC-UCB/Stallergenes 1995.

VOLUME 4 - NÚMERO 1

A generalized increase in the prevalence of bronchial asthma has become evident in many epidemiologic studies. However, the different methodologies adopted make the comparative study of results difficult.

The European Community Health Respiratory Survey carried out a study which involved the participation of 48 centres, three of them national, using a common methodology. The prevalence of bronchial asthma and atopy was studied in a population made up of individuals living in rural and urban areas. From a universe of 139 093 residents of a district comprising 31 parishes, of which 25 belong to a rural area and 6 to an urban area, we selected a stratified sample of 4254 individuals aged 20-44 years. bearing in mind civil parish and sex. Of these, 2108 individuals came from the rural area (49.6%) and 2146 from the urban area (50.4%). A screening questionnaire was sent to all individuals of the sample. 600 individuals were selected at random from the inicial sample (150 of each sex and residential area). To this sample II we added 60 individuals according to affirmative answers to one of the questions 3, 5 or 6 of the screening questionnaire. 235 individuals of this sample agreed to fill in a main questionnaire and were skin prick tested. We also collected blood samples in order to obtain total and specific IgE.

The absolute response rate to the screening questionnaire was 41.5% and the adjusted response rate was 54.2%. The prevalence of bronchial asthma was 4.4%, being 4.2% in the rural area and 4.5% in the urban area. The geometric mean of total IgE was 47.2 KU/L, being 50.7 KU/L in the rural area and 43.0 KU/L in the urban area. A statistic difference was found between serum IgE and the condition "asthmatic" and "non asthmatic", "atopic" and "non atopic", defined by specific IgE or by skin prick tests. The presence or absence of parental smoking habits were also related to IgE differences. Specific IgE was positive (≥class II) in 19.1% of the individuals, 15.2% from the rural area and 24.2% from the urban area. Skin prick tests to Betula verrucosa and Ambrosia elatior were negative in all individuals. The presence of paternal smoking habits and a positive maternal history of asthma were associated with asthma. The specificity, sensibility and predictive values, positive and negative, were calculated to specific and total IgE and to skin prick tests.

These results stress that the prevalence of asthma in the studied population is comparable to the one observed in the Mediterranean area. The differences found in the rural and urban areas show the singularity of this data and relate the urban environment to eventual conditioning of respiratory sensitization. A epidemiologia de qualquer patologia clínica comporta, basicamente, três princípios fundamentais. A epidemiologia descritiva com abordagem da distribuição da doença em função das características pessoais dos indivíduos, da localização geográfica e temporal; a epidemiologia analítica que procura justificar o conjunto de factores responsáveis pela progressão ou persistência da doença; finalmente, a epidemiologia interventora, também designada experimental, visando uma metodologia limitativa da doença, nas vertentes terapêuticas ou profilácticas¹.

A epidemiologia constitui uma ciência médica com importância fundamental na compreensão e quantificação da relação exposição-doença no homem, modulando e intervindo activamente nessa mesma relação. De facto, o indivíduo constitui o modelo de estudo desta ciência e é, ele mesmo, o seu objectivo. O recurso sistemático e imprescindível a dados epidemiológicos representa o sustentáculo da definição das políticas de saúde, particularmente pela caracterização do número de indivíduos portadores de uma patologia específica, da distribuição geográfica, etária, gravidade, encargos financeiros directos e indirectos e uma gestão mais conveniente de serviços e técnicos de saúde².

Neste contexto, numa perspectiva de racionalização de meios e recursos, mas também da compreensão da problemática da síndroma asmática, têm sido empreendidos, de forma exponencial uma multiplicidade de estudos que, apesar de um esclarecimento cada vez mais preciso dos mecanismos fisiopatológicos, da dinâmica celular e molecular implicados no decurso da inflamação brônquica, estes avanços não são, inexoravelmente, acompanhados de novas estratégias terapêuticas selectivas. Paralelamente, assiste-se, também, a uma mais correcta caracterização alergénica e imunogenética das principais fontes agressógenas. Paradoxalmente, face ao actual decréscimo real da prevalência da maioria das doenças crónicas, acumulam--se evidências de um efectivo aumento da prevalência de asma brônquica nos países desenvolvidos do Ocidente^{3,4}. As primeiras descrições reportam-se ao Reino Unido em finais dos anos 605 e, posteriormente, em 1983 na Nova Zelândia⁶. As metodologias adoptadas nestes estudos só permitiram reflexões loco-regionais, não tendo, por isso, sido admitida ou presumida uma outra magnitude que somente anos mais tarde foi definitivamente assumida. De facto, recentemente, vários autores escandinavos e britânicos têm publicado um conjunto de estudos que demonstram, indiscutivelmente, o aumento efectivo dos índices de prevalência de asma^{7,9}, e também o aumento da hiperreactividade brônquica inespecífica e dos scores clínicos 10,11.

As taxas de prevalência enunciadas naqueles estudos são divergentes, porque resultam da aplicação de metodologias distintas (clínicas, testes cutâneos, parâmetros funcionais, etc.) mas, também, porque não existe um marcador inquestionável da doença, ainda que o diagnóstico clínico seja na maioria dos casos facilmente estabelecido². Também, a prevalência de asma brônquica apresenta um comportamento bimodal invertido, com um pico na infância, redução na adolescência e em adultos jovens, e novo acréscimo em idades mais avançadas^{1,12}. Por outro lado, características étnicas, ainda não perfeitamente identificadas, parecem contribuir para uma evolução diferente da doença, nomeadamente a que se verifica nos aborígenes Papuas da Nova Guiné¹³.

Da mesma forma, assiste-se a variações regionais importantes nos índices de prevalência de asma em adultos; desde os valores mais significativos no Atlântico Sul, nas Ilhas de Tristão da Cunha, com 25%, até à quase completa ausência de casos na Gâmbia e áreas limítrofes sub-Saharianas^{2,14}. Globalmente, as taxas de prevalência parecem acompanhar o desenvolvimento das sociedades, por mudanças drásticas no habitat e modus vivendi civilizacionais, por um intrincado conjunto multifactorial de condicionantes, nomeadamente por uma maior sobrecarga de irritantes ambienciais inalados¹⁵, uma redução na duração do aleitamento materno16, uma maior sobrecarga tabágica17 maior agregação populacional e habitacional¹⁸. Para além destes factores, as variações observadas nos hábitos alimentares poderão ser co-responsabilizadas nesta progressão da prevalência de asma brônquica quer por carências vitamínicas (B6)¹⁹, quer por redução das concentrações séricas de selénio²⁰ quer ainda, por excesso dietético de sódio^{21,22}. Também as alterações climáticas, com as consequentes mudanças na flora e habitat envolventes, são responsabilizadas.

A taxa de mortalidade constitui um outro índice. frequentemente empregue em epidemiologia clínica no estudo da asma. Porém, porque apresenta valores muito reduzidos, constitui um índice muito grosseiro e pouco representativo da real magnitude desta patologia¹. De facto, observam-se valores discrepantes inter--regionais, particularmente em países europeus, aparentemente com características étnicas semelhantes e padrões culturais também eles comuns²³. Se estas condicionantes impedem uma visão global do problema, acresce ainda a enorme variabilidade em cada estado. O exemplo americano é, de alguma forma, paradigmático, onde se podem observar desde as taxas nulas nos ameríndios²⁴ até a índices alarmantes em áreas adjacentes a algumas cidades mineiras²⁵. A responsabilização das condicionantes étnicas parece bem vincada na Nova Zelândia, por variações

importantes dos índices de mortalidade por asma, sendo esta nos autóctones maoris dupla da dos polinésios residentes, e estes com taxas três vezes superiores à população caucasiana de origem europeia radicada desde há várias gerações²⁶.

No estudo deste parâmetro são clássicas as "epidemias", ou melhor, os significativos aumentos de mortalidade por asma na década de 60 em Inglaterra, País de Gales, Austrália e Nova Zelândia e, posteriormente, nos anos 70, neste último país. A introdução de novas formas terapêuticas, com uma subsequente vulgarização e uso indiscriminado, constituem, presentemente, um dado objectivo e comprovado. Efectivamente, à isoprenalina foi imputada a responsabilidade do acréscimo de mortalidade por asma ocorrido nos anos 6027 e, um decénio mais tarde, o mesmo foi reconhecido com a introdução do fenoterol28. Os estudos clínicos e necrópsicos implicando os agonistas beta-adrenérgicos inalados com risco fatal, remontam já a 1948 por RL Benson²⁹. A reduzida selectividade beta-2 agonista, ao contribuir para uma estimulação cardíaca e, em simultâneo, para as alterações electrolíticas, particularmente da caliémia e do pH, que podem ocorrer durante a agudização clínica, são condicionantes de repercussão cardíaca indiscutível, observada nos doentes falecidos por asma²⁷. Da mesma forma, o uso indiscriminado destes fármacos reduziu em muito a auto-percepção de gravidade pelo doente, limitando um atendimento atempado nas estruturas de urgência³⁰. Um outro factor demonstrado traduz-se pela redução, em paralelo, do consumo e prescrição de corticosteróides³¹. No entanto, a introdução dos referidos fármacos noutros países europeus não condicionou elevações dos índices de mortalidade por asma, nomeadamente nos Países Baixos e, curiosamente, na Bélgica assistiu-se mesmo a um declínio de 40% em relação aos índices prévios².

A análise retrospectiva das taxas de mortalidade por asma, nestes dois últimos decénios consecutivos, permitiu a caracterização dos factores condicionantes implicados e, paralelamente, a correcção desses factores de risco. No entanto, actualmente têm sido referenciadas, em crescente, formas mais graves de asma e mesmo um aumento das formas fatais, nos países industrializados⁴. Uma tentativa de explicação, frequentemente sugerida, consiste na revisão, em 1979, da Classificação Internacional de Doenças, na qual uma maior abrangência diagnóstica poderá condicionar resultados mais expressivos, mas representativos3. Outro factor constitui a elaboração do certificado de óbito que, obviamente, ao conter qualquer erro de codificação, limita em absoluto a aquisição de estatísticas credíveis. Em Portugal, como em muitos outros países, a associação num mesmo "item", de asma e bronquite crónica, representava um

VOLUME 4 - NÚMERO 1 37

obstáculo intransponível até 1980 quando, pela primeira vez, se individualizaram ambas as patologias³. No nosso país, os resultados descritos por J. Alves *et al* demonstram um decréscimo dos índices de mortalidade de 1980 a 1991, em ambos os sexos, sendo estes semelhantes aos resultados da população norte-americana e da maioria dos países europeus afastando-se significativamente dos registados na Nova Zelândia, Austrália e Reino Unido³².

Como fica patente, são inúmeras as dificuldades inerentes ao estudo e caracterização da magnitude da asma. Como se referiu, trata-se de uma patologia de diagnóstico clínico acessível, mas que carece de uma definição universalmente aceite, pois que são múltiplas as correntes e sensibilidades que têm por objectivo o estudo da asma, nomeadamente clínicos, alergológicos, biogeneticistas, fisiopatologistas etc. Numa tentativa de harmonizar esta multiplicidade de tendências foi avançada, no mais recente "International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma", a seguinte definição: "A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, na qual tomam parte um conjunto diversificado de células, nomeadamente mastócitos e eosinófilos. Nos indivíduos susceptíveis, esta inflamação condiciona sintomas que frequentemente se associam a descamação epitelial e obstruções variáveis das vias aéreas, que revertem espontaneamente ou após terapêutica, mas mantendo um aumento da reactividade das vias aéreas a um conjunto variável de estímulos"33. De facto, o conteúdo francamente descritivo é revelador da extrema dificuldade de padronização e da efectiva ambiguidade da definição, a que se acrescem múltiplos factores condicionantes, subjacentes ou associados, da asma, tais como a atopia, a hiperreactividade brônquica e a carga genética.

A atopia, como sinónimo de resposta IgE a alergénios ambienciais em indivíduos com história familiar positiva, representou durante muitos anos um marcador do doente asmático. Com efeito, a síntese de IgE em resposta a alergénios ambienciais está directamente reportada a grupos génicos localizados no braço curto do cromossoma 11, que favorecem um perfil de secreção TH2 mas, na qual, estímulos cognate via CD40 são imprescindíveis a uma resposta eficiente dos linfócitos B34,35. O indivíduo atópico necessita de uma exposição alergénica suficiente de modo a permitir uma sensibilização efectiva com resposta IgE específica. A expressão clínica da alergia pode, aliás, nunca ocorrer, o que constitui assunto actual de investigação. Têm sido consideradas, para a explicação desta evolução, várias causas possíveis, tais como a forma de exposição a alergénios inalados, particularmente de ácaros, infecções víricas, tabagismo e poluição. Resulta, deste modo, que a realização de testes cutâneos de alergia como método de rastreio de patologia alérgica mediada por IgE tenha que, necessariamente, ser adequada às condições específicas da população em estudo, atendendo às condições ambienciais, étnicas, sociais e culturais. A selecção criteriosa de uma bateria de alergénios purificados é fundamental na caracterização dos doentes alérgicos, sendo esta uma das mais relevantes premissas no estudo de rastreio populacional, mas atendendo, sempre, à qualidade dos extractos, à metodologia técnica e também à interpretação dos resultados³⁶.

A determinação da IgE total constitui outro parâmetro habitualmente empregue na avaliação do "status" atópico de uma população em estudo. Em primeiro lugar, importa salientar que a concentração sérica é dependente de factores não necessariamente relacionados com fenómenos alérgicos ou atópicos, nomeadamente os que estão na dependência de características étnicas, geográficas, parasitoses intestinais, hábitos tabágicos, etc3,37. Para além da variabilidade em relação às faixas etárias importa reconhecer os valores de normalidade de cada população. No caso português, este intervalo afasta-se, significativamente, dos valores de referência dos países do norte da Europa, descrevendo-se na população masculina (20 anos) uma concentração média, na população não atópica³⁸. Nesta população, os valores médios mais elevados de IgE, em atópicos, associaram-se positivamente a asma brônquica, que registou uma prevalência de 5,2%.

O Phadiatop® e a determinação sérica de IgE específica para um conjunto seleccionado de alergénios constituem outros procedimentos em estudos populacionais. No entanto, em muitos doentes asmáticos, considerados não alérgicos, nos quais testes cutâneos e/ou Phadiatop® foram negativos, uma impossibilidade de reconhecimento inequívoco do compromisso de um alergénio é de certa forma possível. Este constitui, aliás, um argumento dos defensores da etiologia alérgica da asma, mesmo quando não é reconhecida de forma clara o agente etiológico alergénico.

Como anteriormente se descreveu, a hiperreactividade brônquica está subjacente às manifestações clínicas da asma. A resposta broncomotora com dilatação, em resposta a agentes agonistas adrenérgicos β2 ou de constrição, em resposta específica a alergénios ou inespecífica, a estímulos físicos, químicos ou emocionais é de alguma forma paradigmática do doente asmático. A estandardização dos métodos de provocação brônquica por agentes químicos, particularmente a histamina e a metacolina, ainda que apresentem, actualmente, uma elevada fiabilidade, não representam, ainda, um marcador de doença. De facto, a hiperreactividade brônquica não é sinónimo de asma, pois que esta poderá estar presente em indivíduos

saudáveis não asmáticos, em condições basais ou após infecção respiratória, na maioria das vezes de etiologia vírica³⁹. Trata-se, pois, de um meio auxiliar de diagnóstico de importância fundamental, mas que necessita sempre do enquadramento clínico sintomatológico, atendendo a que em alguns asmáticos pode não ser evidente uma resposta broncodilatadora positiva ou, inversamente, pode não ser possível reconhecer uma resposta constrictora brônquica a agentes farmacológicos.

A avaliação clínica, nomeadamente a caracterização sintomática, o carácter evolutivo e o eventual enquadramento da história familiar são premissas basilares ao diagnóstico, mas também indispensáveis em estudos epidemiológicos que pretendam equacionar a dimensão da problemática da asma.

Presentemente, assiste-se a um acréscimo de consultas e de urgências por agudização clínica da asma, com efeito directo na venda e consumo de broncodilatadores^{40,42}. Este facto resulta do aumento da prevalência da asma e outras doenças alérgicas nos países industrializados 12,43 mas com aparente contenção dos índices de mortalidade nesta patologia. Esta dualidade constitui de alguma forma um paradoxo. Reconhecem-se em crescendo, porém, formas clínicas mais graves e/ou com necessidade de recurso a terapêuticas mais agressivas, nomeadamente as asmas com início em idades avançadas, muitas vezes com compromisso endócrino não perfeitamente estabelecido, mas também asmas cortico-resistentes ou corticodependentes, necessitando de terapêutica imunossupressora adicional, ainda que em doses anti-inflamatórias44.

Em Portugal, como se referiu, de 1980 a 1991, exceptuando um pico em 1985, observou-se um ligeiro decréscimo nos índices de mortalidade por asma. Este decréscimo pode resultar de uma adequação dos cuidados médicos ou terapêuticos ou de uma melhoria das condições sócio-económicas ou, ainda, de alterações ambienciais, não existindo na actualidade, no entanto, respostas concretas a estas questões. Reconhece-se, também, um número crescente de formas clínicas graves de asma com utilização e recurso também crescente de meios físicos e terapêuticos. Torna-se pois, fulcral, o reconhecimento destes doentes de alto risco. Sheffer⁴⁵ aponta como factores de risco os asmáticos com idades compreendidas entre os 5 e os 34 anos e, posteriormente, após os 50 anos de idade, as condições sócio-económicas desfavoráveis, o acesso insuficiente a cuidados médicos e a existência de asma em certas etnias. Outros factores referenciados são a baixa resposta à hipóxia, a redução da percepção da asma, as alterações anátamo-patológicas e o infiltrado da mucosa brônquica e, também, factores clínicos, tais como: sub-terapêutica, uso exclusivo de broncodilatadores, gravidade e evolução clínica, alterações ventilatórias persistentes, variações diárias de DEMI, hospitalizações anteriores, alterações psico-sociais e muitos outros que resultam da percepção da deterioração clínica progressiva⁴⁵.

Esta condição é, provavelmente, a que justifica, presentemente, uma correcta equação da magnitude da asma no nosso país, justificando um levantamento exaustivo da incidência e prevalência desta patologia, orientado para uma optimização dos cuidados diferenciados e especializados a prestar nestes doentes.

Assim, integrados num estudo multicêntrico, com o patrocínio da "European Community Respiratory Health Survey", que reuniu uma equipa de peritos (alergologistas, pneumologistas, epidemiologistas, fisiopatologistas, imunologistas laboratoriais, técnicos de estatística, etc), participamos num estudo europeu de epidemiologia da asma, segundo uma metodologia comum a todos os centros, possibilitando a comparação fidedigna dos resultados e conclusões.

II. MATERIAL E MÉTODOS

Amostra I

A partir de um universo de 139 093 indivíduos residentes numa região administrativa (censo de 1991) formada por 31 freguesias, 6 delas pertencendo a uma área urbana e 25 a uma área rural, definiu-se uma amostra constituída por 4254 indivíduos de ambos os sexos e com idades compreendidas entre os 20 e os 44 anos.

A selecção da amostra (estratificada por freguesia e sexo, com base no quantitativo populacional - censo de 1991) foi feita através da coincidência de números aleatórios com os números de recenseamento eleitoral de cada freguesia. Apenas foram incluídos os elementos com idade compreendida entre os 20 e os 44 anos, para os quais eram retirados o nome, data de nascimento, sexo e residência, até ao total de 4254 elementos.

A todos os indivíduos desta amostra foi enviado um inquérito de rastreio. Com o fim de maximizar o número de respostas nesta primeira abordagem, era incluído um subscrito contendo um inquérito e um envelope pré-selado para devolução do mesmo após o seu preenchimento. Com o inquérito, foi enviado um texto explicativo do interesse científico da resposta solicitada e que também referenciava a instituição responsável pelo estudo.

A existência de mudança de residência e óbito foi considerada critério de exclusão.

A ausência de resposta foi seguida de um segundo contacto postal (na área urbana) e, em caso de nova ausência de resposta, um terceiro contacto postal. Foram igualmente utilizadas outras metodologias de contacto, nomeadamente telefónico (apenas na área urbana) e pessoal.

VOLUME 4 - NÚMERO 1 39

Amostra II

Dos 1765 elementos que preencheram o questionário de rastreio foi seleccionada, também aleatoriamente, uma sub-amostra de 600 indivíduos, 300 do sexo feminino e 300 do sexo masculino. O não preenchimento do inquérito de rastreio foi considerado critério de exclusão. A esta sub-amostra foram adicionados 60 indivíduos (15 de cada sexo e de cada área de residência) que haviam respondido afirmativamente às perguntas n.ºs 3, 5 ou 6 do inquérito de rastreio. Aos elementos desta sub-amostra que deram o seu consentimento (num total de 235), procedeu-se ao preenchimento de um inquérito longo, constituído por 71 perguntas e à realização de testes cutâneos de alergia e doseamentos séricos - IgE total e IgE específica.

Inquérito de rastreio

O inquérito de rastreio (Apêndice 1) foi enviado, por via postal, a toda a população da amostra inicial. Era constituído por sete questões relacionadas com sintomas de asma, com o diagnóstico de asma, a existência e o cumprimento de medicação para asma e com o diagnóstico de rinite polínica. Além disso, uma resposta afirmativa à primeira pergunta (durante os últimos 12 meses teve chiadeira ou pieira?), obrigava ao preenchimento de duas perguntas adicionais, relacionadas com a presença ou ausência de "falta de ar" e de "constipação".

Consideramos "sintomáticos" os indivíduos que responderam afirmativamente ao conjunto das perguntas n.ºs 1, 1.1 e 1.2 e "asmáticos" os indivíduos que responderam afirmativamente à pergunta n.º 5.

Inquérito longo

O inquérito longo era constituído por 71 perguntas relacionadas com sintomas respiratórios, antecedentes familiares de asma, hábitos alimentares, hábitos tabágicos, profissão e ocupação, condições habitacionais, presença de animais domésticos e, ainda, com a necessidade de medicação ou de apoio médico.

Este inquérito destinou-se aos indivíduos da amostra II. Neste trabalho, apenas serão consideradas as questões referentes a antecedentes familiares de asma - perguntas n.ºs 25 e 27 -, a hábitos tabágicos, maternos, paternos e individuais - perguntas n.ºs 18, 19 e 58 (Apêndice 2).

O texto dos inquéritos, de rastreio e longo, foi adaptado do questionário da "International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases" (IUATLD)^{46,48} e testado em vários estudos epidemiológicos^{49,50}.

Os inquéritos inicialmente elaborados em língua inglesa foram traduzidos, "às cegas", para a língua portuguesa, por três elementos diferentes. Posteriormente, foi efectuada uma retroversão de cada um destes textos, por forma a que fosse, tanto quanto possível, assegurada na versão final de cada questionário

(em língua portuguesa), a validade e comparabilidade do mesmo.

Testes Cutâneos de Hipersensibilidade

Para a avaliação da sensibilidade cutânea foram utilizadas lancetas metálicas com a extremidade revestida por extractos de alergénio estandardizados e liofilizados - "Phazets" (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Suécia). Para cada alergénio testado, designadamente Dermatophagoides pteronyssinus (d1), Felis catus (e1), Alternaria alternata (m6), Cladosporium herbarum (m2), Phleum pratense (g6), Betula verrucosa (t3), Parietaria judaica (w21), Olea europaea (t9) e Ambrosia elatior (w1), foram empregues "Phazets"® do mesmo lote. Como controlo positivo usou-se uma lanceta recoberta com histamina liofilizada e, como controlo negativo, uma lanceta não recoberta. Utilizou-se sempre a mesma ordem de aplicação dos alergénios e controlos a testar, para minimizar erros de observação.

A lanceta, após ser retirada do invólucro, foi colocada perpendicularmente sobre a superfície anterior do antebraço, na sua face volar, efectuando-se, com a polpa do dedo indicador, uma força de pressão moderada e constante na extremidade da lanceta, de cerca de 1 segundo, ao fim do qual era retirada em sentido oposto.

A leitura do teste foi efectuada ao fim de 15 minutos. O perímetro da pápula resultante foi delimitado com marcador e decalcado para uma fita adesiva que, de seguida, foi transferido para uma folha de papel, por forma a obter-se um registo permanente da positividade das reacções cutâneas.

Em cada pápula foram medidos o maior diâmetro e o menor, este perpendicularmente àquele, calculando-se o diâmetro médio de cada reacção. Não foram considerados os pseudópodes.

Consideramos como positivas as pápulas cujo diâmetro maior excedesse metade da diferença entre os diâmetros maiores das pápulas dos dois controlos.

Como controlo de qualidade, foi avaliada, previamente ao estudo, a variabilidade inter e intra-individual dos investigadores que realizaram os testes cutâneos, pela aplicação de controlos positivos em voluntários não incluídos na amostra. Aceitou-se um coeficiente de variação inferior a 20% de acordo com a fórmula: $\{\sqrt{[\sum(d2/2/n]}\}x\ 100\%,\ em\ que\ "d"\ corresponde à diferença dos logaritmos de duas medições no mesmo voluntário e "n" ao número de voluntários, considerando-se "n" <math display="inline">\geq$ 20, por cada um dos investigadores.

Doseamentos Séricos

Procedeu-se à colheita, em cada voluntário, de 10 ml de sangue venoso para o doseamento de IgE total e de IgE específica. A amostra de sangue foi recolhida para

tubos de vidro sem anticoagulante (tubo Vacutainer® --Becton Dikinson), mantendo-se à temperatura ambiente durante 3 horas. Após a coagulação, procedeu-se a uma centrifugação a 3000 rpm durante 10 minutos. O soro resultante foi recolhido com pipetas Pasteur® para micro tubo de polipropileno (Sarstedt 72.694) e armazenado a -20°C sendo, posteriormente, enviado para o Laboratório Kabi Pharmacia (Uppsala), onde se procedeu ao doseamento de IgE total e específica (Pharmacia CAP System)[®]. Para o doseamento de IgE específica foram considerados os seguintes alergénios: Dermatophagoides pteronyssinus (d1), Felis catus (e1), Phleum pratense (g6), Cladosporium herbarum (m2) e Parietaria judaica (w21). O valor de IgE específica foi classificado em classes, de 0 a VI, sendo considerados positivos os valores ≥ a classe II.

Análise epidemiológica e estatística

De acordo com as variáveis existentes, foram realizadas as seguintes análises epidemiológicas e estatísticas^{51,52}:

- a) Distribuição de frequências;
- b) Cálculo de média geométrica e aritmética, bem como a variância/desvio-padrão;
- c) Teste t de Student;
- d) Teste de qui-quadrado;
- e) Cálculo de sensibilidade, especificidade, valores positivo e negativo.

Foi considerado o nível de significância a 95% para rejeição da hipótese nula.

III. RESULTADOS

1. Amostra I

1.1. Descrição da amostra I

A amostra I era constituída por 4254 indivíduos, dos quais 2108 (49,6%) residiam numa área rural, 1033 do sexo feminino e 1075 do sexo masculino, e 2146 (50,4%) numa área urbana, 1134 do sexo feminino e 1012 do masculino (fig. 1).

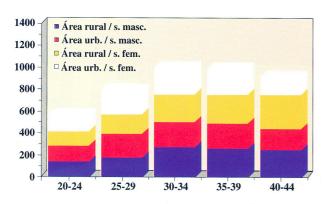


Figura 1 - Distribuição dos elementos da amostra por grupo etário, área de residência e sexo.

2. Inquérito de rastreio

2.1. Descrição dos elementos da amostra que responderam ao inquérito de rastreio

De entre os respondentes da área rural, 441 eram do sexo masculino e 458 do feminino, enquanto que da área urbana 423 eram do sexo masculino e 443 do feminino.

Na fig. 2 e no Quadro 1 pode observar-se a distribuição dos elementos da amostra, por grupo etário, sexo e área de residência, que responderam ao inquérito de rastreio.

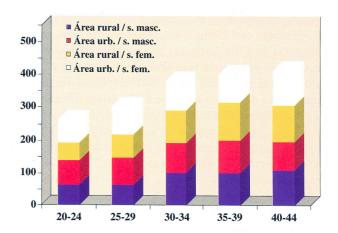


Figura 2 - Distribuição dos elementos da amostra que responderam ao inquérito, por grupo etário, área de residência e sexo.

Grupos	Sexo m	asculino	Sexo feminino				
etários	Área Rural	Área Urbana	Área Rural	Área Urbana			
20-24	62	73	56	70			
25-29	64	80	72	84			
30-34	100	89	100	92			
35-39	100	97	118	86			
40-44	109	84	112	109			

Quadro 1 - Distribuição dos elementos da amostra que responderam ao inquérito por grupo etário, área de residência e sexo.

2.2. Aderência ao inquérito de rastreio

2.2.1. Obtenção das respostas

Das diversas formas que se adoptaram para a obtenção de respostas ao inquérito verificou-se que o 1.º envio postal permitiu a obtenção de 885 inquéritos (256 relativos à área rural e 629 à área urbana), o 2.º envio 32 inquéritos, todos da área urbana, o 3.º envio 337 da rural e 67 da urbana, contacto telefónico 50, da área urbana, e a entrevista pessoal 393 (306 da rural e 87 da urbana) (fig. 3).

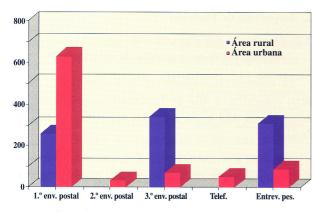


Figura 3 - Respostas ao inquérito segundo as diversas metodologias usadas.

2.2.2. Taxas brutas de resposta

De entre os 4254 indivíduos da amostra I obtivemos um total de 1765 respostas ao inquérito de rastreio, a que corresponde uma taxa bruta de resposta de 41,5%. Considerando a área rural, 441 respostas foram de indivíduos do sexo masculino e 458 do sexo feminino, a que corresponderam, respectivamente, taxas de 41,0% e 44,3%. Em relação à área urbana, 423 foram de indivíduos do sexo masculino e 443 do sexo feminino, a que corresponderam taxas de 41,7% e 39,0%, respectivamente.

2.2.3. Causas de não resposta

As causas de não resposta (57,8% da amostra inicial) foram as seguintes: mudanças de residência - 977; recusas à resposta - 916; endereço incorrectamente registado - 512; não localizáveis 34; já falecidos - 21.

No Quadro 2 descrevem-se as causas de não resposta de acordo com a área de residência e o sexo.

	Área	Rural	Área U	Irbana
Causas de não resposta	S. Masc.	S. Fem.	S. Masc.	S. Fem.
Direcção incorrecta	75	83	131	223
Recusaram responder	307	273	131	155
Mudança de residência	244	211	240	282
Óbito	2	6	5	8
Não contactável	6	2	9	17
Recusaram responder				
ao telefone			44	6
Não atenderam o telefone			30	0

Quadro 2 - Causas de não resposta de acordo com a área de residência e o sexo.

2.2.4. Taxas corrigidas de resposta

Com a aplicação dos critérios de exclusão definidos, a taxa corrigida de resposta foi de 54,2%. Verificaram-se taxas corrigidas de resposta para a área rural de 53,2% e 56,1% e, para a área urbana de 55,1% e 52,5%, respectivamente para o sexo masculino e feminino, conforme se pode observar na fig. 4. O número absoluto

de respondentes, de cada área de residência e relativamente aos sexos masculino e feminino, é ilustrado na fig. 5.

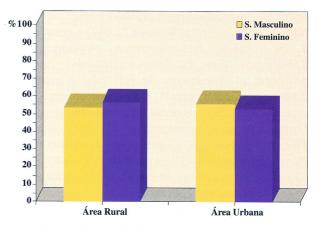


Figura 4 - Taxas corrigidas de resposta, segundo a área de residência e o sexo.

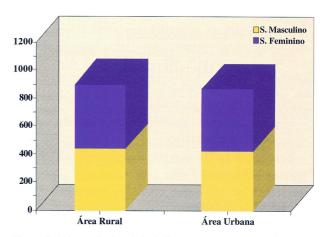


Figura 5 - Número absoluto de indivíduos que responderam ao inquérito, por área de residência e sexo.

2.3. Prevalência referente às questões do inquérito de rastreio

As respostas ao inquérito de rastreio e a prevalência correspondente a cada uma das perguntas são descritas no Quadro 3.

	Respostas positivas e prevalênc							
Perguntas	Sim	Não	%					
Pergunta 1	335	1430	19,0					
Pergunta 1.1	176	1589	9,9					
Pergunta 1.2	231	1534	13,0					
Pergunta 2	330	1435	18,7					
Pergunta 3	191	1574	10,8					
Pergunta 4	428	1377	24,2					
Pergunta 5	77	1688	4,4					
Pergunta 6	85	1680	4,8					
Pergunta 7	293	1472	16,6					

Quadro 3 - Respostas positivas e prevalência referente às questões do inquérito de rastreio.

No Quadro 4 descreve-se o número de respostas positivas às questões do inquérito de rastreio e a respectiva prevalência, de acordo com a área de residência e o sexo.

		Se	xo m	asculi	no	Sexo feminino						
	Área Rural			Área Urbana			Área Rural			Área Urbana		
	Sim	Não	%	Sim	Não	%	Sim	Não	%	Sim	Não	%
P. 1	101	340	22,9	67	356	15,8	80	378	17,5	87	356	19,6
P. 1.1	43	398	9,7	40	383	9,4	49	409	10,6	44	399	9,9
P. 1.2	75	366	17,0	50	373	11,8	50	408	10,9	56	387	12,6
P. 2	90	351	20,4	52	371	12,3	109	349	23,8	79	364	17,8
P. 3	45	396	10,2	38	385	9,0	60	398	13,1	48	395	10,8
P. 4	117	324	26,5	78	345	18,4	121	337	26,4	112	331	25,3
P. 5	14	427	3,2	23	400	5,4	24	434	5,2	16	427	3,6
P. 6	19	422	4,3	23	400	5,4	22	436	4,8	21	422	4,7
P. 7	78	363	17,7	63	360	14,9	78	380	17,0	74	369	16,7

Quadro 4 - Respostas positivas e prevalência correspondente às questões do inquérito de rastreio, por área de residência e sexo.

2.3.1. Taxas de prevalência na área rural

Nas figuras 6 e 7 ilustra-se a prevalência referente às questões do inquérito de rastreio dos indivíduos residentes na área rural, segundo o sexo e o grupo etário.

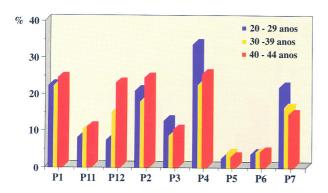


Figura 6 - Prevalência referente às questões do inquérito de rastreio dos indivíduos do sexo masculino residentes na área rural, segundo o grupo etário.

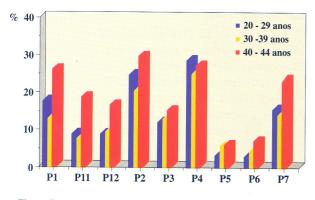


Figura 7 - Prevalência referente às questões do inquérito de rastreio dos indivíduos do sexo feminino residentes na área rural, segundo o grupo etário

2.3.2. Taxas de prevalência na área urbana

Nas figuras 8 e 9 ilustra-se a prevalência referente às questões do inquérito de rastreio dos indivíduos residentes na área urbana, segundo o sexo e o grupo etário.

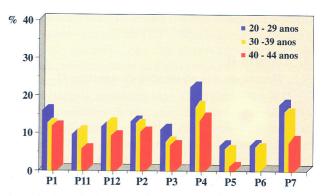


Figura 8 - Prevalência referente às questões do inquérito de rastreio dos indivíduos do sexo masculino residentes na área urbana, segundo o grupo etário.

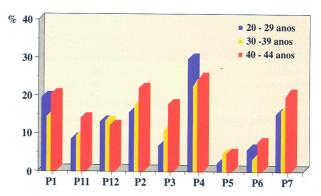


Figura 9 - Prevalência referente às questões do inquérito de rastreio dos indivíduos do sexo feminino residentes na área urbana, segundo o grupo etário.

2.4. Grupos "sintomático" e "asmático"

Da aplicação dos critérios estabelecidos na definição de indivíduos sintomáticos e asmáticos pode observar-se, na Fig. 10 e no Quadro 5, a sua distribuição por sexo e área de residência.

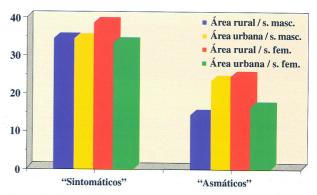


Figura 10 - Grupos "sintomático" e "asmático" das áreas rural e urbana, segundo o sexo.

	Se	asculino	S	exo fe						
Grupos	Área Rural		Àrea Urbana		Área Rural		Área Urbana		Total	
	n=441	%	n=423	%	n=458	%	n=443	%	n=1765	%
Sintomático Asmáticos	34 14	7.7 3,2	34 23	8,0 5,4	38 24	8,3 5,2	33 16	7,5 3,6	139 77	7,9 4,4

Quadro 5 - Grupos sintomático e asmático, de acordo com as respostas ao inquérito de rastreio.

3. Amostra II

3.1. Descrição dos elementos da amostra II

Dos 600 indivíduos seleccionados aleatoriamente (150 de cada sexo e de cada área de residência) para a segunda fase do estudo, 279 foram excluídos por não terem respondido ao inquérito de rastreio e 117 recusaram tomar parte nesta fase do estudo (Quadro 6). Dos indivíduos que haviam respondido afirmativamente a pelo menos uma das perguntas do inquérito de rastreio (3,5 ou 6), deram o seu consentimento, para a realização dos estudos previstos, 31 deles (Quadro 7).

	Sexo m	asculino	Sexo feminino			
	Área Rural (n=150)	Área Urbana (n=150)	Área Rural (n=150)	Área Urbana (n=150)		
Excluídos	63	80	52	84		
Recusaram	31	27	34	25		
Aderiram	56	43	64	41		

Quadro 6 - Elementos da amostra II seleccionados aleatoriamente.

	Sexo m	asculino	Sexo feminino		
	Área Rural (n=15)	Área Urbana (n=15)	Área Rural (n=15)	Área Urbana (n=15)	
Recusaram	8	7	10	4	
Aderiram	7	8	5	11	

Quadro 7 - Elementos da amostra II seleccionados pelas respostas afirmativas a pelo menos uma das questões 3, 5 ou 6.

3.2. Grupos sintomático e asmático que aderiram à 2.ª fase do estudo

No Quadro 8 pode observar-se a distribuição, por sexo e área de residência, dos grupos sintomático e asmático que aderiram à segunda fase do estudo.

	Sexo masculino		Sexo fo		
	Área Rural	Área Urbana	Área Rural	Área Urbana	Total
Sintomáticos	7	5	5	10	27
Asmáticos	5	6	5	7	23

Quadro 8 - Distribuição, por sexo e área de residência, dos grupos sintomático e asmático que aderiram à 2.ª fase do estudo.

4. Doseamento de IgE específica

O doseamento de IgE específica foi positivo (classe ≥ 2 - resposta positiva) a pelo menos um alergénio, em

19,1% dos indivíduos. Na área rural verificou-se uma positividade em 15,2% dos indivíduos, sendo 22,2% deles do sexo masculino e 8,7% do feminino. Na área urbana, as respostas IgE específicas a pelo menos um alergénio foram de 24,3%, semelhantes em ambos os sexos, sendo 23,5% e 25,0%, respectivamente, para o masculino e feminino.

4.1. Área rural

O ácaro Dermatophagoides pteronyssinus (d1) determinou respostas IgE específicas mais frequentes no sexo masculino relativamente ao feminino, sendo 12,7% e 5,7%, respectivamente. No sexo masculino os alergénios de Dermatophagoides pteronyssinus, Phleum pratense (g6) e Parietaria judaica (w21), determinaram percentagens de positividade semelhantes, 12,7%, 12,7% e 11,1%, respectivamente. No sexo feminino, observaram-se menores respostas IgE específicas para estes mesmos alergénios, 5,7%, 2,9% e 2,9%, respectivamente (fig. 11) e, para os alergénios de Felis catus (e1) e Cladosporium herbarum (m2) não se observaram respostas.

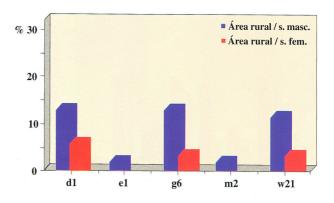


Figura 11 - Percentagem de indivíduos da área rural com IgE específica positiva (Classe ≥ 2).

4.2. Área urbana

Os alegénios de *Dermatophagoides pteronyssinus* (d1) determinaram as respostas IgE específicas mais frequentes, quer nos indivíduos do sexo masculino quer nos do feminino, 19,6% e 19,2%, respectivamente. Nos indivíduos do sexo masculino, os alergénios de *Phleum pratense* (g6) e *Parietaria judaica* (w21) determinaram percentagens de positividade de 7,8% e 5,8%, respectivamente. Nos indivíduos do sexo feminino, as respostas IgE específicas para estes alergénios foram de 13,4% e 3,8%, respectivamente. Nos indivíduos do sexo feminino não se verificaram respostas IgE específicas para os alergénios de *Felis catus* (e1) (fig. 12).

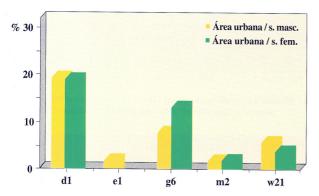


Figura 12 - Percentagem de indivíduos da área urbana com IgE específica positiva (Classe ≥ 2).

5. Testes cutâneos de hipersensibilidade

Nos testes cutâneos de hipersensibilidade evidenciou-se uma reacção positiva a pelo menos um alergeno em 20,8% dos indivíduos testados, 18,1% dos residentes na área rural (25,4% do sexo masculino e 11,6% do feminino) e 24,2% dos residentes na área urbana (23,5% do masculino e 25% do feminino).

Os alergénios de *Betula verrucosa* (t3) e de *Ambrosia elatior* (w1) não induziram reacções positivas em quaisquer dos indivíduos testados.

5.1. Área rural

Nos indivíduos do sexo masculino, registaram-se reacções cutâneas mais frequentes relativamente aos do feminino. Os alergénios de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Phleum pratense* e *Parietaria judaica* determinaram reacções positivas em 14,3%, 12,6% e 11,1%, respectivamente. Para os indivíduos do sexo feminino, e para os mesmos alergénios, o valor percentual das reacções positivas foi de 4,3%, 2,8% e 2,8%, respectivamente. Para além dos alergénios de *Betula verrucosa* (t3) e *Ambrosia elatior* (w1) não foram, também, observadas reacções positivas nos indivíduos do sexo feminino para os alergénios de *Felis catus* (e1), *Cladosporium herbarum* (m2) e *Alternaria alternata* (m6) (fig. 13).

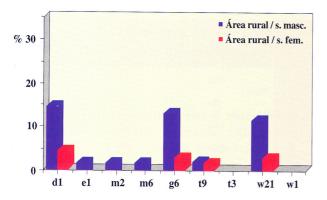


Figura 13 - Percentagem de indivíduos da área rural com testes cutâneos positivos.

5.2. Área urbana

Na área urbana a sensibilidade cutânea para alergénios de *Dermatophagoides pteronyssinus* foi idêntica para os indivíduos do sexo masculino e feminino, 19,6% e 19,2%, respectivamente. Em nenhum dos casos foram observadas reacções cutâneas para os alergénios de *Olea europaea* (t9), *Betula verrucosa* (t3) e *Ambrosia elatior* (w1). Nos indivíduos do sexo feminino, também, não foi observada reactividade cutânea para alergenos de *Felis catus* (e1) e *Alternaria alternata* (m6) (fig. 14).

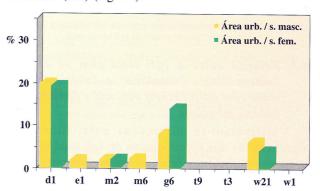


Figura 14 - Percentagem de indivíduos da área urbana com testes cutâneos positivos.

6. IgE total

6.1. Características operativas

A média geométrica de IgE total foi, na amostra II, de 47,2 KU/L. Nos indivíduos do sexo masculino da área rural foi de 95,3 KU/L enquanto que, para os do feminino, foi de 28,4 KU/L. Já na área urbana, os valores de IgE total foram de 46,2 e 40,2 KU/L, respectivamente para os indivíduos de cada sexo.

No Quadro 9 consideram-se os valores de IgE sérica total da amostra II, de acordo com a média aritmética e geométrica, e segundo a área de residência e sexo.

	IgE Sérica total (KU/L)						
	Média Aritmética	Desv. Pad.	Média Geométrica				
Amostra II	134,5	±306,3	47,2				
Área Rural	141,6	±304,3	50,7				
S. masculino	234,1	±418,5	95,3				
S. feminino	57,2	±76,9	28,4				
Área Urbana	125,2	±263,6	43,0				
S. masculino	155,2	±346,5	46,2				
S. feninino	95,8	±139,8	40,2				

Quadro 9 - Valores de IgE sérica total considerando a média aritmética e geométrica, de acordo com a área de residência e sexo.

De acordo com os vários "cut-off points" (pontos de corte) de positividade da IgE, a sensibilidade e a especificidade variam em sentido inverso ("efeito balança"), verificando-se o seu cruzamento para valores de 100-125 KU/L.

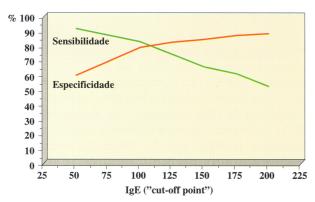


Figura 15 - Variação da sensibilidade e da especificidade para os vários valores de "cut-off points" da IgE sérica total.

6.2. Relação entre a IgE total com os estados "sintomático", "asmático" e "atópico", bem como com antecedentes pessoais e familiares de hábitos tabágicos

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas dos níveis séricos de IgE total entre os grupos de indivíduos definidos como "sintomático" e "não sintomático" (Quadro 10), entre os grupos "asmático" e "não asmático" (Quadro 11), grupos "atópico" e "não atópico", quer definidos por testes cutâneos de hipersensibilidade (Quadro 12) quer por doseamento sérico de IgE específica (Quadro 13). A presença ou ausência de hábitos tabágicos maternos (Quadro 14) ou paternos (Quadro 15) associou-se, também, com diferenças significativas dos valores de IgE sérica total. Não foi obtida, no entanto, associação significativa entre a existência de hábitos tabágicos individuais e o valor sérico de IgE total (Quadro 16).

Grupos	Número	Número Média de IgE total		Significância	
Sintomático	27	506,4	586,4	F = 64,7	
Não sintomático	208	86,1	173,5	P = 0,0001	

Quadro 10 - Associação entre o valor de IgE sérica total e os grupos "sintomático" e "não sintomático".

Grupos	Número	Média de IgE total	Desvio padrão	Significância	
Asmático	23	502,5	537,5	F = 28,4	
Não asmático	212	94,5	213,1	P = 0,0001	

Quadro 11 - Associação entre o valor de IgE sérica total e os grupos "asmático" e "não asmático".

Grupos	Número	Média de IgE total	Desvio padrão	Significância
Atópico (TC)	49	441,1	533,2	F = 86,1
Não atópico	186	61,8	93,4	P = 0,0001

Quadro 12 - Associação entre o valor de IgE sérica total e os grupos "atópico" e "não atópico" definidos por testes cutâneos (TC).

Grupos	Número	Média de IgE total	Desvio padrão	Significância F = 77,8	
Atópico (CAP)	45	429,8	536,1		
Não atópico	190	64,5	99,9	P = 0,0001	

Quadro 13 - Associação entre o valor de IgE sérica total e os grupos "atópico" e "não atópico" definidos por IgE específica (CAP).

Grupos	Número	Média de IgE total	Desvio padrão	Significância
H. T. maternos +	13	292,4	545,7	F = 4,2
H. T. maternos -	222	125,2	264,6	P = 0.04

Quadro 14 - Associação entre o valor de IgE sérica total e a presença (H. T. maternos +) ou ausência (H. T. maternos -) de hábitos tabágicos maternos.

Grupos	Número	Média de IgE total	Desvio padrão	Significância F = 7,2	
H. T. paternos +	47	234,2	447,5		
H. T. paternos -	188	109,5	226,5	P = 0,007	

Quadro 15 - Associação entre o valor de IgE sérica total e a presença (H. T. paternos +) ou ausência (H. T. paternos -) de hábitos tabágicos paternos.

Grupos	Número	Média de IgE total	Desvio padrão	Significância
H. T. individuais +	39	163,8	335,2	F = 0,4
H. T. individuais -	196	128,6	278,1	P = 0,4

Quadro 16 - Associação entre o valor de IgE sérica total e a presença (H. T. individuais +) ou ausência (H. T. individuais -) de hábitos tabágicos individuais.

7. Relação entre a presença de sintomas e asma com antecedentes tabágicos familiares e pessoais e antecedentes familiares de asma

A existência de hábitos tabágicos, maternos, paternos e individuais não se associou com a presença de sintomas conforme se pode observar no Quadro 17. Verificou-se, no entanto, uma associação significativa entre a existência de hábitos tabágicos paternos e a presença de asma (Quadro 18).

			Sint	omas		
			Sim	Não	χ2	p
	Mat.	Sim	3	10	1,8	0.1 (n.a.)
Hábitos tabágicos	Mat.	Não	24	198	1,8	0,1 (n.s.)
abág	abág	Sim	8	39	1,7	0,1 (n.s.)
itos 1	Pat.	Não	19	169		
Háb	Y 4	Sim	6	28	1.4	0.24
	Ind.	Não	21	180	1,4	0,2 (n.s.)

Quadro 17 - Associação entre a existência de sintomas e a presença de hábitos tabágicos maternos (Mat.), paternos (Pat.) e individuais (Ind.).

				Asma		
			Sim	Não	χ2	р
	Mat	Sim	2	11	0,5	0,4 (n.s.)
icos	Mat.	Não	21	201		
Hábitos tabágicos	D-4	Sim	9	38	5,8	0,01
itos (Pat.	Não	14	174		
Háb	Hų Ind.	Sim	1	28		
		Não	22	184	1,4	0,2 (n.s.)

Quadro 18 - Associação entre a existência de "asma" e a presença de hábitos tabágicos maternos (Mat.), paternos (Pat.) e individuais (Ind.).

Considerando a presença de antecedentes familiares de asma, apenas os antecedentes maternos se associaram significativamente com a existência de sintomas e de asma (Quadro 19 e 20).

sə.			Sintomas				
Antecedentes familiares			Sim	Não	χ2	p	
es fa	Mat.	Sim	9	16	12.5	0.0004	
dent	Mat.	Não	18	192	16,5	0,0001	
ıtece	Dod	Sim	2	17			
Ar	Pat.	Não	25	191	0,1	0,9 (n.s.)	

Quadro 19 - Associação entre a existência de sintomas e a presença de antecedentes familiares de asma, maternos (Mat.) e paternos (Pat.).

res			Asma				
Antecedentes familiares			Sim	Não	χ2	p	
es fa	Mat.	Sim	10	15	20.0	0.001	
dent	mai.	Não	13	197	28,9	0,001	
ıtece	Pat.	Sim	2	17	0.1	0,9 (n.s.)	
- P		Não	21	195	0,1		

Quadro 20 - Associação entre a existência de asma e a presença de antecedentes familiares de asma, maternos (Mat.) e paternos (Pat.).

8. Características operativas da IgE específica, por doseamento sérico e testes cutâneos de hipersensibilidade, e da IgE sérica total

As características operativas (sensibilidade, especificidade, valor predictivo positivo e negativo) de cada um dos exames adoptados na segunda fase, em relação ao indivíduos sintomáticos e asmáticos do estudo, é ilustrado no Quadro 21 e 22.

	Sensib. %	Espec. %	VP + %	VP - %
IgE esp. (CAP)	77,7	88,5	46,6	96,8
IgE esp. (T.C.)	85,1	87,5	46,9	97,8
IgE total (125 KU/L)	74,1	83,1	36,3	96,1

Quadro 21 - Características operativas dos diferentes exames complementares realizados - doseamento sérico de IgE específica (IgE esp. / CAP), testes cutâneos de hipersensibilidade (IgE esp. / T.C.) e IgE sérica total (IgE total), associadas a sintomas.

	Sensib. %	Espec. %	VP + %	VP - %
IgE esp. (CAP)	73,9	86,7	37,8	96,8
IgE esp. (T.C.)	82,6	85,8	38,7	97,8
IgE total (125 KU/L)	70,0	82,1	30,9	95,8

Quadro 22 - Características operativas dos diferentes exames complementares realizados - doseamento sérico de IgE específica (IgE esp. / CAP), testes cutâneos de hipersensibilidade (IgE esp. / T.C.) e IgE sérica total (IgE total), associadas a asma.

IV. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A morbilidade de qualquer doença pode avaliar-se pela caracterização de índices de prevalência ou de incidência. Na asma brônquica, a maioria dos estudos realizados visam mais a caracterização de índices de prevalência do que de incidência, naturalmente como reflexo da falta de rigor na delimitação temporal do início da doença. Estima-se, no entanto, uma incidência de asma, para todos os grupos etários, de 2,6 a 4 por 1000 habitantes e por ano, sendo maior em crianças do sexo masculino com idade inferior a 5 anos^{53,54}. Os estudos de prevalência podem incidir sobre a prevalência pontual, cumulativa ou periódica (geralmente referida aos últimos 12 meses). A prevalência periódica é, no entanto, a mais avaliada por traduzir melhor a realidade a estudar⁵⁵.

No nosso país, o conhecimento da prevalência de asma brônquica e de factores de risco associados tem sido prejudicado duplamente pelo escasso número de estudos epidemiológicos e pela utilização de diversas metodologias de investigação^{38,56,58}, comprometendo, por isso, a comparabilidade e a análise de resultados.

No presente estudo, e antecedendo os trabalhos de campo, garantiu-se a representatividade das áreas envolvidas, rural e urbana, pela estratificação da amostra, por sexo e freguesia, com base no quantitativo populacional reportado ao censo de 1991 (fig. 1). Assegurou-se, também, a validade e comparabilidade dos questionários através da tradução e retroversão dos textos das perguntas à língua original. Por outro lado, a escolha do grupo etário alvo, dos 20 aos 44 anos, pretendeu excluir da amostra muitas das situações clínicas de bronquiolite e de DPOC, mais frequentes em outras faixas etárias, e que são causa frequente de erro na interpretação de resultados de prevalência de asma.

Obtivemos um total de 1765 respostas ao inquérito, a que corresponde uma taxa bruta de resposta de 41,5%. Os indivíduos dos grupos etários entre os 20 e 24 e os 25 e 29 anos, quer da área rural quer da urbana, foram os que menos aderiram ao estudo. Na área rural, o maior número de respondentes pertenceu aos indivíduos do sexo feminino, enquanto que na urbana correspondeu aos do masculino. Globalmente, na área urbana, as taxas de resposta foram ligeiramente inferiores às da rural. O valor da taxa de resposta urbana foi idêntica à observada nos outros centros nacionais⁵⁹. A taxa corrigida de resposta ao inquérito foi de 54,2%. Esta taxa corrigida poderia ser ainda mais elevada⁵¹, caso fossem também excluídos da amostra os indivíduos em que se verificou a existência de morada incorrecta, o que não aconteceu, por opção metodológica. Da análise das causas de não resposta verifica-se um predomínio de recusas em responder ao inquérito, principalmente na área rural, o que poderá estar relacionado com características culturais das populações estudadas. Quaisquer das metodologias usadas para a obtenção de respostas revelaram-se insatisfatórias, sendo, no entanto, a via postal e a entrevista pessoal as de maior rentabilidade. O segundo envio postal, por ter sido realizado num mês de férias, poderá explicar o reduzido número de respostas. Uma das formas de maximizar a obtenção de respostas poderia ser através da realização de uma campanha publicitária para divulgação do estudo. Também o texto introdutório que acompanha os inquéritos, quando é referenciado por clínicos gerais, parece aumentar a rentabilidade das respostas, comparativamente aos referenciados directamente pelas instituições de investigação⁶⁰.

Ao conjunto das perguntas 1, 1.1 e 1.2, responderam afirmativamente 7,9% dos inquiridos. Valores semelhantes são descritos noutras séries⁶¹. Não se observaram diferenças significativas de prevalência entre as áreas rural e urbana. Os indivíduos do sexo feminino foram os que mais frequentemente responderam afirmativamente (fig. 10). À pergunta número 5 - "Teve um ataque de asma nos últimos 12 meses? - responderam afirmativamente 77 indivíduos, a que corresponde uma prevalência de 4,4% (Quadro 3). A prevalência na área urbana (4,5%) foi ligeiramente superior à da área rural (4,2%). Na área rural, houve um predomínio de respostas de indivíduos do sexo feminino, enquanto que na urbana predominaram respostas de indivíduos do sexo masculino. Uma prevalência idêntica, de 5%. foi descrita numa população rural do norte de Itália⁶². Em relação à pergunta número 6, relacionada com tratamento para asma, responderam afirmativamente 85 indivíduos, sendo 41 da área rural (4,6%) e 44 da área urbana (5.1%).

No nosso estudo, são observados valores de prevalência ligeiramente superiores nas áreas urbanas

comparativamente às rurais, principalmente em crianças^{63,65} e adolescentes⁷, mas não em adultos⁶⁶.

Efectivamente, as diferenças de prevalência de asma entre as áreas rural e urbana são mais facilmente evidenciáveis em crianças. No entanto, mesmo em crianças residentes em áreas rurais, já têm sido referenciados valores discordantes de prevalência de asma⁶⁷. Por outro lado, nos países industrializados, em que se observam diferenças de prevalência de asma entre áreas rurais, tem-se associado a essas diferenças factores de poluição ambiental⁶⁸.

Os nossos valores de prevalência, relativamente à área urbana, são superiores aos observados por Alves FJP⁵⁹. Em cada país parece haver uma variação geográfica na prevalência de sintomas de asma. Enquanto que nos Estados Unidos⁶⁹ e na Inglaterra⁷⁰ se verifica uma menor prevalência nas regiões localizadas a norte, na Suécia⁷ observa-se o inverso. Factores locais, como características habitacionais, particularmente a presença de humidade e bolores⁷¹, infecções respiratórias⁷² ou a exposição a poluentes ambientais⁷³ ou ocupacionais⁷⁴, podem estar na origem destas diferenças.

As respostas relacionadas com acordar com "aperto no peito", "crise de falta de ar" e "ataque de tosse" registaram valores de prevalência de 18,7%, 10,8% e 24,2%, respectivamente. São valores muito superiores aos obtidos para as perguntas discutidas anteriormente. Valores idênticos foram, também, observados por Alves FJP⁵⁹. A prevalência de tosse, como sintoma isolado ou associado a outros sintomas de asma, é difícil de determinar pela associação de tosse com outras patologias. Charlton⁷⁵ observou uma prevalência de tosse superior a 32%, em crianças, 32% nas do sexo feminino e 35% nas do masculino. A presença de hábitos tabágicos paternos associou-se a uma maior prevalência de tosse, de 50%. Por outro lado, Cockcroft et al76, num estudo epidemiológico, obtiveram respostas normais ou aumentadas nas provas de broncoprovocação inespecífica efectuadas a indivíduos que apresentavam tosse como manifestação clínica isolada, não podendo, por isso, estabelecer um padrão único de respostas nestes indivíduos.

A febre dos fenos teve uma prevalência de 16,6%, comparável à de estudos anteriores^{38,59}.

Da análise das respostas afirmativas às questões do inquérito, verifica-se que a prevalência de "asma" varia de acordo com cada pergunta do questionário. De facto, na mesma amostra, a prevalência de asma varia de acordo com a definição utilizada⁷⁷. Na ausência de uma eficiente definição epidemiológica de asma, parece ser mais adequado avaliar a presença de sintomas do que a síndroma asma⁷⁸.

Dos 660 indivíduos que constituíam a amostra II, 279 foram excluídos por não terem respondido ao

inquérito de rastreio e 146 recusaram participar na segunda fase. Todos os estudos previstos foram realizados em 235 indivíduos (61,7%). A realização dos exames previstos, localmente, nos diversos Centros de Saúde a que os indivíduos pertenciam, poderá ter contribuído para uma maior participação das populações nesta segunda fase do estudo.

O doseamento de IgE específica, positivo se ≥ a classe 2 a pelo menos um alergénio, evidenciou uma positividade global de 19,1%. Na área rural, a percentagem de positividade (15,2%) foi inferior à observada na urbana (24,3%). Os indivíduos do sexo masculino da área rural, evidenciaram respostas positivas superiores às do feminino (22,2% e 8,7%). Curiosamente, obteve-se uma prevalência de asma, definida pela pergunta número 5 do inquérito de rastreio, nos indivíduos do sexo feminino (5,2%) superior à dos do sexo masculino (3,2%). Esta circunstância poderá relacionar-se com o facto de a bateria de alergénios testados (Dermatophagoides pteronyssinus, Felis catus, Phleum pratense, Cladosporium herbarum e Parietaria judaica), escolhida em função de uma metodologia comum e de custos, não incluir outros alergénios prevalentes⁷⁹ ou, ainda, com a subjectividade das respostas ao inquérito. Na área urbana, ao contrário do observado na área rural, a percentagem de positividade foi superior nos indivíduos do sexo feminino (25,0%) comparativamente aos do masculino (23,5%), sendo maior, no entanto, a prevalência de asma nos indivíduos do sexo masculino. Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação entre asma e sensibilização. Contudo, não foi ainda demonstrada, em absoluto, a causalidade ou não causalidade desta associação⁸⁰. Também os estudos de Anderson et al¹³ sugerem que a epidemiologia de asma e a de sensibilidade atópica podem não ser coincidentes. A não coincidência das duas condições, prevalência de asma e de sensibilização, nos indivíduos das áreas urbana e rural, pode relacionar-se com o facto de a sensibilização nem sempre ter expressão clínica. Por outro lado, outros factores, como os poluentes ambienciais, podem interferir, quer na sensibilização quer no desencadeamento de sintomas, através de uma acção adjuvante favorecedora de sensibilização, de uma acção de libertação de mediadores81 ou, ainda, através da expressão de sintomas associados a um efeito irritativo82.

Nas áreas rural e urbana, e para ambos os sexos, no entanto, o predomínio das respostas IgE foi para os mesmos alergénios - Dermatophagoides pteronyssinus, Phleum pratense e Parietaria judaica, sendo diminutas as respostas IgE específicas para Felis catus e para Cladosporium herbarum, o que, com excepção dos alergénios de Felis catus, em que não se dispõe de estudos comparativos locais, está de acordo com os

estudos que evidenciaram a prevalência local de alergénios^{79,83,84}.

O painel de alergénios utilizado para a realização de testes cutâneos englobava o painel escolhido para doseamento de IgE específica e incluía também Alternaria alternata (m6), Olea europaea (t9), e Ambrosia elatior (w1). A escolha deste painel visou, de uma maneira uniforme, avaliar a prevalência de sensibilização nas diferentes áreas geográficas em que decorreu o estudo. Observou-se uma reacção positiva a pelo menos um alergénio, em 20,8% dos indivíduos testados. Na área rural, os indivíduos do sexo feminino evidenciaram uma menor sensibilização comparativamente aos do masculino. Na área urbana, a prevalência de sensibilização foi semelhante em ambos os sexos. Estas diferenças, aliás, também foram observadas para o doseamento de IgE específica.

Vários estudos têm evidenciado uma associação entre a presença de alergénios de *Felis catus* e asma brônquica^{85,86}. Curiosamente, a sensibilização a este alergénio foi diminuta e limitada aos indivíduos do sexo masculino. Também a prevalência de sensibilização a alergénios de *Olea europaea* foi diminuta, o que surpreende, por contrariar os valores das contagens aeropalinológicos da região⁸⁷. A sensibilidade a fungos e aos pólens de *Ambrosia elatior* e *Betula verrucosa* foi diminuta ou ausente, de acordo com os resultados de trabalhos anteriores^{84,87} mas em desacordo com estudos efectuados noutras regiões^{88,90}.

A positividade dos testes cutâneos forneceu dados que se correlacionaram com o doseamento de IgE específica, o que pode ser justificado pela origem comum dos extractos de alergénios utilizados (Kabi Pharmacia). Estes resultados atribuem aos alergénios de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Phleum pratense* e *Parietaria judaica* uma importância de relevo na sensibilização alergénica.

A média geométrica de IgE total foi de 47,2 KU/L. Na área rural observamos diferenças significativas dos níveis séricos de IgE entre os indivíduos do sexo masculino e feminino. Diferenças do valor sérico de IgE entre indivíduos do sexo masculino e feminino têm sido também descritas em algumas séries91,92, mas não confirmadas em outras 93,94. Dos factores que influenciam os níveis séricos de IgE, e independentes da técnica de doseamento utilizada, são conhecidos a idade, a estação do ano e a imunoterapia95. Recentemente, foi reconhecida uma influência modeladora do fumo do tabaco nos níveis séricos de IgE96, que não se confirmou no presente estudo. Paralelamente, são também conhecidas diversas situações clínicas95 que influenciam os níveis séricos de IgE. A impraticabilidade de exclusão destas situações clínicas retira, no entanto, a possibilidade de se estabelecer uma conclusão mais sólida. Contudo, a

VOLUME 4 - NÚMERO 1 49

diferença dos níveis de IgE observada entre os indivíduos do sexo masculino e feminino da área rural, apoia os resultados obtidos nos outros exames (testes cutâneos e doseamento de IgE específica) mas contradiz os de prevalência de asma, obtidos pelo inquérito de rastreio. De facto, a validação das respostas aos questionários é dos assuntos de maior actualidade no que diz respeito aos estudos epidemiológicos de asma como, aliás, se verá.

Na análise estatística efectuada, optou-se pelo agrupamento da amostra, devido ao número reduzido de indivíduos a considerar em cada caso. Verificamos existir uma associação entre a exposição passiva ao fumo do cigarro mas, curiosamente, não observamos uma associação com a exposição activa. Provavelmente, factores ocupacionais poderão estar na origem destas diferenças. A correlação destes valores com informação adicional obtida no inquérito longo, poderá contribuir para o esclarecimento destes resultados.

As características operativas verificadas nos diferentes exames realizados são comparáveis às observadas noutros estudos38,97. Devido à baixa prevalência de asma, inferior a 5%, a especificidade de um exame diagnóstico é da maior importância. Toren et al⁹⁸ consideram, nestas circunstâncias, que um exame tem uma baixa especificidade se for inferior a 98%, pelo número de falsos positivos que origina, comprometendo a análise de resultados e a comparabilidade da prevalência em diferentes populações. O doseamento de IgE específica e os testes cutâneos de hipersensibilidade evidenciaram características operativas idênticas. Para os diferentes "pontos de corte" de IgE analisados (50, 75, 100, 125, 150, 175 e 200), os índices de sensibilidade e especificidade foram diversos, com repercussões importantes na valorização da IgE sérica como marcador de asma. De facto, esta circunstância é também referida por outros autores, que põem em dúvida a utilidade do doseamento de IgE sérica total como método de rastreio, e mesmo de diagnóstico das doenças alérgicas95. No entanto, apesar de uma baixa especificidade e sensibilidade, Burrows et al⁹⁹ consideram que, isoladamente, o doseamento de IgE total é o que tem o melhor valor predictivo de asma.

Com base numa metodologia uniforme, caracterizamos a prevalência de asma em populações residentes em áreas rural e urbana, contribuindo localmente para um melhor conhecimento epidemiológico desta patologia, e possibilitando a comparabilidade de resultados obtidos em diferentes regiões.

Os nossos resultados salientam uma prevalência de asma na população estudada comparável à observada nos países da bacia Mediterrânica. As diferenças verificadas em meio rural e urbano demonstram a singularidade destes dados, e conferem ao ambiente urbano particularidades eventuais de condicionamento de sensibilização respiratória.

V. BIBLIOGRAFIA

- D Charpin. Épidémiologie de l'asthme et des rhinites printanières. In "Allergologie". 2° édit, Flammarion Medicine Sciences 1986; 207-16.
- Alves FJP. Contribuição para o estudo da epidemiologia da asma em Portugal. Dissertação de Doutoramento à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto 1994; 31-4.
- **3. Burney PGJ.** Epidemiology. In "Asthma". 3th Edition, Ed TJH Clark, S Godfrey, TH Lee; *Chapman & Hall Medical* 1992; 254-307.
- **4. Sears MR.** Worldwide trends in asthma mortality 1-2. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1991; 66: 79-83.
- Morrison Smith J, Harding K, Cumming G. The changing prevalence of asthma in school children. Clin Allergy 1971; 1: 57-61.
- Mitchel EA. Increasing prevalence of asthma in children. NZ Med J 1983; 96: 463-4.
- 7. Aberg N. Asthma and allergic rhinits in Swedish conscripts. Clin Exp Allergy 1989; 19: 59-63.
- Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. Br Med J 1990; 300: 1306-10.
- Haahtela T, Linholm H, Bjorksten F, et al. Prevalence of asthma in Finnish young men. Br Med J 1990; 301: 266-8.
- 10. Burr MI, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. Arch Dis Child 1989; 64: 1452-6.
- Hsieh K, Shen J. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan and other Asian Pacific Countries. J Asthma 1988; 25: 73-82
- 12. Woolcock AJ, Peat JK, Trevillion LM. Changing prevalence of allergies worldwide. In "Progress in Allergy and Clinical Immunology". Vol 3, Stockholm. Ed SGO Johansson. Hogrefe & Huber Publishers 1995; 167-73.
- Anderson HR. The epidemiological and allergic features of asthma in the New Guinea Highlands. *Clin Allergy* 1984; 4: 171-83.
- **14. Mantle J, Pepys J.** Asthma among Tristan da Cunha islanders. *Clin Allergy* 1974; 4: 161-70.
- **15.** Sultz HA, Feldman JG, Schlesinger ER, Mosher WE. An effect of continued exposure to air pollution on the incidence of chronic childhood allergic disease. *Am J Public Health* 1970; 60: 891-900.
- 16. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bramford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *Br Med J* 1990; 300: 837-40.
- Mc Sharry C, Wilkinson P. Cigarrete smoking and the antibody response to inhaled antigens. *Immunol Today* 1986; 7: 98.
- 18. Lau S, Falkenhorst G, Weber A et al. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 718-25.
- 19. Delport R, Ubbink JB, Serfontein WJ, Becker PJ, Walters L. Vitamin B6 nutricional status in asthma: The effect of theophyline therapy on plasma pyridoxal-5 phosphate and pyridoxal levels. *Int J Vitam Nutr Res* 1988; 58: 67-72.

- Flatt A, Pearce N, Thomson CD, Sears MR, Robinson MF, Beasley R. Reduced selenium in asthmatic subjects in New Zealand. *Thorax* 1990; 45: 95-9.
- Burney PGJ, Britton JR, Chinn S et al. Response to inhaled histamine and 24 hour sodium excretion. Be Med J 1986; 292: 1483-6.
- **22. Burney PGJ.** A diet rich in sodium may potentiate asthma. *Chest* 1987; 91: 143S-51S.
- Holland WW ed. European Community Atlas of Avoidable Death. Oxford University Press. Oxford 1988.
- 24. Rhoades ER. The major respiratory diseases of american indians. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 595-600.
- 25. Weiss KB, Wagener DK. Changing patterns of asthma mortality: identifying target populations at high risk. J Am Med Assoc 1990; 264: 1683-7.
- **26. Sears MR, Rea HH.** Patients at risk for dying of asthma: New Zealand experience. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 447-81.
- 27. Pearce N, Crane J, Burgess C et al. β-agonist and asthma mortality: dejá vu. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 401-10.
- **28. Spitzer WO.** The use of β-agonist and the risk of death and near death from asthma. *New Eng J Med* 1992; 326: 501-6.
- **29. Benson RL, Perlman F.** Clinical effects of epinephrine by inhalation. *J Allergy* 1948; 19: 129-40.
- Sears MR, Taylor DR, Print CG et al. Regular inhaled betaagonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391-6.
- 31. Higenbottam T, Hay I. Has the treatment of asthma improved? *Chest* 1990; 98: 706-12.
- 32. Alves FJP. Mortalidade por asma em Portugal. Dissertação de Doutoramento à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto 1994; 77-85.
- International Asthma Management Project. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. Allergy 1992; 47: 1-61.
- **34. Romagnani S.** Regulation of human IgE synthesis and its deregulation in atopic subjects. In "The Genetics of Asthma". Ed David G Marsh, Alain Lockhart, Stephen T Holgate. *Blackewell Scientific Publications* 1993; 163-175.
- **35.** Marsh DG, Huang SK. Molecular genetics of human immune responsiveness to polen allergens. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 1469-73.
- 36. Bousquet J, Michel FB. In vivo methods for study of allergy. In "Allergy Principles and Practice". 4th Ed Elliot Middleton Jr, Charles Reed, Elliot F Ellis, N Franklim Adkinson Jr, John W Yunginger, William W Busse. Mosby 1993; 554-72.
- 37. Homburger HA, Katzmann. Methods in Laboratory Immunology. Principles and interpretation of laboratory tests for allergy. In "Allergy Pinciples and Practice". Ed Elliot Middleton Jr, Charles Reed, Elliot F Ellis, N Franklim Adkinson Jr, John W Yunginger, William W Busse. 4th Ed. Mosby 1993; 554-72.
- 38. Chieira C, Loureiro AC, Rodrigues VL et al. Estudos epidemiológicos numa população de mancebos (20 anos). Via Pneumológica 1990; 1: 67-71.
- 39. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of australian school children. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. Clin Allergy 1987; 17: 271-81.
- Jackson R, Mitchel EA. Trends in hospital admission rates and drug treatment of asthma in New Zealand. NZ Med J 1983; 96: 728-30.
- Halfon N, Newacheck PW. Trends in the hospitalization for acute childhood asthma, 1970-84. Am J Public Health 1986; 76: 1308-11.

- **42. Gerstman BB, Bosco L, Tomita DK, Gross TP, Shaw MM.** Prevalence and treatment of asthma in Michigan Medicaid patient population younger than 45 years, 1980-86. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1032-9.
- **43. Britton J.** Asthma's changing prevalence. *Br Med J* 1992; 304: 857.
- 44. Chanez P, Des Roches A, Michel FB, Godard P, Bousquet J. Steroid-Resistant Asthma. In "Progress in Allergy and Clinical Immunlogy". Vol 3, Stockholm. Ed SGO Hohansson. Hogrefe & Huber Publishers 1995; 208-13.
- **45. Sheffer AL.** Definition and Identification of Individuals at high Risk of Death Due to Asthma. In "*Progress in Allergy and Clinical Immunology*", vol 3, Stockholm. Ed SGO Johansson. Hogrefe & Huber Publishers 1995; 189-93.
- **46. Burney PGJ, Chinn S.** Developing a new questionnaire for measuring the prevalence and distribution of asthma. *Chest* 1987; 91: 79S-83S.
- 47. Burney PGJ, Chinn S, Britton JR, Tattersfield AE, Papacosta AO. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the Bronchial Symptoms Questionnaire (1984) of the IUATLD. Int J Epidemiol 1989; 18: 165-173.
- **48.** Abramson MJ, Hensley MJ, Saunders MA, Wlodarczyk JH. Evaluation of a new asthma questionnaire. *J Asthma* 1991; 28: 129-139.
- 49. Burney PGJ, Papacosta AO, Withey CH, Colley JRT, Holland WW. Hospital admission rates and the prevalence of asthma symptoms in 20 local authority districts. *Thorax* 1991; 46: 574-579.
- 50. Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. Eur Respir J 1989; 2: 940-945.
- 51. Kraemer HC. Evaluating medical tests. Objective and quantitative guidelines. California, Sage Publications 1992.
- **52.** Armitage P & Berry G. Statistical methods in medical research. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1987.
- **53. Dodge RR, Burrows B.** The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Resp Dis* 1980; 122: 567-75.
- 54. Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JB. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. IV. Natural history. J Allergy Clin Immunol 1974; 54: 100-10.
- **55. Anderson HR.** Is the prevalence of asthma changing? *Arch Dis Child* 1989; 64: 172-5.
- 56. Inquérito Nacional de Saúde/83 1984; Vol II (3).
- 57. Mendes HML. Asma brônquica. Estudo de prevalência num concelho rural. Bol HPV 1990; Vol III (Ano III) (1/2): 51-6.
- 58. Nunes C, Ladeira S, Albuquerque J. Asma em cuidados de sáude primários no Algarve. Rev Port Imunoalergol 1992; 1 (3): 93-100.
- 59. Alves FJP. Contribuição para o estudo da epidemiologia da asma em Portugal. Dissertação de Doutoramento à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto 1994; 37-46.
- 60. Smith WCS, Crombie IK, Campion PD, Knox JDE. Comparison of response rates to a postal questionnaire from a general practice and a research unit. *Be Med J* 1985; 291: 1483-5.
- 61. Dor PJ, Arnaud A, Barre A, Charpin J. Prévalence des symptômes respiratoires en relation avec l'asthme dans une population d'adultes jeunes. Rev Fr Allergol 1980; 20: 79-82.

VOLUME 4 - NÚMERO 1 51

- 62. Paoletti P, Carmignani G, Viegi G, Carrozzi L, Bertieri C et al. Prevalence of asthma and asthma symptoms in a general population sample of north Italy. *Eur Respir J* 1989; 2 Suppl 6: 5278-31S.
- 63. Gergen PJ, Mullally DI, Evans III R. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics* 1988; 81: I-7.
- 64. Van Niekerk CH, Weinberg EG, Shore SC, Hesse H de V, Van Schalkwyk DJ. Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children. Clin Allergy 1979; 9: 319-24.
- 65. Keeley DJ, Neil P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991; 46: 549-53.
- 66. Turkeltaub PC and Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). Ann Allergy 1991; 67: 147-54.
- **67.** Crockett AJ, Ruffin RE, Schembri DA, Alpers JH. The prevalence rate of respiratory symptoms in schoolchildren from two South Australian rural communities. *Aust NZ J Med* 1986; 16: 653-7.
- **68.** Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, Ishiyama Y, Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987; 58: 265-70.
- 69. Adams PF, Benson V. Current estimates for the National Health Interview Survey, 1989. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 1990; 10 (176).
- **70. Kaplan BA, Mascie-Taylor CGN.** Biosocial factors in the epidemiology of childhood asthma in a British national sample. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 152-6.
- Strachan DP. Damp housing and childhood asthma: validation of reporting of symptoms. Br Med J 1988; 287: 1223-6.
- **72. Tarlo S, Broder I, Spencer L.** A prospective study of respiratory infection in adult asthmatics and their normal spouses. *Clin Allergy* 1979; 9: 293-301.
- 73. Queirós M, Bonito-Victor A, Costa-Pereira A, Costa Maia J. Childhood asthma and outdoor air pollution in Oporto area. Allergol Immunopathol 1990; 18: 291-5.
- 74. Butcher BT, Salvaggio JE, Weill H, Zislind MM. Toluene disocyanate (TDI) pulmonary disease: immunologic and inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 89-100.
- **75.** Charlton A. Children's coughs related to parental smoking. *Br Med J* 1984; 1647-49.
- Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey 1977; 7: 235-43.
- 77. Evans III, Mullally DI, Wilson RW et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US: prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984. *Chest* 1987; 91: 65S-74S.
- Woolcock AJ. Epidemiologic methods for measuring prevalence of asthma. *Chest* 1987; 91: 89S-92S.
- 79. Chieira CMS, Paiva JAR, Leitão MT, Pinto Mendes JA, Teixeira Dias EC, Loureiro MC, Lourdes Chieira M, Ferreira Leite IM. Incidência polinica e alergia respiratória. Coimbra Médica 1981, 2 (S2): 77-100.
- **80.** David B, Jonathan M Samet. Epidemiology and natural history of childhood asthma. In "Childhood astma. Pathophysiology and treatment", 2nd edition. Ed David G Tinkelman and Charles K Naspitz. Marcel Dekker, inc 1993: 89.

- 81. Heidrun B, Karl-Heinz F, Ursula K, Bettina H, Wolf MB, Johannes R. The role of indoor and outdoor air pollution in allergic diseases. In "Progress in Allergy and Clinical Immunology", vol 3, Stockholm. Ed SGO Johansson. Hogrefe & Huber Publishers 1995: 83-9.
- **82. Newman Taylor AJ.** Occupational allergy. In "Allergy an International Textbook". Ed MH Lessof, TH Lee, DM Kemeny 1987; 359-80.
- 83. Loureiro AC, Chieira C, Faria E, Todo Bom A, Pereira AC, Alendouro P, Tavares B, Ribeiro H, Robalo Cordeiro AJA. Ácaros e Alergia Respiratória. *Via Pneumológica* 1991; 1: 49-56.
- 84. Chieira C, Loureiro AC, Paiva J, Todo Bom A, Pereira AC, Faria E, Gertrudes Almeida M, Baptista-Ferreira JL e AJA Robalo Cordeiro. Fungos e Alergia Respiratória. Via Pneumológica 1990; 2: 103-10.
- 85. Mata PL, Brempt XV, Haddi E, Charpin D, Vervloet D. Níveis de "Fel d I" nos colchões e sua relação com a presença de um gato no domicílio. Comunicação na Reunião Anual da SPAIC. Rev Port Immunoalergol 1993; 2 (1): (R) 24.
- **86.** Van Metre TE, Marsh DG, Adkinson NFJ et al. Dose of cat (Felis domesticus) allergen I (Fel d I) that induces asthma. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 62-75.
- 87. Chieira C, Todo-Bom A, Loureiro C, Chieira L, Teresa Leitão M, Paiva J, Robalo Cordeiro AJA. Pólens alergénicos. Via Pneumológica 1988; 1 (1): 51-7.
- 88. Burge HA. Airborne allergenic fungi classification, nomenclature, and distribution. *Immunol Allergy Clin North Am* 1989; 9: 307-19.
- **89. Beaumont F et al.** Sequential sampling of fungal air spores inside and outside the homes of mould-sensitive, asthmatic patients: a search for a relationship to obstructive reactions. *Ann Allergy* 1987; 42: 305-14.
- 90. Licorish K, Novey HS, Kozak P, Fairshter RD, Wilson AF. Role of Alternaria and Penicillium spores in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 819-25.
- 91. Hanneuse Y, Delespesse G, Hudson D, De Halleux F, Jacques JM. Influence of aging on IgE-mediated reactions in allergic patients. *Clin Allergy* 1978; 8: 165-74.
- **92. FreidhoffLR, Meyers DA, Marsh DG.** A genetic-epidemiologic study of human immune responsiveness to allergens in an industrial population. II. The associations among sensitivity, total serum IgE, age, sex, and the reporting of allergies in a stratified random sample. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 490.
- Holford SV, Warren P, Wong C, Manfreda J. Serum total immunoglobulin E levels in Canadian adults. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 516.
- 94. Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M, Burrows B. Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 106.
- 95. Yunginger JW. Clinical siginificance of IgE. In "Allergy Principles and Practice". Ed Elliot Middleton Jr, Charles E Reed, Elliot F Ellis, N Franklim Adkinson Jr, John W Yunginger. 3th Ed Mosby 1988; 849-60.
- 96. Paoletti P, Baldacci S, Simoni M et al. Tobaco smoking and allergy. In "Advances in Allergology and Clinical Immunology". Ed Ph Godard, J Bousquet and FB Michel 1992; 349-58.
- 97. Alves FJP. Contribuição para o estudo da epidemiologia da asma em Portugal. Dissertação de Doutoramento à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto 1994: 72.
- **98.** Toren K, Brisman J, Jarvholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires: A literature review. *Chest* 1993; 104 (2): 600-8.
- 99. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med 1989; 320: 271-7.

ESTUDO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

QUESTIONÁRIO DE RASTREIO

COMISSÃO EUROPEIA ESTUDOS DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

PARA RESPONDER ÀS QUESTÕES, ESCOLHA O QUADRADO APROPRIADO. SE TIVER DÚVIDAS, ESCOLHA O QUADRADO DO "NÃO".

1.	Durante os últimos 12 meses teve chiadeira ou pieira? (Chiadeira ou pieira é um barulho assobiante, produzido pelo seu peito que pode ser grave ou agudo, em qualquer dos casos sussurante).		Não	Sim
	Se respondeu "não", vá para a pergunta 2; se "sim":			
	1.1 Alguma vez teve falta de ar quando ouviu essa chiadeira?		Não	Sim
	1.2 Teve essa chiadeira ou pieira sem estar constipado?		Não	Sim
2.	Alguma vez, durante os últimos 12 meses , acordou com a sensação de aperto no peito?		Não	Sim
3.	Alguma vez, durante os últimos 12 meses , acordou com uma crise de falta de ar?		Não	Sim
4.	Alguma vez, durante os últimos 12 meses, acordou com ataque de tosse?		Não	Sim
5.	Teve uma ataque de asma nos últimos 12 meses?		Não	Sim
6.	Toma actualmente algum medicamento para asma (incluindo aerossois, inaladores ou comprimidos)?		Não	Sim
7.	Tem alguma alergia nasal ou "febre dos fenos"?		Não	Sim
8.	Quando nasceu?	Dia	Mês	Ano
9.	A data de hoje é:	Dia	Mês	Ano
10.	Qual o seu sexo?	Ш	Masc.	Fem.
Pod	emos precisar de o contactar outra vez. Por favor escreva o seu número de telefone:			
2 ,	Número de telefone durante o dia			

Por favor verifique se respondeu a todas as questões, coloque correctamente a sua data de nascimento e devolva este questionário no subscrito fornecido. OBRIGADO.

- Apêndice II -

ESTUDO EUROPEU DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

VOU FAZER-LHE ALGUMAS PERGUNTAS. NO INÍCIO SERÃO SOBRETUDO ÀCERCA DA SUA RESPIRAÇÃO. SEMPRE QUE POSSÍVEL RESPONDA "SIM" OU "NÃO".

25. A sua mãe algu	ima vez teve asma?	Não	Sim	Não Sabe
27. O seu pai algun	na vez teve asma?	Não	Sim	Não Sabe
18. Durante a sua in	nfância, o seu pai alguma vez fumou com regularidade?	Não	Sim	Não Sabe
19. Durante a sua in fumou com regu	nfância ou antes do seu nascimento a sua mãe alguma vou a sua mais a sua mais a sua mais a sua mãe alguma vou a sua mais a sua mãe a sua mais a	ez Não	Sim	Não Sabe
•••				
("Sim", signification	mou durante um ano? a pelo menos 20 maços de cigarros ou 12 onças (360 gr te a vida ou, pelo menos, 1 cigarro por dia ou 1 charuto	Não	Sim	