

**SOCIEDADE PORTUGUESA
DE ALERGOLOGIA E
IMUNOLOGIA CLÍNICA****DIRECÇÃO****Presidente**

J. Rosado Pinto

Vice-PresidentesAna 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**REDEFENINDO A RINITE**

O convite que me foi dirigido para assinar o Editorial deste número da RPIA, constitui uma distinção e simultâneamente um desafio.

Inicia-se neste número, na rubrica “*A Alergologia e o Clínico Geral*” a publicação de temas relativos à Rinite, preparados para uma acção de formação dirigida aos Clínicos Gerais que irão integrar a equipa encarregada de desenvolver o projecto “*Redefenindo a Rinite - RDR 2000*”.



Sabe-se que nas últimas décadas tem havido um aumento da prevalência das doenças alérgicas em todo o mundo. Tal fenómeno, igualmente demonstrável no caso particular da rinite, não evita que, sendo uma patologia comum, seja no entanto sub-diagnosticada. Calcula-se que uma percentagem relativamente pequena de doentes procurem os cuidados médicos por queixas de rinite e que, por outro lado, sejam por vezes os próprios clínicos a não valorizarem as queixas dos seus doentes. Tudo se resume ao facto de não haverem ainda critérios inequívocos para o diagnóstico e classificação desta patologia. O termo “rinite” significa em termos etimológicos, tão sómente, inflamação da mucosa nasal, a qual se traduz clinicamente por espirros, rinorreia e/ou obstrução com ou sem prurido. Pode igualmente adoptar formas de apresentação aguda, crónica ou recorrente, ser perene ou sasonal acompanhando-se neste caso frequentemente de conjuntivite.

Embora tratando-se de uma patologia aparentemente comum, com importantes implicações sócio-económicas, subsistem ainda dúvidas quanto à epidemiologia desta doença, nomeadamente quanto à sua real prevalência na população geral. Isto é reflexo, entre outros factores, da dificuldade sentida pelo clínico na exclusão dos diagnósticos diferenciais que se colocam perante um doente com rinite. Citando o *European Allergy White Paper* “o conhecimento actual sobre a epidemiologia da rinite é na maioria das vezes referente a doentes que especificamente procuram o médico por este problema” eliminando portanto todos os restantes doentes que, por razões diversas, não o fazem.

Nos estudos publicados, os valores apontados de prevalência da rinite variam com os autores, com os países estudados, com a população selecionada e com a metodologia usada para o diagnóstico. Tem sido demonstrado por exemplo que, em estudos efectuados na comunidade, os valores de prevalência para a rinite alérgica são quase sempre o dobro dos encontrados quando os mesmos estudos são efectuados em consultas de clínica geral.

Desde 1990 que estudos conduzidos em oito países europeus, entre os quais Portugal, abrangendo um universo de 100.000 indivíduos, situou os valores médios de prevalência da rinite sasonal em 10% da população.

Em Portugal, os dados obtidos por Rosado Pinto et cols, tendo como universo uma população entre os sete e os catorze anos de idade e utilizando para o efeito o questionário do ISAAC^(*), situaram-se entre os 6,3% -7,3%. As diferentes publicações citadas naquele documento revelaram, segundo os próprios autores, profundas divergências quanto à definição de rinite e aos diferentes métodos de diagnóstico utilizados.

Não há neste momento dados de prevalência de rinite alérgica na população geral, presumindo-se apenas que, se a rinite alérgica perene se situar nos 14%, os valores globais se aproximariam dos 20%.

Não há até à data dados relativos à prevalência da rinite alérgica e não alérgica na população geral portuguesa.

Uma equipa nacional de Especialistas de Imunoalergologia, nomeada pela Direcção da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, (com a colaboração da Schering-Plough Farma), coordenada por M.^a Graça Castel-Branco, empenhou-se num projecto de estudo denominado "*Redefinindo a rinite*". Desde o início de 1997 que este grupo, do qual fazem parte especialistas de três Centros de Imunoalergologia do País (Ana Todo-Bom, Carlos Loureiro, Celso Pereira, Pedro Mata, Elisa Pedro, José Ferraz de Oliveira e eu própria), se tem vindo a reunir regularmente no sentido de desenvolver um projecto que tem como objectivo central determinar a prevalência da rinite em Portugal continental durante o ano de 1998. O estudo tem necessariamente outros objectivos paralelos como por exemplo identificar os factores de risco para a rinite, o estudo da prevalência de doenças associadas e os hábitos de prescrição médica. Optou-se pela aplicação dum questionário padronizado e validado, adaptado do questionário do ISAAC, onde se introduziram modificações destinadas a acomodar a definição de rinite adoptada neste estudo. O universo a avaliar serão os utentes dos Centros de Saúde e os investigadores no terreno serão os colegas da carreira de Clínica Geral seleccionados por amostragem aleatória estratificada por distritos e proporcional à população destes.

Pretende-se assim, conhecer a real dimensão da doença bem como informar/formar quem colabora no tratamento desta patologia, através dum troca de conhecimentos e experiências entre as diferentes especialidades envolvidas. O grupo de trabalho da SPAIC preparou várias acções de formação dirigidas aos Colegas envolvidos neste projecto, de forma a uniformizar critérios e actuações. Da evolução desse longo trabalho resultou a elaboração dum monografia escrita que fará parte do material a entregar aos Investigadores deste estudo. Entendeu a Direcção da Revista, que por se tratar dum texto teórico que a todos nós interessa conhecer (Especialistas, Clínicos Gerais), começar a sua publicação por capítulos na rubrica "*A Alergologia e o Clínico Geral*", incluindo desde já neste número da Revista, os capítulos referentes à Introdução, Mecanismos e Classificação das Rinites da responsabilidade de M.^a Graça Castel-Branco.

Josefina Rodrigues

^(*)ISAAC – International study of allergies and asthma in childhood.

Immunotherapy in Bronchial Asthma

E. ALVAREZ-CUESTA*, J. HERNÁNDEZ-PEÑA#

ABSTRACT

Immunotherapy and allergenic avoidances are the only etiological treatments we can offer the allergy patient to change the natural course of his disease. Immunotherapy efficacy and safety in bronchial asthma are two aspects considered to be very controversial. Based on different clinical studies that have been performed with a randomized double blind design controlled with a placebo group, we are going to verify how, in fact, both immunotherapy efficacy and safety are two important facets of the therapy. These facets are undoubtedly perfectly demonstrated and supported by the exhaustive and objective analysis represented by the positive results gathered by a Meta-analysis, which also concludes that at least 33 clinical trials with a negative result would be necessary to negate the good conclusions reached by it.

KEY WORDS: Bronchial asthma, immunotherapy efficacy, immunotherapy safety.

INTRODUCTION

Our main objective when attempting to reach an exact etiological diagnosis of a disease is to establish a specific treatment for it. Along these lines, once the agent responsible for the allergy pathology suffered by the patient is known, we should begin the etiological treatment. At present, allergenic avoidance and immunotherapy are the only etiological treatments we can offer the allergy patient.

We define immunotherapy as the art of slowly and progressively immunizing a patient in which a predominately IgE mediated abnormal immune response against the allergens present in the environment has already been initiated. Its objective is to induce a state of clinical tolerance against the allergen administered in the subject.

Basically referring to the immunotherapy administered parenterally, we are going to demonstrate its importance as an unquestionable cornerstone in the treatment of the patient affected by extrinsic primary bronchial asthma (allergic) as long as we have an adequately standardized extract of the responsible allergen.

I - EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY

As we begin this exposition, we wish to make our opinion clear on the regime we consider the best one to follow when we decide on the subjects to be included in the review. Review articles are frequently found in which the author reports on a series of original papers without knowing the selection protocol of these papers or without having subsequently performed a statistical analysis of the data gathered in them, is common. In addition, it often appears that there is no real independence in this selection because the data are obtained by only one evaluator, a blind tabulation of them is not performed, etc. By the above, we are not trying to say that we are not going to perform a narrative analysis of the papers we consider worth mentioning because of one or several of their data. However, our final conclusions will be based on a meta-analysis, a method invented to integrate clinical trials, in which we know what the inclusion protocol of the papers was (for example, among others, double blind/placebo) and a statistical analysis will then be performed on the data and conclusions given. Going deeper into this question, it would be best if the authors of this meta-analysis were impartial, that their paper had already been published in an English-speaking journal having a great index of international impact and of course, that it had been seen by reliable critics or reviewers prior to its publication.

A - Clinical studies

We review the descriptive bibliography referring to the different fundamental allergens:

1° Animal epithelia

Regarding the immunotherapy performed with animal dander extracts, we have selected the papers listed in references 27 to 37. Table I shows their most significant results of them.

Memberships of Immunotherapy's Committee of AAAI*, EAACI*#, SEAIC*# and ESPACI*

AAAI: American Academy of Allergy and Clinical Immunology

EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology

SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica

ESPACI: European Society Paediatric of Allergy and Clinical Immunology.

Table I - Immunotherapy and asthma from animal epithelia

Author	Allergen	Symptoms	Skin Tests	Challenge	
				Non-specific	Specific
Taylor	Cat				Improvement
Ohman	Cat	Improvement		NS	Improvement
Sundín	Cat/Dog	NS		C: Improvement	C: Improvement
Valovirta	Dog			D: NS	D: NS
Alvarez-Cuesta	Cat	Improvement	Improvement	NS	Improvement
Rohatgi	Cat/Dog			NS	C: NS D: Improvement
Van Metre	Cat			NS	Improvement
Bertelsen	Cat/Dog				Improvement
Lilja	Cat/Dog	NS		C: Improvement D: NS	C: Improvement D: Improvement

NS: Non-significant; C: Cat; D: Dog

We are going to carefully analyze the study performed by Alvarez-Cuesta et al.⁽³⁷⁾ as it was the first one to be published in which immunotherapy is performed with a biologically standardized allergenic extract and quantified with monoclonal antibodies. This is a randomized double blind study controlled with a placebo group in which 28 patients diagnosed of atopic bronchial asthma (cat epithelium), 14 of which were treated with immunotherapy (group A) and the remaining 14 with the placebo (group B), were selected. The immunotherapy efficacy was evaluated on the basis of clinical (reduction of symptoms and medication needs) and paraclinical (prick-test, conjunctival and bronchial challenge tests with cat epithelium extract and methacholine) parameters. The immunotherapy treatment was begun with a 0.004 µg dose of Fel d I and reached a final maintenance one of 13.2 µg.

The final results, that were statistically significant, demonstrated the efficacy of the immunotherapy.

1º Improvement of group A in relation to group B (placebo) of both the clinical manifestations presented and the need to use symptomatic medication.

2º Marked decrease in skin and conjunctival sensitivity in group A in regards to group B.

3º Intense improvement of the specific bronchial hyperreactivity against cat allergens in group A in regards to group B demonstrated by the specific bronchial challenge test.

No statistically significant changes were observed in the non-specific bronchial hyperreactivity between both

groups. It was also clear that a good maintenance dose for immunotherapy with biologically standardized cat extract whose major allergen (Fel d I) is quantified with monoclonal antibodies could be 13.2 µg of Fel d I/dose.

2º Pollens

Regarding immunotherapy efficacy in the treatment of atopic bronchial asthma (pollens), we wish to underline the importance of publications numbers 38 to 54 in our bibliography. Table II shows the principal conclusions of some of these studies.

We are going to briefly summarize the paper published by I. Dolz et al. in 1996. In order to evaluate the efficacy of the immunotherapeutic treatment, a double blind, randomized study controlled with a placebo group was performed. In this study, there was a three year follow-up of 30 patients diagnosed of bronchial asthma due to IgE mediated hypersensitivity to grass pollen. The patients were randomly distributed into two groups -- groups A and B, with a 2:1 ratio respectively, and were treated with specific immunotherapy and placebo as well as with the symptomatic medication required. To evaluate the treatment results, both clinical and paraclinical

Table II - Immunotherapy and asthma due to pollen

Author	Allergen	Symptoms	Skin Tests	Challenge	
				Non-specific	Specific
Reid	Grass pollen	Improvement			
Kuna	Grass pollen	Improvement			Improvement
Armentia	Grass pollen	Improvement	Improvement	Improvement	Improvement
Rak	Betulaceous	Improvement	Improvement	Improvement	
Van Bever	Grass pollen			NS	I.R.: NS
Creticos	Ambrosia	Improvement	Improvement	NS	Improvement
Dolz	Grass pollen	Improvement	Improvement		Improvement

I.R.: Initial Reaction; NS: Non-significant

Table III - Immunotherapy and asthma due to dust mites

Author	Allergen	Symptoms	Skin Tests	Challenge	
				Non-specific	Specific
Aas	Mites	Improvement			Improvement
D' Souza	Mites	Improvement			
Gaddie	Mites	NS			
Marqués	Mites	Improvement			
Newton	Mites	NS			Improvement I.R.
Warner	Mites	Improvement			Improvement L.R.
Pauli	Mites			NS	
Price	Mites	Improvement			
Bousquet	Mites			NS	Improvement I.R. Improvement L.R.
Mosbech	Mites	Improvement		NS	NS
Wahn	Mites				Improvement I.R.
Van Bever	Mites				Improvement I.R. Improvement L.R.
Van Bever	Mites	Improvement			Improvement I.R. Improvement L.R.
Haugaard	Mites	Improvement	Improvement	NS	Improvement I.R. Improvement L.R.

I.R.: Immediate reaction; L.R.: Late reaction; NS: Non-significant

parameters were used. The following results were obtained:

- 1º Progressive decrease of the clinical symptoms and the use of symptomatic medications during the first two years in group A. These patients were asymptomatic during the third year and did not need antiasthma medication.
- 2º In group A, the antigenic concentration necessary for the conjunctival challenge and bronchial challenge tests to be positive increased 250 BU/ml and 1000 BU/ml respectively after immunotherapy treatment was completed. In addition, a marked decrease in skin sensitivity to the grass pollens was observed.
- 3º No statistically significant changes in the serum values of total IgE or specific IgG and IgE were observed between both groups after Group A and B patients completed three years of immunotherapy treatment.

Two fundamental conclusions can be drawn from the results presented: 1º: Specific immunotherapy with biologically standardized allergenic extracts is an effective treatment for atopic bronchial asthma (pollens); 2º: Analytic parameters (total IgE, specific IgE and IgG) are not useful for immunotherapy follow-up but the cutaneous tests have a manifest suitability for the follow-up and evaluation of immunotherapy efficacy without having to periodically subject the patients to other specific challenge tests (conjunctival or bronchial challenge), that are much longer and bothersome.

3º House dust mites

In relation to the efficacy of immunotherapy performed with house dust mite allergenic extracts, we have selected bibliographic references 55 to 73. Table III presents the most significant results of some of these studies.

Let us study the paper by Haugaard et al.⁽⁷²⁾ published in 1993 in greater detail. In this paper, 74 asthmatic patients allergic to house dust mites were included in a double blind, randomized placebo controlled study whose objectives were to evaluate the therapeutic efficacy of immunotherapy and to determine what the optimum maintenance dose would be when adequately standardized extracts are used. These patients were randomly included in four different groups that we will call I, II, III, and IV. The first three groups received a maintenance dose of 0.7 µg, 7 µg and 21 µg respectively of Der p I, but group IV that acted as a control did not receive specific immunotherapy. Clinical and paraclinical parameters were recorded during the 24 months that the study lasted.

The efficacy of immunotherapeutic treatment becomes clear when the following is observed: 1º A marked decrease in both their symptoms and the need for medication to control them in patients treated with immunotherapy in comparison to those forming part of the placebo group (IV); 2º Decreased skin sensitivity together with an increase in the concentration of Der p I needed in the conjunctival challenge test to obtain a positive response in the three groups of patients who received immunotherapy

Table IV - Immunotherapy and asthma from fungi

Author	Allergen	Symptoms	Specific bronchial challenge
Malling	Cladosporium	Improvement	
Malling	Cladosporium		
Dreborg	Cladosporium	NS	Improvement
Horst	Alternaria	Improvement	Improvement

treatment compared to the placebo treated group; 3° An increased dose-dependent tolerance to Der p I in bronchial challenge in each one of the immunized groups (group I: two fold change; group II: 5-9 fold change; group III: 4-5 fold change) and no change in bronchial sensitivity in the control group.

The greater incidence of systemic reactions seen in those patients who received a maintenance dose of 21 µg Der p I per dose (7.1%) compared to those who received 7 µg (3.3%) and those treated with 0.7 µg (0.56%) together with the above mentioned results in the specific bronchial challenge test led to the conclusion that a dose of 7 µg Der p I should be recommended as the optimum maintenance dose.

4° Fungi

In relation to immunotherapy with fungus extracts, we have selected the papers included in references 74 to 80. Table IV gathers the most significant results.

We are going to carefully consider the paper by Horst et al.⁽⁸⁰⁾ in which 24 patients who were monosensitized to Alternaria and were included in a double blind randomized study and controlled with a placebo group were studied for one year to evaluate the efficacy of immunotherapeutic treatment with a biologically standardized extract. The group submitted to immunotherapy treatment (group A) and the group treated with a placebo (group B) were formed by 13 and 11 patients respectively.

Once the follow-up of the patients was completed, immunotherapy efficacy was clear on observing that, in relation to group B patients, those included in group A showed a statistically significant improvement in their appreciation of the intensity of the symptoms suffered and the need to use symptomatic medication. This subjective improvement was verified when a marked decrease in cutaneous reactivity and the need for a greater concentration of the extract to reach a positive nasal challenge test was seen in this same group of patients (treated with immunotherapy).

B - Meta-analysis

Having briefly reviewed the narrative bibliography that we consider to be of greatest interest, we should analyze the meta-analysis previously published by Abramson et al. with greater care before establishing our final conclusions. These authors exclusively selected those

papers that fulfilled a preestablished protocol: the fundamental point being studies designed in a double blind fashion, controlled with a placebo group. A total of 20 papers were selected for analysis (9 on mites, 5 on pollens, 5 on animal epithelia and 1 on fungi). The variables analyzed in each one of the studies chosen were: 1° Improvement of symptoms; 2° Decrease in medication usage; 3° Bronchial hyperreactivity; 4° Lung function and 5° Side effects.

The results of the evaluation of the variables mentioned are expressed by the odds ratios (OR), which mean how many patients improve with the treatment studied in regards to the control (probability of success due to the treatment received). If the treatment being studied does not benefit the patients more than the control, the OR would be equal to or similar to 1, and should have a value of >1 in order to consider that the efficacy of the established treatment is adequate. This efficacy is greater, the higher the OR value. Table V gathers the OR values obtained after analysis of the studies performed and its combined definitive values obtained from the joint analysis of all of them.

The final conclusion obtained is that immunotherapy is an effective treatment for bronchial asthma. In the group of patients who received immunotherapy treatment compared to the control group (placebo), the following was observed:

- * A three fold decrease in the intensity of the symptoms perceived.
- * A four fold decrease in the need for symptomatic treatment.
- * A six fold decrease in the specific bronchial hyperreactivity.

These conclusions are strongly supported by the assertion made in Abramson's paper that at least 33 studies with negative results, performed with the same scientific precision as those reviewed here, are needed to neutralize the positive conclusions obtained. Finally, we state that most of the studies chosen in this meta-analysis have not been performed with standardized antigens; it is logical to think that if these had been used, the results shown would be greater.

C - A very important aspect to consider is not only that of the already demonstrated efficacy of immunotherapy but also if **it is maintained in the long run**. We wish to

Table V - Abramson et al. ODDS RATIOS

	House dust mite	Other	Combined
PSE	2.7	4.8	3.2
SMS	4.2	-	4.2
BHR	13.7	5.5	6.8

PSE: Patient's self evaluation; SMS: Sympto-medication scores;
BHR: Bronchial hyperreactivity

make special mention of the paper by Des Roches et al. (Allergy 1996) in which 40 asthmatic subjects divided into two groups received immunotherapy with mite extract from house dust for a period ranging from 12 to 35 months for those included in group I and from 36 to 60 months for those in group II. Once the immunotherapy was discontinued, a follow-up of all the patients was performed for three years and in this way, the duration of the immunotherapy efficacy was evaluated. The results obtained were the following:

- * All the patients were asymptomatic for a period of time greater than one year, which can be explained because, as in the other investigations performed, all of the patients received treatment for a time interval that was not less than one year.
- * The duration of the immunotherapy efficacy after its suspension was directly proportional to the maintenance time of it.
- * The evolution following the skin tests in both the active treatment period as well as the later follow-up has an important predictive value about the length of the efficacy of the immunotherapy performed.

exact concentration of major allergens, has made it possible to solve this problem. It has thus been possible to use high optimum maintenance doses with a high safety index and when these doses are accompanied by adverse reactions, they are generally local and easily controlled with common treatments without requiring their administration to be interrupted.

In relation to immunotherapy safety, we emphasize the following papers:

- * M.J. Reid et al. who in 1993 published the results of a survey made among the members of the American Academy of Allergy and Immunology, gathering a total of 27 deaths associated to the use of immunotherapy. These deaths represented one per 2 million doses administered, 76% of them corresponding to patients with unstable asthma and 26% to subjects in treatment with betablockers; in both of these circumstances, the use of this treatment is contraindicated.
- * A. Tabar et al. (Allergy 1993), in a prospective study on 419 patients affected by asthma due to grass pollen and/or mites, who were administered a total of 9482 doses, found local reactions in 10.5% of the patients and systemic reactions in 4.8% of them. These reactions corresponded to 0.37% of the total doses administered and it was not necessary to discontinue treatment in any case.
- * E. Alvarez-Cuesta et al. in his study on cat dander extract standardized with monoclonal antibodies and in spite of reaching a high maintenance dose (13.2 µg of Fel d I), only observed the appearance of adverse reactions in 1.91% of the total doses administered, 1.5% corresponding to local reactions and 0.41% to systemic reactions. It was not necessary to discontinue treatment in any of the cases.

Table VI - Modification of the late responses by immunotherapy

Reference	Antigen	Population	Late response	Improvement of symptoms
Metzger, 1985	Alternaria	Adults	↓ Pulm. (50%)	Yes
Warner, 1987	Mites	Children	↓ Pulm. (50%)	Yes
Van Bever, 1989	Mites	Children	↓ Pulm. (60%)	?
Pienkowski, 1985	Ambrosia	Adults	↓ Cutaneous	Yes
Fling, 1989	Cedar	Adults	↓ Cutaneous	Yes
Varney, 1991	Phleum	Adults	↓ Cutan. (57%)	No

D/ Finally, the effect of the immunotherapy treatment on the late phase of the asthmatic reaction, a circumstance which corroborates the clinical improvement of the patient, is summarized in Table VI.

II - SAFETY OF THE IMMUNOTHERAPY

We want to begin by emphasizing that a fatal adverse reaction has never been described in original research manuscripts published since 1911.

The observation that the efficacy of immunotherapy was dose-dependent led many investigators to design very aggressive protocols with excessively high maintenance doses accompanied by a relatively high number of adverse reactions. The later development of biologically standardized allergenic extracts in which, thanks to the use of monoclonal antibodies, it was possible to know the

III - COST OF THE IMMUNOTHERAPY

Although some medical colleagues insist on the inconvenience of the cost of immunotherapy without counting on adequate bibliographical support, we believe that this section has much less importance than some have tried to emphasize. It must be assumed by both us and the patient that immunotherapy, together with allergenic avoidance, is the only etiological and preventive treatment that we can offer the allergy patient to stop the natural evolution of his disease. When speaking about specific immunotherapy, we must not forget that we are dealing with a treatment that should be individually adjusted to the needs of each patient, that is, we are speaking of a "**TAILOR MADE SUIT**" and not ready made clothes. Finally, when referring to immunotherapy costs, we must remember, as Abramson et al. have demonstrated in the meta-analysis analyzed, that thanks to immunotherapy, the use of symptomatic medications is reduced more than four times.

IV - ACTION MECHANISM OF IMMUNOTHERAPY

When, after allergenic stimulation, interaction of the allergen with the antigen-specific IgE molecules joined to Fc_εRI (high affinity) and Fc_εRII (low affinity) receptors of the mastocyte and macrophage surface respectively is produced, the series of events of phenomena characteristic of hypersensitivity type I reactions begins. These have an immediate phase followed by a late phase at 4-6 hours which, as we have already mentioned, is the most directly related to the severity of the disease in the long run. The T cell that is activated is a CD₄₊ cooperating cell (Th₂), which produces IL-4, IL-5 and GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) that predominately collaborates in the synthesis of IgE.

On the contrary, in the non-allergic subjects, the CD₄₊ (Th₁) cells, producing IL-2, IL-3, IFN-γ and GM-CSF predominate.

A point of immunotherapy to consider in the treatment of allergic diseases is its interference with the mechanisms responsible for the release of mediators. After immunotherapy treatment, both a decrease in the T lymphocytes infiltrates as well as in the pattern of lymphokines produced by them, with a greater synthesis of IFN-γ at the cost of a decrease in the IL-4 and IL-5 is observed in the cellular clones of the allergy patients. This means there is a predominance of the Th₁ cells over the Th₂ ones. The decrease in the number of the latter cells, favored by the immunotherapy whose principal final effect is the inversion of the Th₁/Th₂ ratio, would cause the reduction of the synthesis of IL-4 and thus of IgE, dependent on the former as well as a decrease of the activation of the mastocytes secondary to the action of the IL-3 (produced by the Th₂ lymphocytes).

Durham et al. reached the conclusion that the predominance of Th₁ lymphocytes can be related to the activity of the IL-12 fundamentally produced by the activated tissular macrophages. Furthermore, the IFN-γ produced by these cells (figure 1) would act both by inhibiting the IgE synthesis dependent on the IL-4 as well as by inducing the specific IgG₄ blocker antibodies, circumstances that jointly would favor the blockage of the late phase of the type I hypersensitivity reaction and thus modify and avoid the natural evolution of the disease toward the irreversible deterioration of the respiratory function of the patient.

V-PRACTICAL ASPECTS OF IMMUNOTHERAPY

Our condition as allergologists requires us to know the most important aspects of immunotherapy when it is used to treat allergic diseases. These are given in the following decalog:

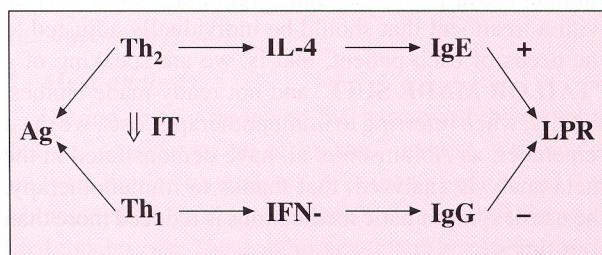
- 1° For immunotherapy to reach its maximum efficacy and safety, it should be **individually adapted** to the characteristics and needs of each patient. It should always be considered as a "tailor-made suit" and never as a "prêt à porter."
- 2° **Conditions for an efficient immunotherapy.** Maximum efficacy is reached by using adequate antigenic extracts administered at the optimum dose.
 - * An adequate antigenic extract is that which contains all the active allergens in their native form in the adequate proportion and with the optimal strength. The following should be expressed on the label: the total allergenic activity in biological units, the concentration of the major allergens in µg/ml and the expiration date.
 - * Optimum dose is that which is associated to the maximum safety and efficacy for treatment and should be adjusted for each specific extract and for each patient individually. It generally ranges from 6 to 12 µg/ml.

3° Allergenic extracts.

- * Aqueous. They are partially purified extracts because of the elimination of the low weight molecular non-allergenic substances. They are best used to apply rapid regimes and clusters. They have the inconvenience that the allergens rapidly degrade but they make it possible to reach the maintenance dose faster, a circumstance that can be important for the patient's life and they have the advantage that few subcutaneous nodules appear on the administration site.
- * Modified. They are widely accepted as they are considered safer than the previous ones. They are characterized by a **reduction in their allergenicity** (capacity to induce an IgE mediated reaction), and maintain their immunogenicity (capacity of activating the immune system). Their adequate standardization should include: 1° The standardization of the initial material used to elaborate the extract; and 2° The documentation of the modification process reproducibility.

The modifications can be:

- * Physical: Several substances are used as transporters (aluminum hydroxide, calcium phosphate, etc). They are the extracts called depot.



- + Chemical: Extracts modified with formaldehyde and alginate. They are called “polymerized.”
- * Mixed. They include the extracts modified with glutaraldehyde and tyrosine.

4º Indications of the immunotherapy.

Atopic subject with predominance of IgE mediated component:

- Not controlled with environmental measurements and sporadic medications that are well tolerated and of low risk.
- Progressive severity.
- Induced by mites and/or pollens.
- Induced by animal epithelium, but only under the following circumstances:
 - Frequent visits to places in which contact with the animal cannot be avoided.
 - Occupational disease.
 - Unknown exposure and/or crossed reactivity.
- Induced by fungi. We only use immunotherapy in those cases in which we have adequately standardized extracts.

5º Contraindications of immunotherapy.

* Absolute:

1st Malignant or associated immunopathological diseases.

2nd Contraindications of adrenalin. Immunotherapy should not be used in those patients in whom adrenalin (treatment of choice of the possible adverse reactions) could be dangerous or not very efficacious (hyperthyroidism, high blood pressure, treatment with betablockers, etc).

3rd Difficult correct administration (psychiatric patient and/or uncooperative one).

* Relatives:

1st Age under 5 years

2nd Pregnancy. Although no teratogenic effects of the immunotherapy have been observed at any time, this should not be initiated during pregnancy to avoid the risk of undesirable effects secondary to both possible adverse reactions as well as the treatment of them. If the immunotherapy, already in the maintenance phase, is well tolerated, there is no indication for it being discontinued. We will ALWAYS discontinue it in the face of any doubt of the patient.

3rd Patients over 50 years, since the IgE mediated component can have less importance in them, the benefit/risk ratio being less favorable. These

are frequently very advanced processes with irreversible deterioration of the lung function in which the immunotherapy would be ineffectual.

4th Severe atopic dermatitis. Immunotherapy can worsen the cutaneous outbreaks, a circumstance in which it should be immediately suspended.

6º Immunotherapy administration form.

* In relation to its chronology, we differentiate:

Perennial - Ideal form of administration since, in this way, the total dose received by the patient is greater and thus the clinical results better.

Pre-seasonal - It is used by some specialists, in certain circumstances.

* In relation to the administration, we differentiate: Conventional regime: During the initial phase, we administer growing doses at weekly intervals so that, once the optimum dose is reached, it can be repeatedly administered at intervals of 21-30 days.

Rapid regime. Shorten the duration of the initial phase by administering the immunotherapy several days a week, applying more than one injection per day. After reaching the optimum doses, the same will be done as in the previous regime. During the initial phase, aqueous extracts are used which, if they are properly standardized (expressing the exact amount of major allergens in µg/ml and with the adequate proportion between them), when the maintenance dose is reached, they can be directly substituted for depot allergenic extracts having the same characteristics.

Cluster regime. During the initial phase, although the immunotherapy is administered weekly, several doses are injected each day with intervals of 30 to 120' between them. We will act the same in the maintenance phase as in the previous regimes.

7º Duration of immunotherapy

How long immunotherapy should be prolonged is a question that has yet to find an adequate response in our days. Several clinical studies have demonstrated the prolonged duration of protection given by immunotherapy with Hymenoptera venom and inhalants (Des Roches et al 1996) once this has been discontinued after continuous administration of 3-5 years. Heeding the previous reflections and following the recommendations of the Immunotherapy Committee of the EAACI, we consider that the immunotherapeutic treatment should last for no less than three years at which time it can be discontinued if the patient remains:

* Symptom free for two years with negativization of the skin tests and specific IgE.

- * Symptom free for two years with a marked decrease in the skin tests and the sensitivity of the shock organ.

8º Suspension of the immunotherapy

Immunotherapy should be interrupted in the following suppositions:

- * Development of some contraindications already seen after the onset of treatment.
- * In patients who show no clear clinical improvement after one year of treatment, a new allergologic evaluation should be performed. This apparent therapeutic failure is generally related to: erroneous etiological diagnosis, that there is no indication for its use, that it is not acting properly on the environmental antigenic load, that new sensitizations have been produced and to excessive and/or premature therapeutic perspective by the patient.

9º Practical management of immunotherapy.

It should be prescribed, without exception, by an allergy specialist, should be administered by an experienced nurse and should always be done under the supervision of an attending physician (ideally, an allergologist). The parenteral immunotherapy is administered subcutaneously, using a one-time use syringe with a 26-27 mm needle, which should be applied on the external face of the arm at a mean distance between the shoulder and the elbow, alternating between both arms. The needle should form a 45° angle with the skin and its bevel directed upwards. The zone should not be massaged after application.

Prior to its administration, the following should be done:

- * Evaluate the clinical condition of the patient to avoid administration in those situations in which it is not advisable.
- * Question the patient about the tolerance of the last dose administered, thus being able to control the presentation of a possible adverse reaction and adjust the new dose to be administered. Chart I shows the principal orientations of the Immunotherapy Committee of the EAACI in relation to the modifications of the dose.
- * Delay the injection several days when there is: respiratory infection in the last week, maximal expiratory flow 20% inferior to the common basal values, recent unstable asthma and/or recently exacerbated atopic dermatitis and present treatment, presumably short, with betablockers.

Once the dose is administered, the patient should remain for at least 30' in the health center and should be evaluated by a physician before leaving it. It should be recommended that no intense physical exercise should be performed or warm baths, saunas taken, etc. for several hours after the administration of the extract.

Chart 1: Recommendations of the EAACI on modifications of the dose

<u>The last dose administrated is maintained if:</u>	<u>The doses to be administered is reduced if:</u>
* <u>Immediate local reaction</u>	* <u>Systemic Reactions</u>
Adults: >5cm diameter	* Co-seasonal treatment coinciding with high environmental antigenic load
Under 12 years: >3cm diameter	* When the administration of a bottle from a different batch than the previous one is initiated during the maintenance phase
* Late local reaction >8cm in diameter or less if it is very bothersome	* Excessive time interval from the last dose.
* Excessive time interval from the last dose.	

10º Follow-up of the immunotherapy

At least once a year and in the same period in which the first preimmunotherapeutic evaluation was performed, the patient should be seen by the same specialists who initially prescribed it. For greater information on this subject, refer to reference number 8.

VI - CONCLUSIONS

1º Because of the development of standardized allergenic extracts in which both the strength as well as the concentration and proportion of its major allergens (thanks to the application of monoclonal antibodies in the field of immunotherapy) are well known, we can reach definite diagnostic and therapeutic achievements which make it possible for the clinical allergologist to convert the "art" of allergy into an exact medical practice.

2º The results of all the studies analyzed and predominantly of the meta-analysis performed by Abramson et al. make it possible to solidly support and defend the importance of immunotherapy as a cornerstone of the extrinsic bronchial asthma treatment whenever the causal allergen is identified and there is an allergenic extract that is adequately standardized for the treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS:

We thank Barbara Shapiro for her help in the translation of this paper.

REFERENCES

- I General:
- 1º Ohman, J.L. Jr: "Allergen immunotherapy in asthma: Evidence of efficacy". *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, 84: 133-40.

- 2º Bousquet, J./ Heffaqui, A./ Michel, F.B.:** "Specific immunotherapy in asthma". *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990, 86: 292-305.
- 3º Ohman, J.L. Jr:** "Clinical and immunologic responses to immunotherapy. Allergen Immunotherapy". In: **R.F. Lockey, C. Bukantz**, eds. *Chapter 11: 209-32*, 1991.
- 4º Bush, R.K./ Ritter, M.W.:** "Allergen immunotherapy for the patient with allergic rhinitis". *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 1992, 12 (1): 107-24.
- 5º Dykewicz, M.S.:** "Allergen immunotherapy for the patient with asthma". *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 1992, 12 (1): 125-44.
- 6º Creticos, P.S.:** "Immunotherapy with allergens". *JAMA*, 1992; Primer on Allergic and Immunologic Diseases, 268 (20): 2834-9.
- 7º Platt Mills:** "Allergen-specific treatment for Asthma: III state of the art". *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148: 553-5.
- 8º Malling, H.J./ Weeke, B.:** "Immunotherapy position paper". *Allergy*, 1993, 48 supl. 14: 1-48.
- 9º Position paper on Allergen Immunotherapy.** *Clinical and Experimental Allergy*, 1993, 23 supl. 3.
- 10º Alvarez-Cuesta E./ Beristain Urquiza, A.:** "Inmunoterapia: Actualización". In: Saned ediciones. Alergología, libro del año. Madrid Saned S.A. 1993: 151-87.
- 11º Immunotherapy.** A practical guide to current procedures. Manual sponsored by American Academy of Allergy & Immunology. Eds: *Peter S. Creticos, MD*. 1994.
- 12º Alvarez-Cuesta, E./ Beristain Urquiza, A.:** "Inmunoterapia y desensibilización". In: *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica, Tomo II (Inmunopatología General)*, SEAIC (Eds), Luzan SA de ediciones, Madrid 1995, 516-57.
- ## II Mechanisms.
- 13º Rocklin, R.E./ Sheffer, A.L./ Greineder, D.K./ Melmon, K.L.:** "Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization". *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302: 1213-19.
- 14º Creticos, P.S./ VanMetre, T.S./ Mardiney, M.R./ Rosenberg, G.L./ Norman P.S./ Adkinson, N.F. Jr:** "Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy". *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984, 73: 94-104.
- 15º Creticos, P.S./ Adkinson, N.F. Jr/ Kagey-Sobotka, A. et al:** "Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients: Effect of immunotherapy". *J. Clin. Invest.*, 1985, 76: 2247-53.
- 16º Kuna, P./ Alam, R./ Kuznminskaya, B. et al:** "The effect of preseasonal immunotherapy on the production of histamine releasing factor (HRF) by mononuclear cells from patients with seasonal asthma: Results of a double-blind, placebo-controlled randomized study". *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, 83: 816.
- 17º Creticos, P.S./ Marsh, D.G./ Proud, D. et al:** "Responses to ragweed pollen nasal challenge before and after immunotherapy". *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, 84: 197-205.
- 18º Iliopoulos, O./ Proud, D./ Adkinson, N.F. Jr et al:** "Effects of immunotherapy on the early, late and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87: 855-66.
- 19º Furin, M.J./ Norman, P.S./ Creticos, P.S./ Naclerio, R.M.:** "Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil migration into the nasal cavity". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88: 27-32.
- 20º Brunet, C./ Bedard, P.M./ Lavoie, A./ Jobin, M./ Hebert, J.:** "Allergic rhinitis to ragweed pollen. I. Reassessment of the effects of immunotherapy on cellular and humoral responses". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89: 76-86.
- 21º Majchel, A.M./ Proud, D./ Freidhoff, L./ Creticos, P.S./ Norman, P.S./ Naclerio, R.M.:** "The nasal response to histamine challenge: Effect of the pollen season and immunotherapy". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90: 85-91.
- 22º Creticos, P.S.:** "Immunologic changes associated with immunotherapy. Immunotherapy of IgE-mediated disorders". *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 1992, 12 (1): 13-37.
- 23º Varney, V.A./ Hamid, Q.A./ Gaga, M. et al:** "Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced-late-phase cutaneous responses". *J. Clin. Invest.*, 1993, 92: 644-51.
- 24º VanBever, H.P./ Bridts, C.H./ Moens, M.M. et al:** "Lymphocyte transformation test with house dust mite (Dermatophagoides pteronyssinus) in normal children, asthmatic children, and asthmatic children receiving hyposensitization". *Clinical and Experimental Allergy*, 1993, 23: 661-8.
- 25º Honey, G.F./ O'hehir, R.E./ Wraith, D.C./ Thomas, W.R./ Lamb, Jr:** "Inhibition of T cell and antibody responses by inhalation of the dominant t cell epitope in naive and sensitized mice". *J. Exp. med.*, 1993, 178: 1783-8.
- 26º Durham S.R./ Varney, V.A./ Sun Ying et al:** "Effect of grass pollen immunotherapy on cell infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late nasal responses. Abstract 406". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93 (1,2): 230.
- ## III Animal-induced asthma.
- 27º Taylor, W.W./ Ohman, J.L., Jr/Lowell, F.C.:** "Immunotherapy in cat-induced asthma: Double blind trial with evaluation of bronchial responses to cat allergen and histamine". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1978, 61: 283-7.
- 28º Valovirta, E./ Koivikko, A./ Vano, T. et al:** "Immunotherapy in allergic to dog: A double-blind clinical study". *Ann. Allergy*, 1984, 53: 85-8.
- 29º Ohman, J.L./ Findlay, S.R./ Leitermann, S.B.:** "Immunotherapy in cat induced asthma. Double-blind trial with evaluation in vivo in vitro responses". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74: 230.
- 30º Sundin, B./ Lilja, G./ Graff-Lonnevig, V. et al:** "I clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma". *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986, 77: 478-87.
- 31º Hedling, G./ Graff-Lonnevig, V./ Heilborn, H. et al:** "Immunotherapy with cat and dog dander extracts. II. In vivo and in vitro immunologic responses observed in 1 year double-blind placebo study". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77: 488-96.
- 32º Lowenstein, H./ Graff-Lonnevig, V./ Hedling, G. et al:** "III. Allergen-specific immunoglobulin responses in 1 year double-blind placebo study". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77: 497-505.
- 33º VanMetre, T.E. Jr/ Marsh D.G./ Adkinson, N.F. Jr:** "Immunotherapy for cat asthma". *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988, 82: 1055-68.
- 34º Lilja, G./ Sundin, B./ Graff-Lonnevig, V. et al:** "Immunotherapy with cat and dog dander extracts IV. Effects of 2 years of treatment". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83: 37-44.
- 35º Bertelsen, A./ Andersen, J.B./ Christensen, J. et al:** "Immunotherapy with cat and dog extracts in children". *Allergy*, 1989, 44: 330.
- 36º Hedling, G./ Graff-Lonnevig, V./ Heilborn, H. et al:** "Immunotherapy with cat and dog dander extracts: Effects of 3 year of treatment". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87: 955-64.
- 37º Alvarez-Cuesta, E./ Cuesta, J./ Puyana, J./ Cuesta, C./ Blanco, A.:** "Monoclonal antibody standardized cat extract

immunotherapy. Risk-benefit effects from a double-blind placebo study". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93: 556-66.

IV Pollen-induced asthma.

- 38º Frankland, A.W./ Augustin, R.: "Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: A controlled trial comparing crude grass-pollen extract with the isolated main protein component". *Lancet*, 1954, I: 1055-57.
- 39º Johnstone, D.E.: "Study of the role of antigen dosage in the treatment of pollinosis and pollen asthma". *Am. J. Dis. Child.*, 1957, 94: 1.
- 40º Citron, M./ Frankland, A.W./ Sinclair, J.D.: "Inhalation tests of bronchial hypersensitivity in pollen asthma". *Thorax*, 1958, 13: 229.
- 41º McAllen, M.K./ Heaf P.J./ McInroy P.: "Depot grass-pollen injections in asthma: Effects of repeated treatment on clinical response measured bronchial sensitivity". *Brit. Med. J.*, 1967, 1: 22-5.
- 42º Johnstone, D.E./ Dutton, A.: "The evaluation of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children – a 14 years study –". *Pediatrics*, 1968, 42: 793-802.
- 43º Bruce, C.A./ Norman, P.S./ Rosenthal, R.R. et al: "The role of ragweed pollen in autumnal asthma". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1977, 59: 449-59.
- 44º Hill, D.J./ Hosking, C.S./ Shelton M.J. et al: "Failure of hyposensitization in treatment of children with grass-pollen asthma". *Br. Med J.*, 1982, 284: 306.
- 45º Ortolani, C./ Pastorell, E./ Moss R.B. et al: "Grass-pollen immunotherapy: a single-year double-blind placebo-controlled study in patients with grass pollen-induced asthma and rhinitis". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73: 283-90.
- 46º Reid, M.J./ Moss, R.B./ Hsu Y-P et al: "Seasonal asthma in northern California: Allergic causes and efficacy of immunotherapy". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78: 590-600.
- 47º Bousquet J./ Heijaoui A./ Skassa-Brociek W. et al: "Double-blind placebo controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. Rush immunotherapy with allergoids and standardized orchard-grass pollen". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80: 591-8.
- 48º VanBever, H.P./ Bosmans, J./ De Clerck, L.S./ Stevens, W.J.: "Modification of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (D-pteronyssinus) or grass pollen". *Allergy*, 1988, 43: 378.
- 49º Rak, S./ Lowhagen, O./ Venge, P.: "The effect of immunotherapy in bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen allergic patients". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82: 470.
- 50º Armentia, A./ Blanco, A./ Alvarez-Cuesta, E. et al: "Rush immunotherapy with standardized Bermuda grass pollen extract". *Ann. Allergy*, 1989, 63: 127.
- 51º Subcenter investigators of the NIAID study: "The NIAID cooperative study of the role of immunotherapy in seasonal ragweed-induced asthma". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91: 226 (343).
- 52º Subcenter Investigators of the NIAID study: "The NIAID cooperative study of role of immunotherapy in seasonal ragweed-induced asthma: 3rd year clinical endpoints: cost, effectiveness". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91: 227 (344).
- 53º Creticos, P.: "Immunotherapy of allergic rhinitis and asthma". *Allergy*, 1993, 48: 60-65.
- 54º Dolz, I./ Martinez Cocera, C./ Bartolomé J.M./ Cimarra, M.A.: "Double-blind placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3 years period with initial rush immunotherapy". *Allergy*, 1996, 51: 489-500.
- 55º Bruun, E.: "Control examination of the specificity of specific desensitization in asthma". *Acta Allergol.* 1949, 2: 122.
- 56º Forgacs, P./ Swam, A.D.: "Treatment of house dust allergy. A report from the Research Committee of British Tuberculosis Association". *Brit. Med. J.*, 1968, 3: 774-7.
- 57º Smith, A.P.: "Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus antigen: Trial in asthma induced by house dust". *Brit. Med. J.*, 1971, 4: 204-6.
- 58º Aas, K.: "Hyposensitization in house dust allergy asthma". *Acta Paediat. Scand.*, 1971, 60: 264.
- 59º D'Souza, M.E./ Pepys, J./ Wells, I.D. et al: "Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus in house dust allergy: a controlled study of clinical immunological effects". *Clin. Allergy*, 1973, 3: 171-93.
- 60º Gaddie, J./ Skinner, C./ Palmer, K.N.: "Hyposensitization with house dust mite vaccine in bronchial asthma". *Brit. Med. J.*, 1976, 2: 561-2.
- 61º Warner, J.D./ Price, J.F./ Soothill, J.F. et al: "Controlled trial of hyposensitization to Dermatophagoides pteronyssinus in children with asthma". *Lancet*, 1978, 2: 912.
- 62º Marqués, R.A./ Avila, R.: "Results of a clinical trial with D. Pteronyssinus tyrosine adsorbed vaccine". *Allergol. Immunopatol.*, 1978, 6: 231-5.
- 63º Newton, D.A./ Maberly, D.J./ Wilson, R.: "House dust mite hyposensitization". *Br. J. Dis. Chest.*, 1978, 72: 21-8.
- 64º Price, J.F./ Warner, J.O./ Hey, E.N. et al: "A controlled trial of hyposensitization with tyrosine-adsorbed dermatophagoides pteronyssinus antigen in childhood asthma: in vivo aspects". *Clin. Allergy*, 1984, 14: 209-19.
- 65º Pauli, G./ Bessot, J./ Bigot, H. et al: "Clinical and immunological evaluation of tyrosine adsorbed D. Pteronyssinus extract: A double-blind placebo-controlled trial". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74: 524-35.
- 66º Bousquet, J./ Calvayrac, P./ Guerin, B. et al: "Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. I. In vivo in vitro parameters after a short course of treatment". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76: 734-44.
- 67º Mosbech, H./ Dreborg, S./ Pälman, I. et al: "Modifications of house dust mite allergens by monoethoxyethylene glycol. Allergenicity measured by in vitro methods". *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1988, 85: 145-9.
- 68º Wahn, U./ Schweter, C./ Lind, P./ Lowenstein, H.: "Prospective study on immunologic changes induced by two different D. pteronyssinus extract prepared from whole mite culture and mite bodies". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82: 360-70.
- 69º Bousquet, J./ Masch, H./ Martiniti, B./ Heijaoui, A./ Waaihl, R./ Michel, F.B.: "Double-blind placebo controlled immunotherapy with grass-pollen allergoids: II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82: 439.
- 70º Bousquet, J./ Heijaoui, H./ Clauzel A-M. et al: "Specific immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. II. Prediction of efficacy immunotherapy". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82: 971-7.
- 71º VanBever, H.P./ Stevens, W.J.: "Suppression of late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergy to house dust mite (D. pteronyssinus)". *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19: 399-404.

- 72º VanBever, H.P./ Stevens, W.J.: "Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86: 141-6.
- 73º Haugaard, L./ Dahl, R./ Jacobsen, L.: "A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: Clinical efficacy and side effects". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91: 709-22.

VI Mould-induced asthma.

- 74º Dreborg, S./ Agrell, B./ Foucard, T. et al: "A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children using a purified and standardized Cladosporium herbarium preparation, I. Clinical results". *Allergy*, 1986, 41: 131-40.
- 75º Karlson, R./ Agrell, B./ Dreborg, S. et al: "A double-blind multicenter immunotherapy trial in children using a purified and standardized Cladosporium herbarium preparation. II. In vitro results". *Allergy*, 1986, 41: 141-50.
- 76º Malling, H.J.: "Diagnosis and immunotherapy of Mould Allergy. IV. Relation between asthma symptoms, spore counts and diagnostic test". *Allergy*, 1986, 41: 342-50.
- 77º Malling, H.J./ Dreborg, S./ Weeke, B.: "Diagnosis and immunotherapy of Mould Allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with Cladosporium herbarium". *Allergy*, 1986, 41: 507-19.
- 78º Malling, H.J./ Dreborg, S./ Weeke, B.: "Diagnosis and immunotherapy of Mould Allergy. IV. IgE mediated parameters during a one year placebo-controlled study of immunotherapy with cladosporium". *Allergy*, 1987, 42 (2): 305-14.
- 79º Malling, H.J./ Djurup, R.: "Diagnosis and immunotherapy of Mould Allergy. VII. IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with Cladosporium. *Allergy*, 1988, 43: 60-70.
- 80º Horst M./ Hejjaoui, A./ Horst, V./ Michel, F.B./ Bousquet, J.: "Double-blind, placebo controlled rush immunotherapy with a standardized Alternaria extract". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 85: 460-72.

VII Meta-analysis.

- 81º Abramson, M.J./ Puy, R.M./ Weiner, J.M.: "Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 151: 969-74.

VIII Safety.

- 82º Reid, M.J./ Lockey, R.F./ Turkeltaub, P./ Palts-Mills, A.E.: "Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-89". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92: 6-15.
- 83º Tabar, A.I./ García, B.E./ Rodriguez, A./ Olaguibel, J.M./ Muro, M.D./ Quirce, S.: "A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts". *Allergy*, 1993, 48: 450-3.

IX Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation.

- 84º Grammer, L.C./ Shaughnessy, M.A./ Suszko, I.M./ Shaughnessy, J.J./ Patterson, R.: "Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73: 484-9.
- 85º Mosbech, H./ Osterballe, O.: "Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis". *Allergy*, 1988, 43: 523-9.
- 86º Bousquet, J./ Knani, J./ Velasquez, G./ Menardo, J.L./ Guilloux L./ Michael, F.B.: "Evolution of sensitivity to Hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years". *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84: 944-50.
- 87º Des Roches, A./ Paradis, L./ Knani, J. et al: "Immunotherapy with standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation". *Allergy*, 1996, 51: 430-3.

Correspondence Address:

Dr. E. Alvarez-Cuesta
Claudio Coello 76
28001 Madrid - Spain

Internamento por Pneumonite de Hipersensibilidade

Casuística do Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente

* GRAÇA PIRES, ** FERNANDA OLIVEIRA, *** MARIA JOÃO MARQUES GOMES

RESUMO

Os autores efectuaram uma revisão dos processos dos doentes internados com o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade num período de 10 anos, avaliando dados clínicos, epidemiológicos, gasométricos, radiológicos e funcionais respiratórios. Dos resultados salienta-se: predominio do sexo feminino e elevado grupo etário, exposição a aves na totalidade dos doentes, fibrose na biópsia pulmonar em 7 indivíduos e evolução desfavorável em 8 doentes. Discutiram-se as dificuldades diagnósticas, a importância da exposição a um agente potencialmente sensibilizante, o interesse das precipitininas e o papel do afastamento da fonte alergénica.

PALAVRAS CHAVE: Pneumonites de Hipersensibilidade, revisão casuística, diagnóstico, precipitininas.

SUMMARY

HOSPITAL ADMISSION MOTIVATED BY HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS. A CASUISTIC STUDY OF PULMONARY DEPARTMENT OF PULIDO VALENTE HOSPITAL.

The authors performed a review of hospitalized patients with the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis for the last 10 years, appreciating clinical, epidemiological, gasometric, radiological and functional respiratory data. The most important results were:

preponderance of feminine sex and high aged, birds exposure in all the patients, pulmonary fibrosis in biopsy in 7 patients and unfavorable evolution in 8 patients. The authors discuss the difficulty of diagnosis, the importance of the exposure to a potentially sensitized agent, the interest of the precipitins and the role of removing the allergen factor.

KEY WORDS: Hypersensitivity pneumonitis, casuistic, diagnosis, precipitins.

INTRODUÇÃO

A Pneumonite de Hipersensibilidade é uma doença inflamatória do parênquima pulmonar que envolve a parede alveolar e as pequenas vias aéreas e, que está relacionada com a inalação repetida de várias poeiras orgânicas e outros agentes, por um indivíduo susceptível.^{1,2} Apresenta-se na forma clínica aguda, sub-aguda ou crónica, dependendo da natureza e do tamanho da substância inalada, da quantidade, duração e intensidade da exposição, bem como da susceptibilidade e reactividade imunológica individual.³

O quadro clínico mais frequente é o pulmão do criador de aves, relacionado com a exposição a pombos, galinhas, patos, canários, periquitos e outras aves. Os grupos profissionais de maior risco são os criadores de aves, incluindo os columbófilos, em que a exposição é, de uma maneira geral, permanente e intensa. Estudos efectuados em Portugal, mostraram prevalências de pneumonite de hipersensibilidade, em criadores de pombos, variáveis de 2 a 5%.^{4,5,6}

A suberose, relacionada com a exposição ocupacional ao *penicillium frequentans* - fungo que coloniza a cortiça manufaturada - surge com alguma frequência em Portugal, associada à indústria da cortiça. Existem poucos estudos epidemiológicos sobre esta patologia, não estan-

Hospital de Pulido Valente - Serviço de Pneumologia 4

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

** Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente

*** Directora do Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente

do a sua incidência bem definida. Apontam-se valores de 15 a 19% de indivíduos com suberose em fábricas de manufactura de cortiça, sendo muitos casos formas sub-clínicas.^{7,8,9}

O pulmão do fazendeiro, causado pela inalação de *actinomycetes termofílicos*, presente no feno armazenado em celeiros, não é frequente no nosso país, devido às condições de temperatura e humidade existentes. Pouco frequentes também, são os quadros relacionados com os sistemas de aquecimento e humidificação, bem como os relacionados com fármacos.

O diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade deve ser considerado em doentes com história de exposição a proteínas orgânicas, que se apresentam com dispneia de esforço, tosse não produtiva e cianose, associados ou não com febre e outros sintomas sistémicos e com padrão radiológico sugestivo - infiltrado reticulo-nodular. Esta patologia associa-se tipicamente a um padrão restritivo nas provas funcionais respiratórias, sendo a capacidade de difusão do monóxido de carbono o parâmetro fisiológico mais frequente e gravemente atingido, em todas as formas clínicas da doença. A hipoxémia, com ou sem hipocapnia, está presente, principalmente nas formas agudas; surge normalmente em repouso, sendo agravada pelo exercício. A demonstração de anticorpos precipitantes contra os alergenos responsáveis (precipitininas), não implica necessariamente a existência de um quadro clínico de pneumonite de hipersensibilidade, mas apenas a exposição a esse antigénio.^{1,10} As precipitininas podem ser positivas em 40 a 50 % dos criadores de aves, enquanto que apenas 3 a 15% dos indivíduos expostos desenvolvem doença.^{1,2,10,11} Na indústria da cortiça, a positividade varia entre 16 e 32% do trabalhadores expostos.^{8,12} Por outro lado, os anticorpos precipitantes podem desaparecer com o afastamento, dificultando a identificação de formas crónicas e avançadas; resultados falsos negativos podem estar relacionados com a escolha inadequada dos alergenos ou com a utilização de métodos pouco sensíveis e mal estandardizados para a identificação dos anticorpos.^{1,12,13,14,15,16} O lavado bronco-alveolar (LBA), embora também não seja específico, é outro exame que pode contribuir para o diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares intersticiais, nomeadamente a sarcoidose e a fibrose pulmonar idiopática. Tipicamente, na pneumonite de hipersensibilidade encontramos linfocitose, com um predomínio de células T supressoras (CD₈) e diminuição da relação CD₄/CD₈; a sarcoidose está associada a um aumento das células T CD₄, com aumento da referida relação, e a fibrose pulmonar a um predomínio de neutrófilos no LBA.¹⁷ Uma taxa elevada de linfócitos "natural killer" (NK), ajuda a diferenciar uma pneumonite aguda, dum a linfocitose alveolar residual

ou assintomática, uma vez que a linfocitose pode persistir em doentes assintomáticos após o afastamento, podendo ainda surgir em indivíduos expostos completamente assintomáticos.^{18,19,20}

A biópsia pulmonar, transbrônquica ou cirúrgica, revela um infiltrado intersticial constituído predominantemente por linfócitos e plasmócitos, mas também por macrófagos; podem surgir granulomas não caseificados e fibrose intersticial, em grau variável, consoante o estadio clínico da doença.

Nenhum dos exames referidos anteriormente é específico da pneumonite de hipersensibilidade, pelo que o diagnóstico desta patologia se baseia em elementos de natureza clínica, radiológica e funcional respiratória, suportados pela presença de precipitininas positivas para o agente envolvido. A melhoria do quadro após o afastamento, apoia fortemente o diagnóstico (quadro 1).^{1,16,21}

Quadro 1 - Critérios de diagnóstico das pneumonites de hipersensibilidade

- * História de exposição a um antigénio conhecido
- * Quadro clínico sugestivo
- * Melhoria do quadro após o afastamento do agente
- * Infiltrado pulmonar fino e difuso
- * Padrão restritivo nas provas funcionais respiratórias, com diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono
- * Presença de precipitininas contra o agente responsável
- * Infiltrado pulmonar linfocitário, com ou sem granulomas não caseificados, com ou sem fibrose
- * Aumento das células no LBA, com predomínio de linfócitos

O tratamento consiste fundamentalmente na evicção do antigénio envolvido, o que nem sempre é fácil, principalmente quando envolve a actividade profissional do indivíduo, ou altera completamente o seu modo de vida. O uso de máscaras, a utilização de sistemas de filtração do ar e a alteração dos sistemas de aquecimento e arrefecimento, são algumas medidas que poderão diminuir a intensidade da exposição.^{2,3} A corticoterapia sistémica permite obter uma melhoria clínica e funcional mais rápida e evitar a progressão para a fibrose, não parecendo no entanto haver benefício no prognóstico a longo prazo.^{21,22,23,24}

OBJECTIVO

Pretendeu-se com este estudo, caracterizar os doentes internados com o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade, no Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente, durante um período de 10 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuada uma revisão dos processos dos doentes internados no Serviço desde 1986 a 1996 (10 anos), com o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade. Durante este período foram internados 15 doentes com este diagnóstico.

Avaliaram-se os seguintes parâmetros: idade, sexo, hábitos tabágicos, exposição a agentes sensibilizadores, manifestações clínicas, padrão radiológico, alterações gasométricas e funcionais respiratórias, presença de precipitininas, características do lavado bronco-alveolar (LBA) e da biópsia pulmonar, bem como terapêuticas efectuadas e evolução com a terapêutica e com o afastamento do agente responsável.

RESULTADOS

Os doentes internados eram predominantemente do sexo feminino, sendo a relação entre os dois sexos de 4 para 1. A idade mínima foi de 15 anos e a máxima de 71 anos, com uma média de 49 anos. Os doentes do sexo feminino apresentavam uma média de idades mais elevada do que os do sexo masculino: 49 e 17 anos respectivamente.

Apenas um doente era fumador e, a totalidade deles referia exposição a aves (fig. 1).

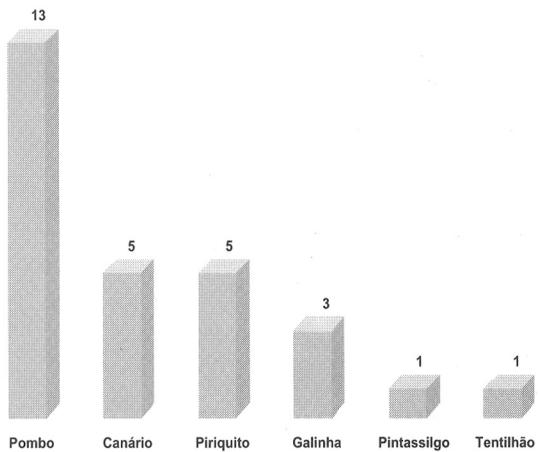


Figura 1 - Exposição a aves em 100% dos doentes

O tempo de evolução dos sintomas variou desde 1 mês a 3 anos, apresentando todos os doentes sintomas respiratórios agudos na altura do internamento e 10 deles sintomas sistémicos.

Na data do internamento 12 doentes apresentavam hipoxemia (4 com hipocápnia e 8 com normocápnia) e a

radiografia do tórax mostrava um infiltrado intersticial na sua totalidade. A tomografia axial computorizada torácica efectuada revelou padrão em vidro despolido em 4 doentes, lesões sugestivas de fibrose pulmonar em 4 e adenopatias hilares em 2.

Funcionalmente, 10 doentes efectuaram pletismografia corporal, dos quais 8 apresentavam padrão restritivo e 1, padrão misto. A capacidade de difusão de monóxido de carbono, efectuada em 7 indivíduos, encontrava-se diminuída na sua totalidade.

A biópsia pulmonar foi efectuada em 12 doentes; permitiu excluir outras patologias e mostrou fibrose pulmonar em 7 doentes. No LBA efectuado em 9 doentes encontrou-se linfocitose em 7, padrão celular habitual mas com um predomínio de linfócitos CD₈ em 1 e eosinofilia também num doente. A relação CD₄/CD₈ foi efectuada apenas em 3 doentes, encontrando-se diminuída em 2 deles.

As precipitininas aviárias foram positivas em 10 doentes, na sua maioria para pombo, 4 doentes apresentavam precipitininas negativas e é desconhecido o resultado deste exame num doente (fig. 2).

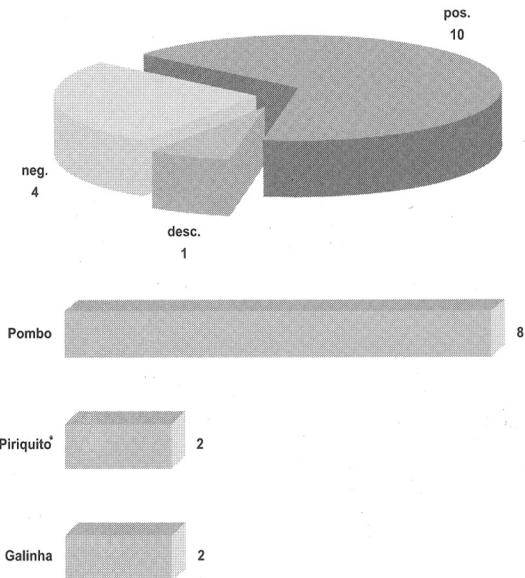


Figura 2 - Precipitininas positivas em 10 doentes, sendo o pombo a principal ave envolvida

A quase totalidade dos doentes efectuou terapêutica com corticóides sistémicos na fase aguda da doença, numa dose que variou entre 40 e 60 mg de prednisolona e por um período de tempo variável com a evolução.

Relativamente à evolução a longo prazo verificou-se que 5 doentes melhoraram na altura do internamento, permanecendo assintomáticos e sem alterações

Quadro II

Doente	Idade	Sexo	Exposição	Duração dos sintomas	Sintomas sistêmicos	Precipitinas	Padrão radiológico	Gasometria	Função respiratória	Difusão	Biópsia pulmonar	LB _A	Infecções/CD4/CD8	Terapêutica com corticoides	Tempo de evolução	Evolução clínica	radiológica	Evolução gasométrica	funcional
1	42	F	pombo	3 meses	sim	pombo	infiltrado intersticial	N	N	restrição	↓	inconclusiva	não fez	6 meses	10 anos	↑	=	N	=
2	30	F	pombo	2 meses	sim	pombo	infiltrado intersticial	↓	N	restrição	↓	inflamação inespecífica	50%	2 anos	3 anos	↑	=	N	N
3	19	M	pombo	2 meses	sim	-	infiltrado intersticial	não fez	normal	não fez	fibrose	80%	1 mês	2 meses	N	N	não fez	N	
4	54	F	píquido	6 meses	sim	píquido	infiltrado intersticial	↓	↓	não fez	fibrose	38%	2 meses	2 anos	IR (OLD) > faleceu	↑	não fez	N	
5	44	F	pombo	3 anos	não	pombo	infiltrado intersticial	↓	↓	restrição	↓	fibrose	21%	6 meses	6 meses	↑	=	N	↑
6	27	F	píquido, canário, galinha	2 anos	sim	galinha	infiltrado intersticial fibrose	N	N	restrição	↓	normal	70%	2	1 ano	9 anos	↑	não fez	não fez
7	62	F	pombo, píquido galinha	1 ano	sim	pombo, píquido galinha	infiltrado intersticial	↓	N	restrição	↓	inflamação inespecífica fibrose	não fez	8 anos	8 anos	=	=	IRP (OLD)	=
8	60	F	pombo	?	?	?	infiltrado intersticial vidro despolido	↓	N	restrição	?	?	?	?	8 anos	=	=	=	=
9	71	F	pombo, píquido galinha	1 ano	não	pombo	infiltrado	↓	↓	não fez	fibrose	não fez	3 anos	3 anos	=	=	IRP (OLD)	=	não fez
10	23	F	pombo	1 ano	não	-	infiltrado intersticial adenopatias hilares	↓	N	restrição	↓	inflamação inespecífica	68%	9 meses	6 anos	N	N	N	N
11	61	F	pombo	1 mês	sim	pombo	infiltrado intersticial vidro despolido	↓	N	não fez	não fez	não fez	1 mês	↑	=	não fez	não fez	não fez	
12	63	F	pombo	?	não	pombo	infiltrado intersticial fibrose	↓	N	não fez	fibrose	não fez	?	7 anos	IR (OLD) > faleceu	N	N	N	
13	49	F	pombo	1 mês	sim	pombo	infiltrado intersticial vidro despolido	↓	N	restrição	↓	inconclusiva	62%	0.2	3 ciclos	9 meses	várias agudizações > 3 internamentos	N	N
14	15	M	pombo, pintassugo tentilhão, canário	2 meses	sim	-	infiltrado intersticial adenopatias hilares	↓	↓	misto	não fez infiltrado linfoplasmocitário	3%	0.2	2 meses	4 meses	N	N	N	N
15	16	M	pombo, píquido, canário	1 ano	sim	-	infiltrado intersticial vidro despolido	↓	N	restrição	não fez infiltrado linfoplasmocitário fibrose	não conclusivo	não fez	4 meses	N	N	N	não fez	

(N) normal
(-) negativo
(?) desconhecido

IR insuficiência respiratória
IRP insuficiência respiratória parcial
OLD oxigenoterapia de longa duração

gasométricas, radiológicas e funcionais respiratórias após um período variável de tempo. A evolução foi menos favorável em 8 doentes, 2 dos quais faleceram por insuficiência respiratória 2 e 7 anos após o diagnóstico; 6 doentes mantiveram sintomatologia clínica, hipoxémia ou alterações funcionais respiratórias, com restrição ou diminuição da capacidade de difusão; 2 deles apresentam insuficiência respiratória, encontrando-se em oxigenoterapia de longa duração. A evolução a longo prazo é desconhecida em 2 doentes, os quais no entanto apresentavam melhoria clínica 1 e 6 meses após a alta hospitalar.

No quadro II apresentam-se os aspectos mais revelantes dos 15 doentes estudados.

DISCUSSÃO

O diagnóstico da pneumonite de hipersensibilidade é fundamentalmente clínico, apoiado por alterações radiológicas, gasométricas e funcionais respiratórias, num doente com exposição a um determinado agente e, em que após o afastamento se verifica melhoria do quadro clínico. Todos os doentes estudados apresentavam sintomas respiratórios agudos na altura do internamento e alterações radiológicas (radiografia e/ou tomografia axial computorizada) compatíveis com uma doença do interstício pulmonar. Estes critérios, juntamente com a história de exposição a aves presente na totalidade dos doentes e a existência de precipitininas positivas na maioria deles, são fundamentais para o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade.^{1,16}

Os resultados negativos encontrados para as precipitininas podem dever-se à sua pesquisa numa fase da doença em que estas já são negativas devido ao afastamento do agente sensibilizador, a dificuldades relacionadas com a técnica ou, por outro lado, à escolha inadequada dos alergenos,^{1,12} o que poderá ter acontecido com o doente que referia exposição ao pintassilgo e ao tentilhão, cuja pesquisa de anticorpos não foi efectuada, por não haver alergeno disponível.

A exclusão de doenças do interstício pulmonar como a sarcoidose ou a fibrose pulmonar idiopática, que podem ter manifestações clínicas semelhantes à pneumonite de hipersensibilidade, poderá explicar o número elevado de biópsias pulmonares efectuadas.^{1,3,13} Dois doentes, com precipitininas negativas, apresentavam adenopatias hilares, situação frequente na sarcoidose. Nestes doentes, a biópsia pulmonar e a evolução clínica favorável com o afastamento das aves, permitiu excluir este diagnóstico.

O predomínio dos quadros de pneumonite de hipersensibilidade em indivíduos não fumadores é referido pela maioria dos autores^{1,25} e a exposição a

aves domésticas poderá ser uma explicação para o número elevado de doentes do sexo feminino.

Classicamente, os quadros de pneumonite de hipersensibilidade têm um excelente prognóstico, se for feita a evicção do agente responsável e, se na altura do diagnóstico não existirem ainda lesões pulmonares irreversíveis.^{1,2,26,27} A idade elevada poderá também influenciar negativamente o prognóstico.²³ A evolução desfavorável de alguns dos nossos doentes, relaciona-se provavelmente com o seu elevado grupo etário e com a existência de uma longa história de exposição a aves, provavelmente sem clínica, sendo o diagnóstico efectuado numa fase tardia da evolução da doença, quando já existem lesões pulmonares irreversíveis. A biópsia pulmonar revelou a existência de lesões de fibrose em 7 doentes, incluindo os 2 que faleceram e os 2 que entraram em insuficiência respiratória. A manutenção da exposição às proteínas aviárias, poderá ter sido um outro factor de mau prognóstico. Existe no entanto um estudo longitudinal efectuado por Bourke e col.²⁸ em que foram seguidos durante 10 anos 24 doentes com pneumonite de hipersensibilidade relacionada com exposição a pombos, em que se verificou melhoria do quadro clínico, apesar de os indivíduos manterem a exposição. Provavelmente estes doentes diminuíram o tempo de contacto com os pombos ou iniciaram o uso de máscaras, alterando assim o curso da sua doença. Resultados sobreponíveis foram referidos por outros autores, relativamente a quadros clínicos de pulmão do fazendeiro.²⁴

Contrariamente, alguns estudos têm revelado manutenção do quadro clínico e das alterações funcionais respiratórias, em doentes com pulmão do criador de aves que fizeram evicção das mesmas. Estes resultados, poderão estar relacionados com a manutenção involuntária da exposição através do meio ambiente, a permanência dos抗ígenos em suspensão no domicílio ou eventualmente a evolução das lesões pulmonares, mesmo na ausência do agente agressor.^{23,29,30}

A corticoterapia é a única medida farmacológica disponível. Embora seja discutível o seu valor no prognóstico a longo prazo destas situações, nomeadamente evitando a progressão para fibrose, permite uma melhoria clínica e funcional mais rápidas, sendo recomendada predominantemente nas situações mais graves ou quando a evicção não é possível.^{1,3,21,22,23,24} A duração da terapêutica deverá ser variável com a resposta clínica e funcional do doente.

A evolução pouco favorável de alguns doentes, apesar da terapêutica com corticosteróides, reforça a importância do diagnóstico precoce e da evicção da re-exposição, no controle das situações de pneumonite de hipersensibilidade e na melhoria do prognóstico a longo prazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Richerson HB. Hypersensitivity Pneumonitis. in Organic Dusts: Exposure, Effects and Prevention. Editores: Rylander R, Jacobs RR. 1994; 139-160.
2. Zacharisen MC, Fink JN. Hypersensitivity Pneumonitis. in Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood. Editores: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG et al. 3rd ed. 1996; cap 39: 559-65.
3. Fink JN. Hypersensitivity Pneumonitis. in Allergy, Principles and Practice. Editores: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. 4th ed. 1993; cap 54: 1415-31.
4. Moniz D. Doença dos Criadores de Aves. In Abordagem Clínica das Doenças Pulmonares Profissionais (Monografia do Serviço de Doenças Pulmonares do Hospital de Santa Maria). Editor: Teles de Araújo A. Lisboa, 1988: 79-86.
5. Sá HC, Taveira N, Delgado L et al. Doença dos criadores de pombos - estudo numa população de risco. *Arq Soc Port Pat Respir.* 1987; IV(1): 37-42.
6. Segorbe Luís A. Estudo da repercussão respiratória em criadores de pombos. *Via Pneumol.* 1991; IV(2): 129-145.
7. Correia I. Suberose. in Abordagem Clínica das Doenças Pulmonares Profissionais (Monografia do Serviço de Doenças Pulmonares do Hospital de Santa Maria). Editor: Teles de Araújo A. Lisboa, 1988: 87-96.
8. Ávila R, Lucas JMG, Teles de Araújo A et al. Estudo epidemiológico da doença respiratória dos trabalhadores da indústria da cortiça. *O Médico.* 1973; 1146: 257-268.
9. Ávila R. Suberose - História e Etiopatogenia. in Suberose - Situação Actual. *Rev Port Pneumol.* 1996; II (6): 11-21.
10. Cormier Y, Laviolette M. Alvéolite allergique extrinsèque. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), *Pneumologie.* 1996; 6-0339-E-30: 1-6.
11. Rodríguez de Castro F, Carrillo T, Castillo R et al. Relationships between characteristics of exposure to pigeon antigens. Clinical manifestations and humoral immune response. *Chest.* 1993; 103: 1059-63.
12. Delgado L, Winck JC, Sapage JM et al. 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. *Rev Port Imunoalergol.* 1996; 4: 11-22.
13. Hunningake GW, Richerson HB. Hypersensitivity Pneumonitis and Eosinophilic Pneumonias. in Harrison's, Principles of Internal Medicine. Editores: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al. 13 th ed. 1994; cap 218: 1173-6.
14. Reynaud C, Slosman DO, Polla BS. Precipitins in bird breeder's disease: how useful are they? *Eur Respir J.* 1990; 3: 1155-61.
15. Delgado L. Imunologia da Suberose. in Suberose - Situação Actual. *Rev Port Pneumol.* 1996; II (6): 23-40.
16. Schuyler M, Cormier Y. The diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 1997; 111:534-6.
17. Keller RH, Swartz S, Schleuter DP, et al. Immunoregulation in hypersensitivity pneumonitis: phenotypic and functional studies of bronchoalveolar lavage lymphocytes. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130: 766-71.
18. Denis M, Bedard M, Laviolette M et al. A study of monokine release and natural killer activity in the bronchoalveolar lavage of subjects with Farmer's lung. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 934-9.
19. Trentin L, Marcer G, Chilosi M et al. Longitudinal study of alveolitis in hypersensitivity pneumonitis patients: an immunologic evalution. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 577-85.
20. Cormier Y, Bélanger J, Laviolette M. Persistent bronchoalveolar lymphocytosis in asymptomatic farmers. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 843-7.
21. Pneumonites de Hipersensibilidade. in Pneumologia Fundamental. Editor: Robalo Cordeiro AJA. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 1995: 480-9.
22. Kokkarinem IJ, Tukiainem HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 3-5.
23. Allen DH, Williams GV, Woolcock AJ. Bird breeder's hypersensitivity pneumonitis: progress studies of lung function after cessation of exposure to the provoking antigen. *Am Rev Respir Dis.* 1976; 114: 555-66.
24. Rose C, King TE. Controversies in hypersensitivity pneumonitis (editorial). *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: 1-2.
25. Warren CP. Extrinsic allergic alveolitis: a disease commoner in non-smokers. *Thorax.* 1977; 32: 567-9.
26. Grammer LC, Roberts M, Lerner C et al. Clinical and serologic follow-up of four children and five adults with bird-fancier's lung. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 655-60.
27. Murayama J, Yoshizawa Y, Ohtsuka M et al. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD₄⁺ but not CD₈⁺ cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest.* 1993; 104: 38-43.
28. Bourke SJ, Banham SW, Carter R et al. Longitudinal course of extrinsic allergic alveolitis in pigeon breeders. *Thorax.* 1989; 44: 415-8.
29. Craig TJ, Hershey J, Engler RJM et al. Bird antigen persistence in the home environment after removal of the bird. *Annals of Allergy.* 1992; 69: 510-2.
30. Yoshizawa Y, Miyake S, Sumi Y et al. A follow-up study of pulmonary function tests, bronchoalveolar lavage cells, and humoral and cellular immunity in bird fancier's lung. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 122-9.

Asma pediátrica em consulta hospitalar - - uma década de evolução (1985 - 1995)

ARMINDA JORGE¹, AGOSTINHO FERNANDES¹, JOSÉ ANTÓNIO PINHEIRO², DULCE ZAMITH², M^a AMÉLIA AGUILAR²,
M^a LOURDES CHIEIRA³

RESUMO

A asma é uma situação frequente na criança, apontando a literatura médica para um aumento da prevalência e gravidade desta situação.

Foi objectivo deste trabalho avaliar a gravidade da asma na Consulta de Alergologia Infantil, conhecer a evolução da gravidade e terapêutica na última década e relacionar a gravidade com a evolução de alguns parâmetros imunológicos.

Fizemos um estudo retrospectivo das primeiras 50 consultas por asma nos anos de 1985, 1990 e 1995 no Sector de Alergologia do Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC).

Constatou-se uma tendência para uma idade de início dos sintomas mais precoce, bem como uma diminuição da idade média da primeira consulta de 1985 para 1995.

Relativamente à gravidade da asma dos 3 anos na primeira consulta, 42% das crianças pertenciam ao Grau I, 41% ao Grau II e as restantes (17%) ao Grau III. Observou-se uma melhoria global da gravidade da asma na consulta de reavaliação (55% - Grau I, 33% - Grau II, 11% - Grau III, 0,6% - Grau IV), pouco acentuada em 1985 mas significativa em 1995.

Verificou-se um progressivo abandono da terapêutica com derivados xantínicos e da imunoterapia específica, a favor da corticoterapia tópica e do cromoglicato dissódico.

O estudo alergológico revelou um predomínio da sensibilização a ácaros e um aumento progressivo da sensibilização às faneras de animais. Verificou-se uma

duplicação da polissensibilização em 1995 relativamente aos anos anteriores, para além de um aumento gradual do grau de sensibilização nos três anos analisados.

PALAVRAS CHAVE: Asma, gravidade da asma, criança.

SUMMARY

ASTHMA- OVERVIEW OF THE PAST 10 YEARS (1985-1995)

Asthma is a common childhood disorder, increasing in both its prevalence and severity as shown in medical literature.

The objective of this study was to assess the degree of severity of asthma in children followed at the outpatient Asthma Clinic , as well as to evaluate the evolution of this severity and therapeutic approaches during the past decade and also to correlate these changes with immunological parameters.

To achieve these goal, the authors carried out a retrospective analysis of the first 50 consultations during 1985, 1990 and 1995 at the Asthma Clinic of the Hospital Pediátrico de Coimbra .

Results showed that there was a tendency towards the onset of symptoms at an earlier age, as well as a decrease in the average age presenting at the first consultation in the years 1985 and 1995.

About the severity of asthma as established in the first consultation in the 3 years, 42% of children fell into the Grade I group, 41% Grade II and the rest (17%) Grade III. A overall improvement was observed in the follow-up consultation (55%-Grade I, 33%- Grade II, 11%- Grade III, 0,6%- Grade IV), lightly shown in 1985, but significant in 1995.

A progressive decline in the utilisation of xanthines and specific immunotherapy was evident, and they were

Hospital Pediátrico de Coimbra - Sector de Alergologia

1 - Interno do Internato complementar de Pediatria

2 - Assistente Hospitalar Graduado de Pediatria

3 - Chefe de Serviço de Pediatria

progressively replaced by inhaled corticosteroids and disodium cromoglycate.

Allergy studies showed a predominance dust mite sensitisation as well as a progressive increase in animal hair sensitisation. Apart from a gradual increase in the degree of sensitisation during the years surveyed, a doubling of polysensitisation was noticed in 1995 as compared to previous years.

KEY WORDS: Asthma, Asthma Severity, Child.

INTRODUÇÃO

A asma é a doença crónica mais frequente na criança, afectando 9,3 a 13% da população pediátrica portuguesa.¹ Apesar dum melhor compreensão fisiopatológica da asma, bem como dumha atitude terapêutica e preventiva mais agressivas, a prevalência, a morbilidade e a mortalidade por asma têm vindo a aumentar nos últimos anos.^{2,3}

Em Portugal são escassos os dados referentes a esta problemática e que confirmem esta tendência.

O aumento da prevalência da asma parece relacionar-se com a modificação do meio ambiente, levando a uma maior exposição da criança aos alergenos ambientais, principalmente a poluição atmosférica das grandes cidades. Também o aumento dos alergenos domésticos, secundários às novas condições habitacionais, são frequentemente responsabilizados pelo aumento da prevalência da asma.^{3,6} O aumento do tabagismo, nomeadamente em mães fumadoras e a mudança de factores culturais associados às alterações socio-económicas, estarão igualmente implicados nestes resultados.^{6,8}

Os novos conhecimentos sobre a fisiopatologia da asma, sobretudo o papel da inflamação no desencadear e na manutenção da crise asmática, têm conduzido a uma mudança progressiva da atitude terapêutica face a esta situação.

Neste trabalho pretendemos avaliar retrospectivamente a evolução da doença asmática na criança, tendo em conta a evolução da gravidade e terapêutica em três anos da última década, procurando relacionar a gravidade com a evolução de alguns parâmetros alergológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Fizemos um estudo retrospectivo através da análise dos processos das 50 primeiras consultas por asma de 1985, 1990 e 1995 no Serviço de Alergologia do HPC.

Na primeira consulta foi analisada a gravidade da doença, a terapêutica prévia e a terapêutica prescrita.

Cerca de 3 meses após a primeira consulta, reavaliámos a gravidade, a terapêutica efectuada nas agudizações e a terapêutica prescrita.

A classificação da gravidade efectuou-se de acordo com o consenso publicado pelo NIH/WHO de 1995 em grau 1 (asma intermitente), grau 2 (asma ligeira persistente), grau 3 (asma moderada persistente) e grau 4 (asma grave persistente).⁷

Foram ainda analisados o sexo e a proveniência das crianças, a idade de início das queixas e da primeira consulta, os antecedentes pessoais e familiares de atopia e o resultado da investigação alergológica, nomeadamente os testes cutâneos e RAST para os principais pneumoalergenos.

Considerámos testes cutâneos positivos (método de "Prick") se pápula $\geq 3\text{mm}$ ou \geq reacção da histamina (na concentração de 1/100). Foram considerados positivos os valores de IgE específica (método de RAST com os Kits da PHARMACIA) \geq à classe 2.

RESULTADOS

Das 150 crianças observadas nestes três anos, cerca de metade foram-nos enviadas de outras consultas do HPC, principalmente da Consulta Externa de Medicina e do Serviço de Urgência. Nos três anos analisados, constatou-se uma diminuição dos pedidos de consulta pelos Hospitais Distritais (HD) e um aumento por parte de médicos privados de 1985 até 1995 (**gráfico 1**).

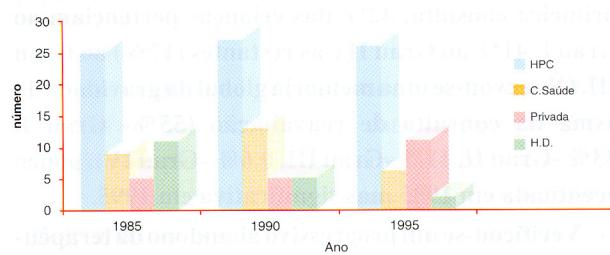


Gráfico 1 - Proveniência das crianças

Relativamente ao sexo, predominou o sexo masculino com 64% dos casos. 63% das crianças iniciaram sintomas nos 3 primeiros anos de vida. A idade média do início das queixas foi de 3,1 anos em 1985, sendo a moda o grupo 3-4 anos e localizando-se a mediana no grupo de 1-2 anos. Relativamente ao ano de 1995 a média foi de 2,2 anos, sendo a moda o grupo etário de 0-1 anos, localizando-se também neste grupo a mediana (**gráfico 2**).

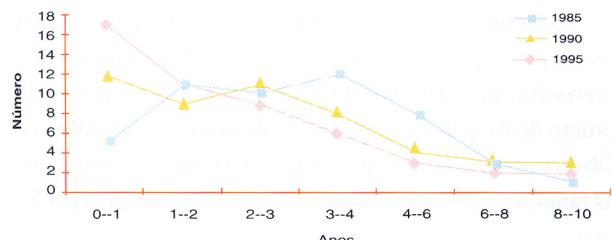


Gráfico 2 - Idade de início dos sintomas

Mais de metade das crianças (56%) foram enviadas à consulta de Alergologia entre os 4 e os 8 anos. A idade média da primeira consulta foi de 6,1 anos em 1985, a moda é o grupo etário dos 6-7 anos, a mediana localiza-se no grupo dos 5-6 anos. Já em 1995, a média foi de 5,1 anos, a moda e a mediana correspondem ao grupo etário dos 3-4 anos (**gráfico 3**).

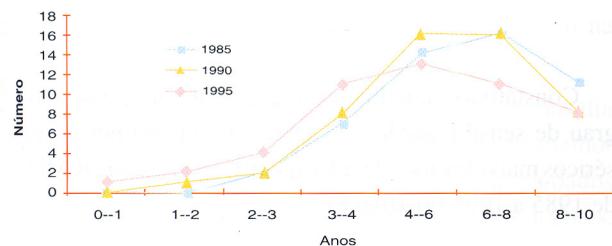


Gráfico 3 - Idade da primeira consulta

Encontraram-se outras manifestações de atopia em 56% das crianças, a maioria traduzida por rinite alérgica e eczema atópico. Observou-se um aumento gradual do número de crianças com manifestações cutâneas, nomeadamente prurigo estróflico e urticária de repetição (**gráfico 4**).

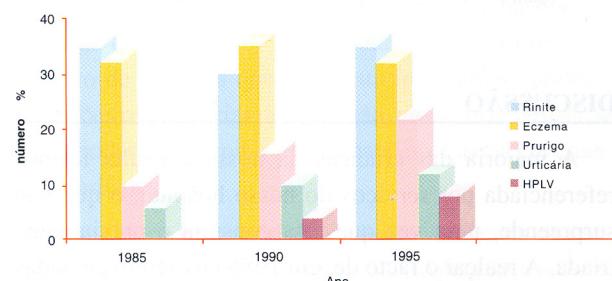


Gráfico 4 - Outras manifestações de atopia

Em 73% dos casos havia antecedentes familiares de atopia (pais, irmãos ou avós) e 54% tinham familiares com asma.

No que respeita à gravidade da asma na primeira consulta, 42% das crianças encontravam-se no grau I,

41% no Grau II e as restantes (17%) no Grau III. Observou-se uma melhoria global da gravidade da asma na consulta de reavaliação (55% - Grau I, 33% - Grau II, 11% - Grau III, 0,6% - Grau IV). Esta melhoria foi irrelevante em 1985, mas em 1995 tanto pela visualização do gráfico como pela aplicação do teste do χ^2 , com $p=0,01$, verificou-se diminuição da gravidade entre a primeira e a segunda consulta (**gráficos 5 e 6**).

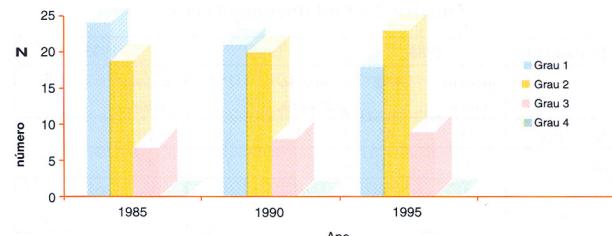


Gráfico 5 - Gravidade da asma na primeira consulta (N=150)

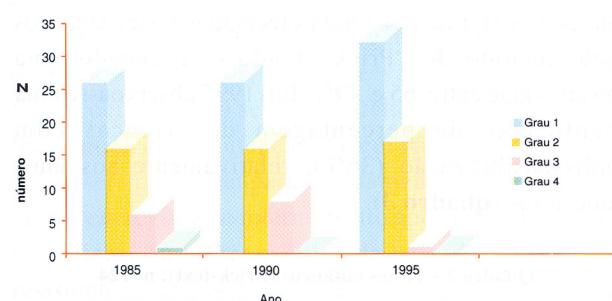


Gráfico 6 - Gravidade da asma 3 meses após a 1ª consulta

O **quadro 1** representa a evolução da terapêutica de base nos três anos analisados. Constatou-se uma diminuição da prescrição da imunoterapia específica e um aumento da prescrição de terapêutica anti-inflamatória (corticoides tópicos e cromoglicato dissódico).

Quadro 1 - Tratamento de base prévio, na 1^a consulta e na consulta de reavaliação

Ano	1985			1990			1995		
	Tratamento	prévio	1 ^a cons.	reaval.	prévio	1 ^a cons.	reaval.	prévio	1 ^a cons.
Corticóides inal.	0	0	2	3	6	6	6	18	19
Cromoglicato	0	1	2	4	4	3	0	8	8
Cetotifeno	8	3	7	9	15	12	17	8	5
Xantínicos	1	3	4	1	2	3	0	0	0
β mim. intermit.	1	1	13	1	1	4	1	0	1
Imunot. específica	1	1	13	1	1	4	2	2	1

No **quadro 2** é apresentada a medicação da crise antes da primeira consulta e a efectuada nas crises ocorridas entre a 1^a e 2^a consultas: constatou-se uma diminuição progressiva e quase total da prescrição de derivados xantínicos e aumento do uso de β_2 miméticos, nomeadamente o salbutamol e o procaterol. Verificou-se que o número de crianças tratadas com corticoides sistémicos nas agudizações, foi maior em 1995 do que nos outros dois anos analisados.

Quadro 2 - Tratamento da crise

Tratamento	1985		1990		1995	
	prévio	1 ^a -2 ^a cons.	prévio	1 ^a -	prévio	1 ^a -2 ^a cons.
Xantínicos	45	45	22	18	10	0
β_2	8	10	32	35	42	50
Corticóide sistémicos	7	2	7	2	15	4

Das 150 crianças estudadas, 140 fizeram estudo alergológico. Em 124 foram efectuados testes cutâneos pelo método de "Prick" tendo-se registado uma positividade entre 65 e 74%. Em 1995 observou-se uma duplicação da percentagem de crianças com polissensibilização (36%), relativamente aos anos anteriores (**quadro 3**).

Quadro 3 - Testes cutâneos (Prick-test): n=124

Tratamento	1985	1990	1995
Total efectuados	46	43	35
Positivos	30	28	26
%* positivos	65	65	74
%* polissensibilização	18	17	36

% do total

Em 100 crianças foi feito o doseamento de IgE específica por RAST. Encontrou-se positividade entre 69 e 75%. Registou-se uma duplicação da polissensibilização em 1995 (28%) face aos outros anos analisados (**quadro 4**).

Quadro 4 - IgE específica (RAST): n=100

Ano	1985	1990	1995
Total efectuados	27	36	37
Positivos	19	25	28
%* positivos	70	69	75
%* polissensibilização	14	11	28

% do total

Os alergenos mais frequentemente encontrados foram os ácaros do pó doméstico (*Dermatophagoides pteronissynus* e *Dermatophagoides farinae*) seguidos em ordem de frequência por faneras de animais e gramíneas. Observou-se um aumento progressivo da sensibilização às faneras de animais nos três anos analisados (**gráfico 7**).

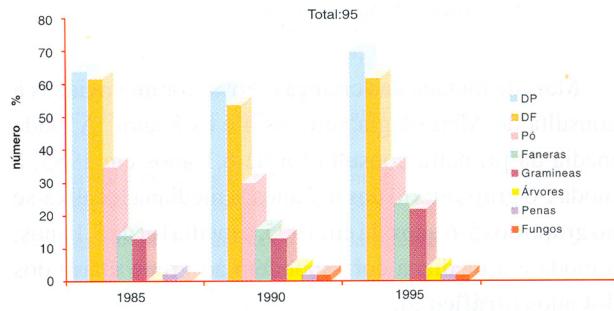


Gráfico 7 - Sensibilização aos diferentes pneumoalergenos

Constatou-se igualmente um aumento progressivo do grau de sensibilização aos ácaros, traduzido por níveis séricos mais elevados de IgE específica (classes de RAST) de 1985 a 1995 (**gráfico 8**).

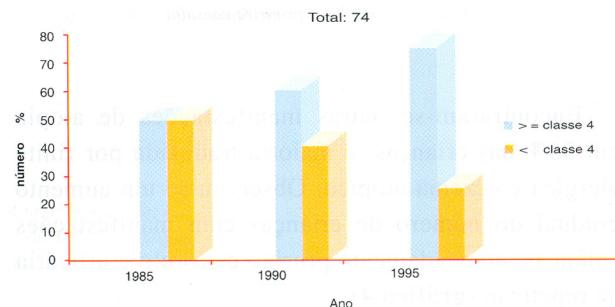


Gráfico 8 - Evolução do grau de sensibilização (classes RAST)

DISCUSSÃO

A maioria das crianças da nossa consulta foi-nos referenciada por serviços do nosso hospital, o que não surpreende, uma vez que esta consulta é previamente triada. A realçar o facto de, em 1985 nos serem enviadas em maior número crianças de hospitais distritais e, em 1995, de consulta privada. Tal reflecte, por um lado, uma melhor assistência actual do doente asmático nos hospitais distritais e, por outro, um maior acompanhamento destes doentes em consulta privada.

Encontraram-se antecedentes familiares de atopia em 74% das crianças, o que está de acordo com os conhecimentos actuais que pressupõe factores genéticos

transmissíveis de forma variada na géneze das doenças alérgicas.³ Por outro lado, encontraram-se outras manifestações de atopia em mais de metade das crianças. O número de crianças com rinite alérgica foi inferior ao previsto,² tal facto pode explicar-se quer pela baixa idade das crianças, quer pela irrelevância que este problema tem para os pais, o que pode levar ao sub-diagnóstico nas primeiras consultas.

Outro dado importante neste trabalho foi a constatação do início cada vez mais precoce dos sintomas e o envio também mais precoce da criança à consulta de Alergologia. Este facto traduz um diagnóstico mais atempado da doença asmática, consequente à evolução da própria definição de asma, pelo 3º episódio de dispneia expiratória.⁸ A sensibilização mais precoce da criança aos pneumoalergenos pode justificar o início mais precoce dos sintomas⁸. Globalmente, a idade de início dos sintomas não difere substancialmente do que é referido na literatura médica.^{2,8}

O aumento gradual da gravidade da asma na consulta hospitalar, poderá, por um lado, reflectir um melhor domínio da sua terapêutica pelos médicos de cuidados primários com maior selectividade no envio dos doentes, e, por outro lado, traduzir um aumento real da sua gravidade na comunidade, segundo tendência já verificada noutras estatísticas.^{5,6,8,9} As causas deste aumento poderão estar relacionadas com a mudança das condições habitacionais e atmosféricas, condicionando uma maior exposição aos alergenos, nomeadamente os ácaros domésticos. Também a maior exposição da criança a alguns factores adjuvantes, em especial ao fumo do tabaco quer durante a gravidez, quer após nascimento, parece relacionar-se com uma antecipação e agravamento dos episódios dispneizantes, particularmente se há história familiar de atopia.^{3,4,5,8} Por outro lado, o crescente número de crianças que frequenta infantários conduz a infecções respiratórias de repetição, na maioria víricas, as quais poderão precipitar exacerbações de asma em crianças predispostas.^{8,9}

A melhoria da gravidade da asma verificada na consulta de reavaliação era esperada, não só pela educação do doente face às medidas de evicção, mas também pela terapêutica de fundo efectuada, com a introdução da corticoterapia tópica e do cromoglicato dissódico. A terapêutica anti-inflamatória prescrita em 52% das crianças na 1ª consulta em 1995 (36% - corticoide tópico, 16% - cromoglicato dissódico) está na base da significativa melhoria da gravidade da asma verificada nesse ano, na consulta de reavaliação.

Nos últimos anos, a melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da asma com a maior relevância dada ao processo inflamatório tem levado ao abandono progressivo dos derivados xantínicos como terapêutica de base a favor da terapêutica anti-inflamatória, principalmente os corticoides tópicos e o cromoglicato dissódico. O uso ainda frequente do cetotifeno prende-se com a sua comodidade e facilidade posológica, em crianças de grupos etários mais baixos, em que o uso de formas inalatórias (cromoglicato dissódico e corticoides) se torna difícil. A diminuição do recurso à imunoterapia específica, pelo menos numa fase inicial do acompanhamento dos doentes, relaciona-se provavelmente com a eficácia da terapêutica anti-inflamatória, dado os bons e mais imediatos resultados desta medicação, para além da dificuldade de cumprimento daquela terapêutica e da controvérsia quanto ao seu real risco-benefício.

Quanto à terapêutica da crise, verificou-se igualmente uma redução do uso dos derivados xantínicos e um aumento dos β2-miméticos (salbutamol, procaterol e terbutalina). A pequena margem de segurança dos derivados xantínicos, a grande variabilidade da sua farmacocinética e o seu fraco efeito broncodilatador em terapêutica de manutenção, fazem com que esta medicação seja reservada para o tratamento da crise aguda grave, em regime de internamento após falência dos β2 miméticos, ou na terapêutica de base da asma grave resistente às restantes medicações, principalmente na asma nocturna.^{11,12}

O pequeno número de crianças que fez corticoides sistémicos na crise apresentava crises prolongadas e graves, com critérios bem definidos para ciclo curto, sempre associados a broncodilatadores em doses correctas e preferencialmente por via inalatória.

O estudo alergológico foi positivo em 67% das 140 crianças que realizaram testes cutâneos e/ou RAST, à semelhança doutros estudos efectuados.^{2,8,15} Como seria de esperar os principais pneumoalergenos encontrados foram os ácaros domésticos, com ligeiro predomínio do *Dermatophagoides pteronissynus*. Não houve grandes diferenças quanto ao total de crianças sensibilizadas nos 3 anos analisados, o mesmo não se podendo afirmar quanto à polissensibilização que duplicou em 1995, principalmente à custa do aumento da sensibilização às faneras de animais e gramíneas. Por outro lado constatou-se um aumento gradual da sensibilização às faneras de animais, principalmente o gato e o cão, que poderá justificar-se pelo aumento do número e permanência destes animais no interior das habitações.^{4,5,17}

Se o total de crianças sensibilizadas aos diferentes pneumoalergenos não foi comparativamente diferente, já quanto ao grau de sensibilização constatou-se um aumento gradual do título de IgE específica de 1985 a 1995, traduzido por um maior número de crianças com RAST superior ou igual à classe 4. Esta sensibilização refere-se principalmente aos ácaros, o que pode significar uma exposição da criança a concentrações mais elevadas de ácaros no interior do "habitat", favorecida pelo aumento de temperatura, diminuição da ventilação e aumento de humidade das habitações modernas.^{4,5,13,17} Este dado pode justificar o aumento da gravidade das crises e do número de crianças com sintomas persistentes, já que parece haver uma correlação directa entre o título de IgE e a hiperreactividade brônquica que, por sua vez, se relaciona quer com as altas concentrações de alergenos quer com a polissensibilização.^{13, 15, 16, 17}

BIBLIOGRAFIA

1. Rosado-Pinto J, Borges FD, Nunes C, Lopes-dos-Santos J, Chieira L, Correia M. Prevalence of rhinitis and asthma in portuguese teenagers (ISAAC Study), 1996. *Abstract Book ERS Annual Congress Stockholm*, P 1449, p 233s.
2. Smith L. Childhood Asthma: Diagnosis and Treatment. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23: 271-305.
3. Morgan W, Martinez F. Risk Factors for Developing Wheezing and Asthma in Childhood. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 1185-203.
4. Egleston P. Indoor Allergens Associated With Asthma Morbidity. *Pediatr Asth Allergy Immunol* 1994; 8: 165-9.
5. Evans R. Prevalence, Morbility, and Mortality of Asthma in the Inner City. *Pediatr Asth Allergy Immunol* 1994; 8: 171-7.
6. Cunningham J, O'Connor T, Dockery-W et al. Environmental tobacco smoke, weezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 218-24.
7. Global Strategic for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO, Workshop Report-1993. National Institutes of Health. *Publication Number* 95-3659; 1995.
8. César-Ramos J M. História natural da asma brônquica do lactente ao adolescente: *Cad Im Alerg Ped* 1995; 10: 17-26.
9. Albertini M, Bourrier T, Chirche V. Les décès par asthme chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1994; 1: 333-6.
10. Cypcar D, Stark J Lemanske R. The Impact of Respiratory Infections on Asthma. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 1259-75.
11. David A, Redding G. Management of Chronic Asthma. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 1311-24.
12. Aguilar M.A. Xantinas na Asma Infantil. Quando e Como? *Cad Im Alerg Ped* 1995; 10: 51-3.
13. Bates DV. Observation on Asthma. *Environ-Health-Perspect* 1995; 103: 243-7.
14. Bloomberg G, Strunk R. Crisis in Asthma Care. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 1225 -38.
15. Angela R, Mills T. Allergens and Asthma: *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 1277-90.
16. Sears M, Burrows B. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Eng J Med* 1991; 325: 1067 -71.
17. Broder I, Chapman M, Platts T, et al. Mite and cat allergen levels in homes and severity of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1805-11.

Correspondência:

Arminda Maria Miguel Jorge
Hospital Pediátrico de Coimbra
3000 COIMBRA

Técnicas de Medicação Inalatória: Saberão os Clínicos Utilizar os Dispositivos Inalatórios? (*)

PEDRO SILVEIRA*, LUÍS ROCHA*, JORGE FERREIRA**

RESUMO

No tratamento actual da asma brônquica e da doença pulmonar obstructiva crónica, o uso de inaladores é prática corrente, apesar de os doentes, em muitas situações, não os utilizarem correctamente. Para evitar este problema, a educação dos pacientes pelos técnicos de saúde é recomendada, tendo sido desenvolvidas várias alternativas para administrar terapêutica inalatória. Os autores estudaram, num grupo de Internistas, o manuseamento dos 3 dispositivos inalatórios mais utilizados: inaladores pressurizados doseáveis (IPD), Rotahaler® (RH) e Turbohaler® (TH). Os clínicos foram convidados a simular o uso destes aparelhos, carregados com placebo, não sendo fornecida qualquer tipo de informação adicional. Foram criados 12 passos para cada aparelho e avaliada a execução de cada um deles, tendo sido atribuído 1 ponto a cada passo correctamente executado. Posteriormente, os clínicos responderam a um questionário de 4 perguntas. Foram avaliados 17 Internistas, tendo 2 deles recusado efectuar o teste. Para um máximo de 180 pontos possíveis para cada tipo de aparelho, atingiram-se valores de 82 (45,6%) nos IPD, 60 (33,3%) nos TH e 46 (25,6%) nos RH. Dos 36 passos, apenas 1 foi executado correctamente por todos os Médicos (nos IPD) e houve 1 (nos TH) que nunca foi executado. Posteriormente, consideraram-se 4 passos fundamentais para cada aparelho, de entre os 12 iniciais. Nesses 4 passos, para um máximo de 60 pontos para cada aparelho, obtiveram-se valores de 33 pontos (55,0%) nos IPD, 19 (31,7%) nos TH e 15 (25,0%) nos RH. Analisando o desempe-

nho individual, para um máximo de 36 pontos por clínico, verificou-se uma média de $12,5 \pm 9,4$ pontos. Apenas 4 clínicos atingiram mais de 50% dos pontos possíveis, tendo 8 ficado abaixo dos 9 pontos. Todos os inquiridos prescrevem habitualmente fármacos administrados por via inalatória, mas nenhum instrui os pacientes sobre a limpeza dos respectivos dispositivos. O aparelho mais frequentemente prescrito é o RH (12 respostas), seguido do TH² e do IPD.¹ A informação adquirida sobre o seu modo de funcionamento é proveniente da Informação Médica⁶, da experiência pessoal⁶ e da leitura de folhetos informativos.² Concluimos que os dispositivos inalatórios são incorrectamente manuseados pelo grupo testado, apesar de frequentemente prescritos.

PALAVRAS-CHAVE: asma, terapêutica inalatória, dispositivos inalatórios

ABSTRACT

INHALED THERAPY: DO THE PHYSICIANS KNOW HOW TO USE INHALATORY DEVICES?

Nowadays, the use of inhalatory devices is a current practice when treating bronchial asthma and COPD, although patients, in many situations, do not use them correctly. In order to avoid this problem, it's recommended that physicians teach their patients. In a group of Internal Medicine physicians of our Hospital, the authors studied their knowledge about the three most used inhalatory devices: pressurised inhalators (PI), Rotahaler® (RH) and Turbohaler® (TH). They were invited to simulate the use of these devices, loaded with placebo. No additional information was available. We created 12 steps to each device, its execution was evaluated and 1 point was assigned when the steps were correctly done. Later, the physicians answered a simple group of 4 questions.

* Internos Complementares de Pneumologia do Hospital de S. João - Porto

** Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hospital Distrital de Bragança

(*) A este trabalho foi atribuído o "Prémio do 30º Curso de Pneumologia para Pós-Graduados (Secção B)"

We evaluated 17 physicians, but 2 refused to do the test. To a maximum of 180 possible points for each device, 82 (45.6%) were reached in PI, 60 (33.3%) in TH and 46 (25.6%) in RH. Among the 36 steps, only 1 was correctly executed by all physicians (in PI) and there was 1 (in TH) that no one executed at all. Later, 4 fundamental steps were considered to each device, among the initial 12. In these 4 steps, to a maximum of 60 points for each device, there were values of 33 (55.0%) in PI, 19 (31.7%) in TH and 15 (25.0%) in RH. If we analyse the individual performance, to a maximum of 36 points per physician, a mean of 12.5 ± 9.4 was reached. Only 4 got more than 50% of the possible points and 8 did not reach 9 points. All the inquired usually prescribe inhalatory medicines, but none of them teaches the patients how to clean the devices. The most usually prescribed is RH,¹² then TH² and last PI.¹ The information on the way devices work comes from the laboratories' representants,⁶ personal experience⁶ and by reading articles on the subject.² Under these circumstances, we draw the conclusion that inhalatory devices are wrongly used by the tested group, though frequently prescribed.

KEY-WORDS: asthma, inhaled therapy, inhalatory devices.

INTRODUÇÃO:

A utilização dos aerossóis por via inalatória assume, reconhecidamente, um papel primordial na terapêutica da asma brônquica e da doença pulmonar obstrutiva crónica.¹ Reconhece-se que a correcta utilização dos inaladores é importante na eficácia terapêutica dos fármacos, quer estes sejam usados no controlo dos sintomas, quer com objectivos profilácticos. A indústria farmacêutica constantemente investiga e cria novos dispositivos inalatórios, de forma a facilitar a administração dos fármacos e aumentar a sua eficácia. Em relação à administração oral ou parentérica, a via inalatória tem as vantagens de minimizar os efeitos sistémicos dos fármacos, de ter um rápido início de acção e de ter um maior índice terapêutico, ou seja, permitir a utilização de uma pequena dosagem, com efeito terapêutico semelhante ou superior.^{2,3} No entanto, é consensual que 50 a 80% dos doentes não retiram grande benefício da utilização dos aerossóis, por incorrecta técnica de inalação. Este facto, deve-se, entre outros, à incapacidade dos clínicos que prescrevem este tipo de fármacos em exemplificar o seu correcto manuseamento.⁴ Mesmo com uma técnica inalatória correcta, apenas 10 a 15% do aerosol atinge as

vias respiratórias inferiores,⁵ podendo a deposição das partículas na boca e orofaringe ser superior a 30%.⁶

Foram realizados vários estudos sobre a utilização de inaladores pressurizados doseáveis pelos clínicos,⁷⁻¹⁰ com resultados desencorajadores. Por outro lado, a utilização de outro tipo de dispositivos inalatórios, nomeadamente os de pó seco, raramente foi estudada.¹¹ O objectivo do nosso trabalho foi avaliar, num grupo de clínicos que habitualmente prescrevem este tipo de fármacos, o seu conhecimento sobre a correcta utilização dos dispositivos mais divulgados: inaladores pressurizados doseáveis (IPD), Rotahaler® (RH) e Turbohaler® (TH).

MÉTODOS

Intervenientes:

O estudo foi desenvolvido no Hospital de S. João, no Porto, com Internos Complementares e Assistentes Hospitalares de Medicina Interna, num total de 17. A escolha dos participantes, de 2 serviços de Medicina Interna do Hospital, foi aleatória, através das folhas de ponto. Estes, foram contactados apenas no dia da realização da entrevista, sendo mantido sigilo sob o seu conteúdo até à sua realização.

Protocolo:

Para cada um dos dispositivos testados, foram criadas 12 manobras, consideradas essenciais para a sua correcta utilização (**Quadro I**). Destas 12 manobras, foram destacadas 4 em cada dispositivo (IPD - nº 5, 6, 7 e 8; TH - nº 3, 4, 5 e 6; RH - nº 2, 4, 5 e 8), consideradas como as mais importantes. A cada manobra executada correctamente, era atribuído 1 ponto.

Entrevista:

Era efectuada num local reservado e na presença de 2 observadores. Era fornecido ao entrevistado um IPD carregado com placebo, um TH carregado com placebo, um RH e 2 cápsulas de placebo. A missão do entrevistado era a de efectuar nele próprio 2 inalações consecutivas com cada um dos dispositivos. Qualquer comentário estava interdito, quer durante as inalações, quer durante a mudança de dispositivo. A função dos observadores era a de registar, individualmente, as manobras correctamente executadas. Posteriormente, era aplicado ao entrevistado um pequeno questionário (**Quadro II**).

Pontuação:

Os observadores, no final da entrevista, comparavam os seus resultados. Quando existia concordância na avaliação de uma manobra, esse resultado era considerado. Quando pelo menos um observador não considerava uma

Quadro 1 - Utilização correcta dos disponíveis inalatórios

	Inhaladores pressurizados doseáveis	Rotahaler	Turbohaler
1	Remover a tampa	Segurar o inalador pela peça bucal e rodá-lo até parar	Remover a tampa
2	Agitar o inalador	Introduzir uma cápsula no orifício, pressionando-o até nivelar	Segurar na vertical
3	Segurar na vertical	Segurar na horizontal, com a parte ponteada a branco para cima	Rodar a abase até ao limite e retornar à posição inicial, até ouvir um "click"
4	Inclinar cabeça ligeiramente para trás	Rodar o corpo do inalador na direção oposta, até parar	Expirar profundamente
5	Expirar profundamente	Expirar profundamente	Inserir o bucal na boa
6	Inserir o bucal na boca	Elevar o inalador até à boca, mantendo-o na horizontal	Inspirar profundamente pela boca
7	Começar inspiração e pressionar o inalador	Inserir o bucal na boca e inclinar cabeça ligeiramente para trás	Retirar o inalador da boca
8	Continuação inspiração profunda	Inspirar profundamente pela boca, as vezes necessárias para consumir o pó	Suster respiração 5 a 10 seg.
9	Suster respiração 5 a 10 seg.	Suster respiração 5 a 10 seg.	Expirar
10	Expirar	Expirar	Esperar-se 20 - 30 seg.
11	Esperar 20 a 30 seg.	Abrir o inalador e eliminar a cápsula vazia	Verificar janela de aviso de fim do inalador
12	Agitar antes da nova utilização	Esperar 20 a 30 seg.	Recolocar a tampa

Quadro II - Questionário aplicado

- 1 - Costuma prescrever habitualmente inaladores?
- 2 - Onde adquiriu informação sobre o seu modo de funcionamento e utilização?
- 3 - Que tipo de inaladores prescreve com mais frequência?
- 4 - Costuma dar instruções relativas ao modo de limpeza dos dispositivos?

manobra correctamente executada, essa opinião era dominante, não sendo atribuído qualquer ponto a essa manobra.

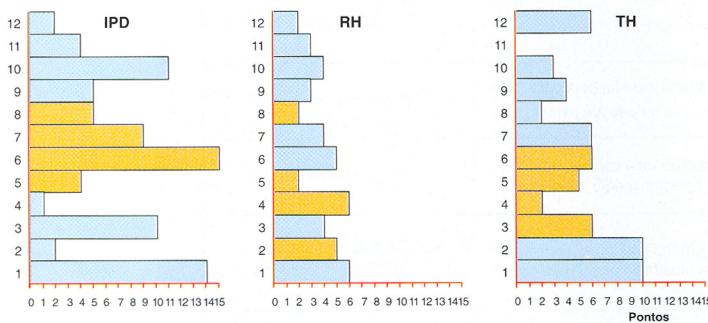
RESULTADOS

Dos 17 clínicos inicialmente seleccionados, 2 recusaram colaborar. Dos 15 avaliados, 10 eram do sexo femi-

nino e 5 do masculino. A idade média era de $32,2 \pm 4,2$ anos, variando entre os 26 e os 41 anos. A experiência profissional média era de $7,4 \pm 3,8$ anos, variando entre 3 e 16 anos. O número de clínicos que efectuou correctamente cada uma das 12 manobras de cada dispositivo está representado no **figura 1**.

Em relação aos IPD, verifica-se que apenas a manobra de inserir o bucal na boca⁶ foi executada correctamente por todos os inquiridos. As manobras de remover a tampa,¹segurar o inalador na vertical,³ coordenar a inspiração, pressionando o inalador⁷ e a expiração¹⁰ foram cumpridas por mais de 50% dos entrevistados, sendo os piores resultados obtidos nas manobras de agitar o inalador^{2 e 12} inclinar a cabeça ligeiramente para trás.⁴Nos RH, nenhuma manobra foi cumprida por mais de 50% dos clínicos, sendo os melhores resultados obtidos nas manobras de introdução da cápsula no orifício² e de rodar o

Figura 1 - Manobras executadas correctamente (a azul, as manobras mais importantes)



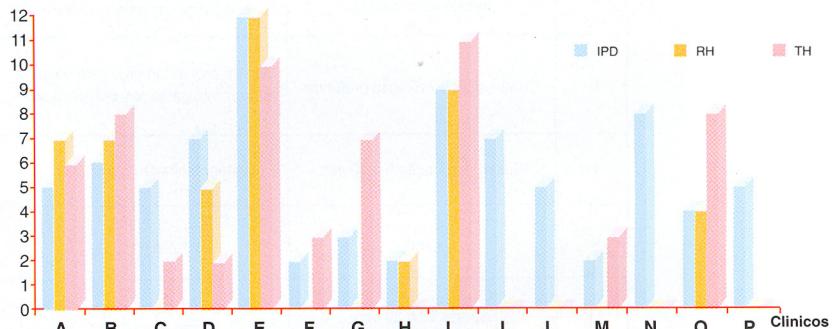
corpo do inalador na direcção oposta até parar,⁴ com 6 pontos. As manobras pior executadas obtiveram 2 pontos cada uma.^{5,8 e 12} Nos TH, a manobra de verificar a janela de aviso do fim do pó¹¹ não foi executada por nenhum entrevistado. Nestes dispositivos, as manobras de remover a tampa¹ e segurar o inalador na vertical² foram as mais vezes cumpridas, atingindo 10 pontos cada. Somando os pontos obtidos por cada dispositivo, para um máximo possível de 180 para cada um (12 manobras x 15 inquiridos), obtiveram-se os resultados de 82 pontos nos IPD (45,6% do máximo), 60 nos TH (33,3%) e 46 nos RH (25,6%).

Considerando apenas as 4 manobras mais importantes em cada um dos dispositivos, obtiveram-se as pontuações descritas no **quadro III**. Aqui, para um máximo possível de 60 pontos para cada dispositivo (4 manobras x 15 inquiridos, obtendo totais de 60 nos IPD (55,0% do máximo), 19 nos TH (31,7%) e 15 nos RH (25,0%).

Analizando o desempenho individual de cada um dos inquiridos, na execução da técnica inalatória dos vários

dispositivos testados, o IPD foi o dispositivo que melhores resultados obteve em 8 dos inquiridos, mas em 2 dos casos ex-aequo com o RH (**figura 2**). Este último dispositivo, além destes 2 casos, apenas mais uma vez suplantou os restantes. O TH foi o dispositivo melhor manejado por 6 dos inquiridos. Em relação às piores prestações, 5 clínicos não souberam executar nenhuma manobra nos TH, tendo este valor subido para 8 nos RH. O número médio de manobras correctamente executadas, para cada dispositivo, por inquirido, foi de $5,5 \pm 2,8$ (variando entre 2 e 15) nos IPD, $4,5 \pm 3,9$ (variando entre 0 e 11) nos TH e $3,1 \pm 4,0$ (variando entre 0 e 12) nos RH. No **quadro IV** estão representadas as pontuações totais de cada inquirido, representando a soma dos 3

Figura 2 - Desempenho individual dos inquiridos



dispositivos (máximo de 36 pontos). Apenas 4 (26,7%) clínicos atingiram 50% do máximo possível, tendo 8 (53,3%) ficado abaixo dos 9 pontos, valor que representa 25% do máximo possível. A pontuação total média foi de $12,5 \pm 7,4$ pontos, variando entre 4 e 34.

Em relação ao questionário aplicado aos 15 entrevistados, todos responderam afirmativamente à pergunta número 1, “Costuma prescrever habitualmente inaladores?”

Quadro III - Pontuações obtidas nas manobras mais importantes para cada dispositivo. Só foram pontuados os indivíduos (15, no total) que executaram correctamente a manobra.
Entre parentesis o número da manobra

	1ª Manobra	2ª Manobra	3ª Manobra	4ª Manobra	Total (Máx. = 60)
Inhalad. Press. doseáveis	4 (5)	15 (6)	9 (7)	5 (8)	33
Rotahaler	5 (2)	6 (4)	2 (5)	2 (8)	15
Turbohaler	6 (3)	2 (4)	5 (5)	6 (6)	19

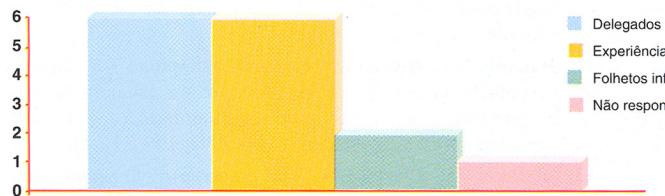
Quadro IV - Pontuação total de cada inquirido, com um máximo de 36 (3x12 manobras)

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	L	M	N	O	P
18	21	7	14	34	5	10	4	29	7	5	5	8	16	5

No que diz respeito à pergunta número 4, “Costuma dar instruções relativas ao modo de limpeza dos dispositivos?”, todos responderam negativamente.

Em relação à pergunta número 2, “Onde adquiriu informação sobre o seu modo de funcionamento e utilização?”, a Informação Médica e a experiência pessoal, nomeadamente a observação dos doentes a utilizar os dispositivos, são as maiores fontes de informação, com 6 respostas para cada (**figura 3**). Os dispositivos preferidos na prescrição (pergunta 3) são os RH, com 12 respostas, seguidos dos TH e IPD, com 2 e 1 resposta, respectivamente.

Figura 3 - Respostas à pergunta “Onde adquiriu informação sobre o seu modo de funcionamento e utilização?



DISCUSSÃO

Nos últimos anos, tem sido dada grande importância ao papel que os clínicos devem assumir no ensino das técnicas inalatórias, bem como na monitorização dos doentes em relação à correcta utilização dos seus dispositivos inalatórios.^{9,11,12} A estratégia ideal de ensino está ainda por definir, podendo ser apenas verbal, com ajuda mecânica ou ambas. No entanto, qualquer que seja esta estratégia, não é polémico afirmar que o ensino pode, efectivamente, converter utilizadores incorrectos em correctos,¹³ tendo como base o facto de os doentes que os utilizam incorrectamente serem ainda uma grande maioria.^{13,14}

No entanto, tal como o nosso estudo, vários trabalhos têm demonstrado a incapacidade dos técnicos de saúde em utilizar, eles próprios, os dispositivos inalatórios. Globalmente, apenas 26,7% dos clínicos testados conseguem manejar os dispositivos de uma forma satisfatória, sendo considerados muito maus os resultados de 53,3%. No estudo de Resnick et al.,¹⁰ efectuado com Pediatras e

IPD's, apenas 26% utilizavam o inalador correctamente, e este número não aumentava com uma sessão de ensino. Frew e Macfarlane,² num estudo também com IPD's, mas com clínicos de várias especialidades (incluindo Clínicos Gerais), obtêm valores semelhantes (28%). Nesse trabalho, foram também testados enfermeiros e farmacêuticos, com taxas de utilização correcta ligeiramente mais baixas. Noutros estudos similares,^{4,7,8,9} todos com IPD's, obtém-se resultados maus quer nos clínicos, quer em outros técnicos de saúde testados.

O facto dos melhores resultados terem sido obtidos nos IPD's não é de espantar, dado que estes dispositivos foram os primeiros a aparecer no mercado, em 1956, logo, os mais conhecidos dos clínicos. Os inaladores de pó seco, nos quais se incluem o RH e TH foram comercializados na década de 80 (1982 e 1988, respectivamente), e apesar de amplamente divulgados, a sua utilização não está tão generalizada.¹⁵ Em relação ao TH, este é um dispositivo tido como simples de manejar e relativamente isento de problemas de coordenação,¹⁶ bem aceite pelos doentes¹⁷ e com escassos efeitos secundários locais.¹⁸ Por todos estes motivos, seria de esperar um melhor desempenho por parte dos nossos clínicos, sobretudo porque os preferem na prescrição.

Hanania et al.,¹¹ pela primeira vez, testaram outros dispositivos inalatórios, nomeadamente o TH. Nesse estudo, efectuado em clínicos, enfermeiros e terapeutas respiratórios, além do TH, são também avaliados os conhecimentos sobre os IPD's. As conclusões não diferem das anteriormente referidas, com resultados globalmente maus, especialmente em relação ao TH.

No que diz respeito ao protocolo de utilização dos 3 dispositivos inalatórios, o nosso está ligeiramente ampliado, em relação a estudos semelhantes, nomeadamente no que diz respeito aos IPD's e ao TH. A explicação para este facto, foi a necessidade de criar o mesmo número de manobras para os 3 dispositivos testados, para permitir a comparação de resultados. Por este motivo, surgem manobras que não fazem parte da técnica inalatória, mas sim dos cuidados a ter com o dispositivo, tais como a número 11 dos TH - verificar a janela de aviso de fim do inalador. Aliás, esta foi a única manobra, das 36 possíveis, que não foi executada por nenhum clínico, talvez por não fazer parte da rotina habitual de utilização desse inalador. Para evitar este possível factor de erro, para cada dispositivo, criamos 4 manobras consideradas como as mais importantes. De qualquer maneira, os resultados são sobreponíveis quando se analisam os dados correspon-

dentes às 12 e às 4 manobras, verificando-se apenas uma ligeira melhoria nos IPD's (de 45,6 para 55,0% das manobras correctamente executadas). Se atendermos apenas a estas 4 manobras, os piores resultados verificaram-se no expirar profundamente antes de inserir o dispositivo entre os lábios. Em relação aos IPD's, a coordenação entre a inspiração e a libertação do aerosol foi correcta em mais de 50% dos clínicos testados. A falta de coordenação entre estes dois movimentos é tido como o maior factor de erro no manuseamento deste tipo de inaladores pelos doentes,^{19,20} o que não se confirmou nos clínicos que inquirimos.

É curioso verificar que nenhum dos nossos clínicos dá importância à limpeza dos dispositivos após a sua utilização. Este facto é particularmente importante no RH, o de prescrição preferida no nosso estudo, no qual o pó que não é inalado após a abertura da cápsula, deve ser sempre removido. Outro facto digno de registo é o de os dispositivos mais frequentemente prescritos, serem os que alcançam piores resultados no seu manuseamento. Nenhum dos clínicos inquiridos adquiriu informação sobre a utilização dos dispositivos inalatórios em livros de texto ou artigos científicos, o que pode explicar a sua fraca prestação.

Outro dado curioso, e que não aparece referido anteriormente, é o de uma grande parte dos inquiridos, antes de efectuar as manobras neles próprios, pensarem ser capazes de as efectuar correctamente. Esta grande dose de auto-confiança pode estar implicada nas causas da fraca prestação, por esconder a necessidade um estudo aprofundado sobre a matéria, em relação à explicação simplista obtida junto da Informação Médica.

Em jeito de conclusão, o nosso trabalho em que se demonstra, corroborando estudos anteriores, que os clínicos utilizam, muitas vezes, incorrectamente os dispositivos inalatórios, qualquer que seja o seu tipo. Programas de ensino e de reciclagem devem ser implementados, com o objectivo final de melhorar a utilização dos inaladores pelos nossos doentes.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Prof. Doutor José Agostinho Marques e ao Prof. Doutor Luís Delgado a revisão crítica do manuscrito. Agradecem ainda a colaboração de todos os Internistas que aceitaram participar no trabalho. Agradece-se também a gentil cedência dos dispositivos testados, sob a forma de placebo, pelos laboratórios que os comercializam.

BIBLIOGRAFIA:

1. Newhouse MT. Principles of aerosol therapy. *Chest* 1982; 82 (Suppl.): 39S-41S.
2. Frew AJ, MacFarlane JT. Poor inhaler technique may be perpetuated by clinical staff. *The Practitioner* 1984; 228: 883.
3. Froes F, Canteiro MC. Aerossóis em Pneumologia. Dep. Pneumologia do Hospital Pulido Valente, ed 1992; 9-13.
4. Amirav I, Goren A, Kravitz RM, Pawlowski NA. Physician-targeted program on inhaled therapy for childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 818-823.
5. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985; 88 (Suppl.): 152S-160S.
6. Svartengren K, Lindestad PA, Svartengren M, Bylin G, Philipson K, Camner P. Deposition of inhaled particles in the mouth and throat of asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994; 7: 1467-1473.
7. Guidry GG, Brown WD, Stogner SW, Georgé RB. Incorrect use of metered dose inhalers by medical personnel. *Chest* 1992; 101: 31-33.
8. Interiano B, Guntupalli KK. Metered-dose inhalers: do health care providers know what to teach? *Arch Intern Med* 1993; 153: 81-85.
9. Kelling JS, Strohl KP, Smith RL, Altose MD. Physician knowledge in the use of canister nebulizers. *Chest* 1983; 83: 612-614.
10. Resnick DJ, Gold RL, Wong ML, Feldman BR, Ramakrishnan R, Davis WJ. Physicians' metered dose inhaler technique after a single teaching session. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 145-148.
11. Hanania NA, Wittman R, Kesten S, Chapman KR. Medical personnel's knowledge of and ability to use inhaling devices: metered-dose inhalers, spacing chambers, and breath-actuated dry powder inhalers. *Chest* 1994; 105: 111-116.
12. Newman SP, Clarke SW. The proper use of metered dose inhalers. *Chest* 1984; 86: 342-344.
13. De Blaquiere P, Christensen DB, Carter WB, Martin TR. Use and misuse of metered-dose inhalers by patients with chronic lung disease: a controlled, randomized trial of two instruction methods. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 910-916.
14. Self TH, Rumbak MJ, Kelso TM. Correct use of metered-dose inhalers and spacer devices. *Postgrad Med* 1992; 92: 95-106.
15. Newman SP, Clarke SW. Inhalation devices and techniques. In *Asthma* (3rd edn). T.J.H. Clark, S. Godfrey and T.H. Lee, eds 1992: 469-505.
16. Hansen OR, Pedersen S. Optimal inhalation technique with terbutaline Turbohaler. *Eur Respir J* 1989, 2: 637-639.
17. Boe J, Stiksa G, Svensson K, Asbrink E. New method of evaluating patient preference for different inhalation delivery systems. *Ann Allergy* 1992; 68: 255-260.
18. Selroos O, Backman R, Forsén KO et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids - a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler®. *Allergy* 1994; 49: 888-890.
19. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols 1 - Physical and practical considerations. *Thorax* 1983; 38: 881-886.
20. Thompson J, Irvine T, Grathwohl K, Roth B. Misuse of metered-dose inhalers in hospitalized patients. *Chest* 1994; 105: 715-717.

Correspondência:

Pedro Silveira

Praça Cidade do Salvador, 312 - 1º E

4450 MATOSINHOS

A Propósito de Estratégias e de Consensos

E. MELO ROCHA*

Os Consensos e as Estratégias Globais na gestão e tratamento da asma brônquica estão na moda e fazem lei, devendo ser seguidos à risca sob pena de anátema para aqueles que não se submetem aos éditos emitidos pelos papas transnacionais da Alergologia. Ora essa respeitável élite médica pouco ou nenhum contacto tem com os doentes asmáticos, passando o seu tempo na gestão administrativa dos respectivos serviços, nas tarefas pedagógicas, na exaustiva leitura dos trabalhos dos seus pares e em reuniões, *meetings, workshops, congressos*, em longas e fatigantes viagens intercontinentais. De vez em quando, e em função da evolução dos conhecimentos teóricos, decidem editar novas normas a fim de justificar tanto esforço intelectual.^{1, 2, 3}

Após ter lido e relido as normas da *Global Initiative for Asthma* e dos últimos Consensos, sinto que há normas que não se adaptam à minha prática alergológica quotidiana. Essas contradições e dúvidas são as seguintes:

1. A contradição flagrante entre a própria definição de asma e a classificação proposta, *intermitent VERSUS persistent asthma*.
2. A necessária introdução da avaliação funcional respiratória nessa classificação, socorrendo-se no entanto, do mais rudimentar aparelho - o *peak flow meter (PFM)* - o qual só permite medir o parâmetro mais grosseiro de todos, o Débito de Ponta ou Débito Expiratório Máximo Instantâneo (DEMI).
3. A tímida introdução dos corticóides inalatórios (CSI), só a partir da *mild persistent asthma* (asma persistente ligeira).
4. O modesto lugar que a imunoterapia específica (IE) ocupa na *Global Initiative for Asthma* (GIA), como se o conflito imunológico não estivesse na

génese do processo asmático e inflamatório alérgico.

5. O esquecimento quase total da reabilitação respiratória (RR).

Passemos a analisar estes pontos:

Ponto 1) A asma é definida, entre outros parâmetros, como sendo uma doença inflamatória crónica caracterizada por uma sucessão de crises de broncospasmo reversível, total ou parcialmente, de maneira espontânea ou após tratamento broncodilatador.

Sendo assim, a asma é por definição uma doença com sintomas intermitentes, reversíveis. Na criança, a asma persistente com broncospasmo clínico e funcional basal mantido é excepcional. Esta forma de asma, que certos autores apelidam de Doença Crónica Obstructiva Infantil⁶ pode apresentar longos períodos de remissão clínica sem crises, adaptando-se a criança às limitações ventilatórias basais, quando controlada com corticoterapia, broncodilatadores nocturnos e reabilitação respiratória.

Assim sendo, a esmagadora maioria das asmas infantis são *intermitentes* e, nestes, existe um amplo leque de situações clínicas desde as crises esporádicas - intermitentes ligeiras - até às situações mais preocupantes, com crises muito frequentes - - intermitentes severas (mas nunca quotidianas de maneira persistente!).

A asma incapacitante, com crises diárias impedindo a actividade e escolaridade normal da criança, com dificuldade de fazer esforços mínimos, já praticamente não existe. Esta é a *asma persistente* severa com uma amputação funcional importante. E, este tipo de asma persistente grave desapareceu praticamente por duas razões:

* Pediatra e Alergologista

por um lado, os pais estão mais esclarecidos, mais sensibilizados, e levam muito mais cedo as crianças com sintomas respiratórios repetitivos ao alergopediatra; por outro, as orientações terapêuticas gerais (evicção, anti-inflamatórios inalados, reeducação respiratória, desporto) estão gradualmente a impôr-se no seio dos clínicos gerais e dos pediatras. Estes dois factores, na minha opinião, explicam o desaparecimento quase total das asmas persistentes severas na criança. Além disso, mesmo a frequência das crises como base classificativa das asmas, proposta pela *Global Initiative for Asthma* é, no mínimo, irrealista:

- a) “Sintomas intermitentes menos de uma vez por semana(!)” para o “grau asma intermitente”, o grau mais ligeiro;
- b) “Sintomas mais do que uma vez por semana mas menos do que uma vez por dia” para as asmas persistentes ligeiras;
- c) “Sintomas diários durante um tempo prolongado” para as asmas persistentes moderadas(!).

Voltemos rapidamente ao bom senso do velho Vialatte! Penso que todos os alergo-pediatras deveriam começar por ir ao dicionário e ver qual a diferença entre intermitente e persistente e, também, relevar as definições de asma. Isso permitir-nos-á rectificar os exageros da *Global Initiative for Asthma*.

Penso que os processos respiratórios com obstrução basal persistente e progressiva que observamos raramente na Criança - - a Doença Crónica Obstructiva - constituem talvez uma entidade patogénica própria, autónoma, de etiologia não alérgica, talvez auto-imune. Com efeito, observa-se nestas crianças um agravamento funcional progressivo, resistente a todas as medidas terapêuticas (CSI, RR, etc.). A confirmar-se esta hipótese, a separação dos processos patogénicos permitirá restituir à asma infantil o carácter intermitente, deixando-se de falar em *persistent asthma*.

Ponto 2) Já tivemos ocasião de assinalar em estudos anteriores^{8, 9} os limites do *Peak Flow*

Meter: sendo barato, portátil, prático, como débitómetro que é, só espelha o estado das grandes vias aéreas e não mostra o que se passa nos milhões de bronquíolos nem nos triliões de alvéolos. É ao nível dessas duas zonas que se processam os fenómenos fisiopatológicos principais.

A inflamação persistente dos bronquíolos pode levar à sua obstrução generalizada mas heterogénea, por rolhões mucosos e pelo edema em maior ou menor intensidade, consoante a gravidade do processo alérgico. A obstrução das pequenas vias aéreas, essencial na fisiopatologia da doença, só pode ser avaliada por curvas de débito-volume obtidas por pneumotacografia (acoplada ao espirómetro ou ao pleismógrafo).¹⁰

A sucessão de crises obstrutivas, mesmo ligeiras, pode conduzir à distensão alveolar numa primeira fase, e depois à insuflação pulmonar que só a pleismografia permite, de maneira elegante, avaliar. A persistência da insuflação pulmonar(**), sem grande tradução clínica, silenciosa portanto, pode evoluir para o enfisema pulmonar. Importa portanto ter a possibilidade de a detectar, avaliar e implementar as medidas terapêuticas necessárias (cinesiterapia). A reabilitação respiratória constitui, com efeito, o único método susceptível de normalizar o volume de gás intratorácico (VGIT), parâmetro que avalia a insuflação pulmonar.⁷

Voltemos ao estudo dos bronquíolos através da curva débito-volume. O estudo seriado permite-nos saber o estado de permeabilidade ou de obstrução, fixa ou reversível, das pequenas vias aéreas. Com efeito, é nas asmas moderadas ou graves que a intensidade da obstrução fixa, não reversível, é mais marcada.¹¹ Mas nem sempre existe correlação linear entre o aparente grau de gravidade clínica, a obstrução periférica e a insuflação pulmonar, embora a tendência seja para existirem alterações funcionais respiratórias mais frequentes e profundas nas asmas moderadas ou graves. No entanto, quando submetemos todas as crianças asmáticas, de maneira sistemática, a exames pleismográficos, tivemos ocasião

de verificar que crianças com uma ou duas crises anuais (intermitente ligeira) podem apresentar-se pontualmente obstruídas e/ou insufladas. Por outro lado, crianças com asma aparentemente grave podem, ao fim de 4 a 6 semanas de corticóides inalatórios e de reabilitação respiratória, apresentar todos os parâmetros funcionais normalizados e passarem a ter períodos de remissão muito prolongados e de boa qualidade. Todas as situações são possíveis e a regra é não haver regras absolutas.

Apresentar o DEMI (ou PEF) como o parâmetro funcional fundamental para a classificação de asma é um contrasenso que não corresponde minimamente à realidade da prática funcional respiratória na criança asmática. E ainda mais redutor é esse critério quando compartimenta as asmas infantis em asmas persistentes ligeiras - DEMI entre 80 e 100% do basal; persistente moderadas - DEMI entre 50 e 80% do basal; e persistente severa - DEMI abaixo de 50% do valor basal(!).

Pensamos que só o estudo funcional pleismográfico ou, pelo menos, espirométrico (curva débito-volume) durante vários meses, com medições antes, durante e após a CSI e a RR permite atribuir uma classificação personalizada, mas nunca definitiva, a cada criança asmática. E então chegamos à conclusão de que as asmas persistentes severas são excepcionais, as asmas intermitentes moderadas são pouco frequentes e que, finalmente, são as asmas intermitentes ligeiras e ligeiras-moderadas que constituem a grande maioria das asmas infantis!

O *Peak Flow Meter* é apenas um auxiliar valioso para detectar os períodos de agudização no domicílio.

Ponto 3) A corticoterapia inalatória: é um dado adquirido que o processo inflamatório de patogenia imuno-alérgica se encontra presente em todos os estádios do processo asmático, desde as formas clínicas pré-asmáticas até à asma grave. Por outro lado, está também definitivamente assente que a principal arma terapêutica actual é constituída pelo grupo dos anti-inflamatórios (CSI)^{12,13,14} podendo incluir

neste grupo o cromoglicato dissódico. No entanto, o cromoglicato tem uma adesão terapêutica diminuta (20%) devido à exigência de quatro inalações diárias. Pelo contrário, os corticóides inalados podem, de maneira eficaz, serem utilizados numa única dose diária, obtendo assim um elevado grau de adesão.

Pensamos que os CSI estão indicados, não só nas asmas moderadas e graves, mas também nas asmas intermitentes ligeiras e até nas formas pré-asmáticas (tosse espasmódica, pieira) durante curtos períodos de um a dois meses.

A utilização precoce dos CSI nas asmas ligeiras ou após uma crise de broncospasmo tem sobretudo uma finalidade preventiva, permitindo circunscrever rapidamente o processo inflamatório, as lesões induzidas pelos mediadores libertados pelos eosinófilos, evitar o processo de fibrose sub-epitelial, o espessamento da membrana basal e a hipertrofia dos músculos lisos peribrônquicos.

Os CSI podem ser utilizados em todas as etapas do processo asmático, de maneira intermitente, por períodos mais ou menos longos:

- a) de 1 a 2 meses nos estádios pré-asmáticos, nas asmas ligeiras e na fase pós-crítica;
- b) de 3 a 6 meses nas asmas moderadas;
- c) de 6 a 24 meses nas asmas intermitentes severas;
- d) de maneira permanente e a fortes doses (800 a 2000 µg) nas asmas persistentes, embora o risco de efeitos sistémicos adversos, em especial no metabolismo ósseo e no crescimento, seja real.¹⁵

Ponto 4) Imunoterapia específica (IE): o papel da IE tem sido progressivamente relegado para uma posição secundária, admitindo-se, no entanto, a sua indicação nas asmas atópicas moderadas, de maneira consensual. A explicação para esta atitude restrictiva é a de que a IE não se justifica nas asmas atópicas ligeiras, controladas apenas com os beta2 agonistas, sendo, por outro lado, demasiado perigosa nas asmas atópicas graves.^{1, 2, 5}

Parece-me que a abordagem deste problema é visto de maneira demasiado

mecanicista e restritiva. Com efeito, a IE não tem por finalidade tratar nem os sintomas clínicos nem as alterações funcionais respiratórias, mas sim as complexas perturbações imunoalergológicas que se exprimem pela produção excessiva das IgE específicas. E, ao tentar travar essa perturbação imunológica, procura-se diminuir toda a cascata de acontecimentos que vão da desgranulação dos mastócitos com libertação de mediadores broncoconstritores e activadores dos eosinófilos que estão na base do processo inflamatório da mucosa brônquica e bronquiolar até, paralelamente, à hiperreactividade brônquica.

Todos os alergo-pediatras têm a experiência da melhoria sintomática, da diminuição da reactividade brônquica, da diminuição do número e da intensidade das crises de broncospasmo, da melhoria da qualidade de vida, da cessação da terapêutica sintomática e anti-inflamatória após IE nas crianças asmáticas.¹⁶

Não existe, no entanto, correlação linear entre a intensidade das alterações imunoalergológicas (tamanho da pápula cutânea, quantificação das IgE específicas), o grau de inflamação brônquica (PCE), as alterações funcionais respiratórias (Raw, DEM50, VGIT) e as manifestações clínicas. Com efeito, todas as combinações são possíveis: asmas fortemente atópicas podem apresentar crises raras e ligeiras, o que traduz uma fraca reactividade brônquica e provavelmente um ligeiro grau de inflamação brônquica. No extremo oposto, vemos asmas com um ligeiro grau de atopia (*prick 2+, RAST score 2*) com crises frequentes e graves, o que traduz grande hiperreactividade e elevado grau de inflamação brônquica. Em princípio, esta última criança deveria ser tratada com fortes doses de CSI, apoiada pela cinesiterapia, enquanto que é à imunoterapia que deveríamos recorrer para tratar a criança do primeiro exemplo, com asma ligeira.

A imunoterapia específica pode e deve ser utilizada em todas as asmas onde o componente atópico isolado é dominante, quer

se trate de asmas ligeiras - e até nos estados pré-asmáticos com intensa sensibilização alérgica, a título preventivo de agravamentos futuros,^{16,17} nas asmas moderadas e mesmo nas asmas intermitentes severas após, neste último caso, um longo período de CSI e de cinesiterapia. O único quadro onde me abstendo de utilizar a IE é o das asmas persistentes severas, as quais são, sempre, a meu ver, processos patogénicos graves que talvez não devam entrar no quadro nosológico da asma atópica.

Os resultados a longo prazo do tratamento das asmas atópicas com a imunoterapia específica permitem obter uma percentagem de cerca de 75% de remissões prolongadas de boa qualidade e de 25% de recidivas.¹⁸

Como proposta de trabalhos futuros, pensamos ser interessante estudar a possibilidade de administrar a totalidade das doses de extracto alergénico num período de tempo mais curto (12 a 18 meses) comparando-o, ao fim de 5 a 10 anos, com um grupo de crianças asmáticas atópicas submetidas ao habitual período de 36 meses. Esta ideia nasce da constatação de crianças asmáticas que abandonam a IE ao fim de um ano e que apresentam longos períodos de remissão após tratamentos curtos. Este tipo de estudo não foi certamente feito entre nós.

Diminuir o longo período de 26 meses de injecções, aumentando as doses e diminuindo os intervalos a fim de administrar a mesma dose total do extracto é uma sugestão aliciante, sobretudo em Pediatria, onde as outras vias de administração ainda não deram provas cabais da sua eficácia.

Ponto 5) A Reabilitação Respiratória (cinesiterapia acompanhada ou seguida da prática regular de natação) consegue obter bons resultados não só na manutenção da qualidade das remissões clínicas como também e sobretudo, na reversibilidade da insuflação pulmonar e da obstrução brônquica, sendo a obstrução das pequenas vias aéreas (DEM50) a alteração mais difícil de normalizar.⁷

A reabilitação respiratória constitui para muitas crianças asmáticas o último recurso,

e com excelentes resultados após o insucesso da CSI e da IE. No entanto, a reabilitação respiratória é quase sempre esquecida ou menorizada nos diferentes Consensos propostos.

Pensamos, em conclusão, que a abordagem da criança asmática exige da parte dos pediatras alergologistas muito pragmatismo e bom senso, reservando a todas as novas modas emitidas pelos *globetrotters do show business* médico, um olhar muito circunspecto e prudente. Com efeito, as modas passam e os asmáticos continuam a necessitar da nossa atenção. E os nossos cuidados, embora modulados por novos conceitos fisiopatológicos e novas terapêuticas, devem basear-se essencialmente na experiência de cada um confrontada regularmente com a experiência de todos.

BIBLIOGRAFIA (sumária):

1. Global strategy for asthma management and preventions - Global Initiative for Asthma. *National Institutes of Health*. Publ. n.º 95-3659. Jan. 1995.
2. Estratégia global para a gestão da asma brônquica - Curso de post-graduação - XVII Reunião Anual da SPAIC - 28 Nov 96; **Marianela Vaz e col.** H.S. João, Porto.
3. Pauwells R. The International Consensus on the diagnosis and management of asthma. *Europ Resp Rev*. 1993; 3:15.483-9.
4. Warner JO. A follow-up statement from an international paediatric asthma consensus group. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 240-8.
5. Scheiman P e col. Asthma, principes et stratégies. *Cad Imun Alerg Ped*. 1996; 11: 1.11-9.
6. Bellon G. Bronchopathie chronique obstructive de l'enfant. *Rev Prat*. 1988; 38:101.
7. Melo Rocha E. L'action de la réhabilitation respiratoire sur les altérations fonctionnelles ventilatoires chez l'enfant asthmatique. *All et Imun*. 1993; 25: 1.26-34.
8. Melo Rocha E. O exame da função respiratória na criança asmática. Interesse, erros e mitos. *Cad Im Alerg Ped*. 1989; 4:4:16.
9. Melo Rocha E e Couto A. O diagnóstico funcional respiratório em Pediatria. In "O diagnóstico funcional respiratório na Prática Clínica". A. Couto e col. *Edit Fund Cal Gulbenkian*. Lisboa 1992; pg. 203-14.
10. Couto A., Arzt G. Estudo da função respiratória na prática clínica. *Edit LEPUCI*. Lisboa 1980.
11. Melo Rocha E. A contribuição do exame da função respiratória na avaliação da asma brônquica na criança. *Cad Imun Alerg Ped*. 1990; 5:3.12-17.
12. Barnes P.J., Pederson S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Resp Dis*. 1993; 148 (part 2). S1, S26.
13. Robinson D.S., Geddes D.M. Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *J Asthma*. 1996; 33(1):5.
14. König P. The risk and benefits of inhaled corticosteroids. *Eur Resp Rev*. 1993; 3:14,501.
15. Padfield PL, and col. Inhaled corticosteroids: The endocrinologist's view. *Eur Resp Rev*. 1993; 3:15,494.
16. Trindade JC e col. Imunoterapia específica. *Cad Imun Alerg Ped*. 1993; 1:29.
17. Melo Rocha E. Effet de deux protocoles thérapeutiques dans les formes mineures d'allergie respiratoire. *All et Immun*. 1996; 18:29.
18. Melo Rocha E, César Ramos JM, Ribeiro L e col. Possibilités diagnostiques et thérapeutiques chez les enfants atteints de formes mineures d'allergie respiratoire. *Médic et Hygiène*. 1987; 45:1021.
19. César-Ramos JM. Management of "frequent episodic/persistent pediatric asthma". *Cad Imun Alerg Ped*. 1996; 11.1:21-29.
20. Melo Rocha E. Avaliação da eficácia da imunoterapia específica nove anos após o seu início em crianças asmáticas. *Cad Imun Alerg Ped*. 1992; 3:5-12.

* Os meus agradecimentos ao Prof. J.C. Trindade pelas pertinentes correções e sugestões e pela paciente revisão deste artigo.

** Certos autores usam HIPERINSUFLAÇÃO em lugar de INSUFLAÇÃO. Este termo hiperinsuflação vem da escola anglo-saxónica, hyperinflation, mas trata-se de uma redundância, pois o termo correcto é INSUFLAÇÃO que já significa patológico, anormal, exagerado, "gas em excesso retido nos pulmões".

Redefinindo a Rinite

M.GRAÇA CASTEL-BRANCO*

INTRODUÇÃO

Damos início neste número da Revista à publicação dos cinco capítulos que constituem a monografia sobre Rinite que apoia a acção de formação dos Clínicos Gerais envolvidos no projecto "REDEFININDO A RINITE" e que são da autoria de uma equipa nomeada pela Direcção da S.P.A.I.C., coordenada por M. Graça Castel-Branco, tal como é referido no Editorial deste número. A 1ª parte trata dos MECANISMOS E CLASSIFICAÇÃO dos diferentes tipos de rinite, seguindo-se os capítulos de DEFINIÇÃO E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS (Pedro Lopes da Mata), DIAGNÓSTICO DIFE-RENCEIAL (Josefina Rodrigues Cernadas), CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS (José Ferraz de Oliveira) e TRATAMENTO (Ana Todo-Bom, Celso Pereira e Carlos Loureiro).

É nossa intenção divulgar pelo maior número possível de colegas de Clínica Geral este trabalho, no sentido de uma boa conjugação de esforços na luta contra um dos flagelos das sociedades modernas - A DOENÇA ALÉRGICA.

Conhecida a prevalência da Rinite na nossa população, bem como os principais factores de risco, estaremos em condições de avançar para a abordagem científica da qualidade de vida destes doentes com questionários correctamente desenhados e validados e para a avaliação dos custos económicos implicados no diagnóstico e tratamento desta patologia.

MECANISMOS NA RINITE

Os sintomas agudos ou imediatos na rinite alérgica-prurido, espirros, rinorreia aquosa, congestão nasal -

- são explicados pela activação, dependente da IgE, dos mastócitos da mucosa nasal. Esta activação resulta na libertação de mediadores, uns pré-formados (a histamina, a triptase), outros formados de novo e derivados da membrana celular (leucotrienos, prostaglandinas, PAF). Estes mediadores são responsáveis por vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. A sua acção estimulante sobre os nervos aferentes provoca o prurido e os espirros. A secreção glandular aumentada resulta em rinorreia. A vasodilatação e a permeabilidade vascular aumentada explicam a congestão nasal.

O conjunto destes fenómenos constitui a chamada fase imediata da reacção alérgica (Fig. 1).



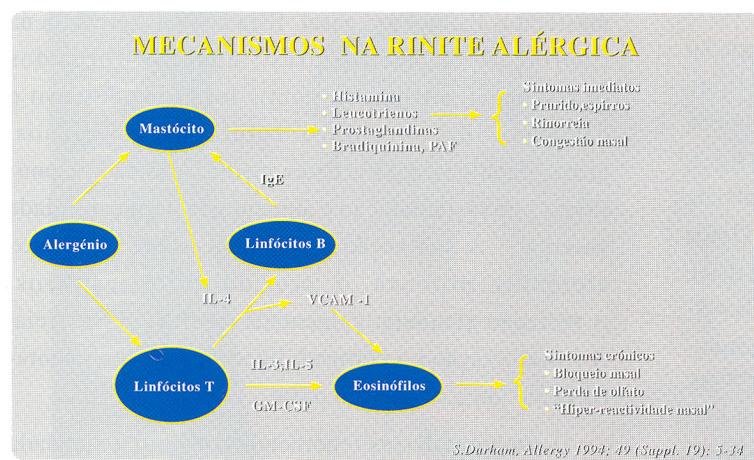
Os sintomas crónicos da rinite, em que a obstrução ou bloqueio nasal é o sintoma mais perturbador, estão dependentes fundamentalmente de células e dos seus meios de comunicação, as citocinas que têm sido implicadas na fase de reacção tardia que ocorre 4 a 6 horas após a reacção imediata. Aqui assumem papel relevante os linfócitos T e os próprios mastócitos como fontes das citocinas IL4, IL3, IL5 e GM-CSF (as chamadas citocinas Th₂), responsáveis, entre outras funções, pela acumulação, maturação, diferenciação e so-

* Chefe de Serviço de Imunoalergologia
Unidade de Imunoalergologia - H.S. João, Porto

brevivência aumentada dos eosinófilos, células características da rinite alérgica e sistematicamente presentes em lavados nasais e em biópsias da mucosa.

A inflamação nasal crónica com os seus conhecidos sintomas de obstrução, perda de olfacto e hiper-reactividade nasal a diversos estímulos inespecíficos, estaria assim dependente daquele jogo celular.

S. Durham resume a sua hipótese de mecanismo da rinite alérgica no esquema representado na Fig. 2.



Um outro esquema de Howarth (do grupo de Southampton), resume a sua visão global dos mecanismos envolvidos na rinite alérgica, privilegiando a relação das citocinas com a eosinofilia tecidual. Salienta a expressão das moléculas de adesão no endotélio vascular da mucosa nasal e dos seus correspondentes ligandos nas células sanguíneas circulantes e do seu papel na acumulação de determinados tipos celulares nos tecidos alvo. O papel das células epiteliais, bem como de outras células estruturais, os fibroblastos por exemplo, como intervenientes activos e não passivos no processo, é realçado também, principalmente através da produção de IL8, com acção quimiotáctica potente sobre o eosinófilo. (Fig. 3 - Hipótese de mecanismo da rinite alérgica).

A compreensão do eixo Th₂ - IgE - mastócito - eosinófilo, ou seja da doença atópica, permitirá o desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico e tratamento.

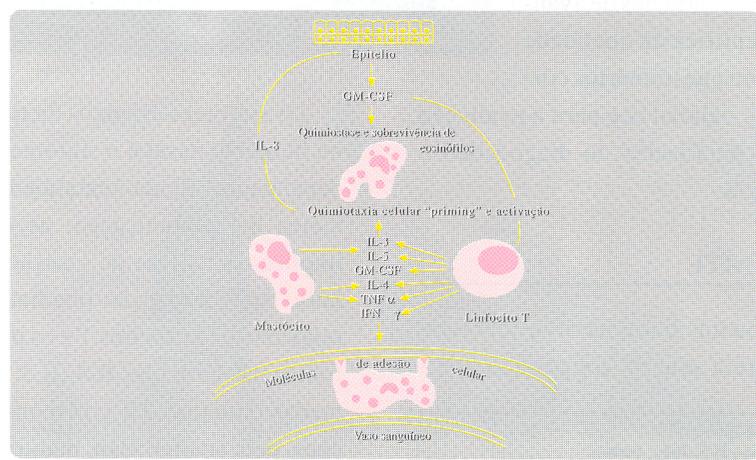
Menos bem estudados estão os mecanismos envolvidos na rinite não alérgica, mas acredita-se que, embora os acontecimentos iniciais possam envolver intervenientes particulares, nomeadamente os estímulos desencadeadores do processo, a sequência final poderá ser idêntica à da rinite alérgica.

CLASSIFICAÇÃO - TIPOS DE RINITE

Há várias classificações de rinite, mas adoptamos a do relatório do Congresso Internacional sobre o Diagnóstico e Tratamento da Rinite, publicado como suplemento do vol. 49 do "Allergy" em 1994. Reflecte o trabalho de clínicos e investigadores nas áreas de Imunoalergologia e Otorrinolaringologia que se reuniram durante o ano de 1993 e é principalmente dirigido aos médicos dos Cuidados de Saúde Primários.

No que diz respeito à classificação dos tipos de rinite, são considerados nesse relatório três grupos:

- Rinite Alérgica** - Sazonal; Perene
- Rinite Infecciosa** - Aguda; Crónica (específica e não específica)
- Outras** - Idiopática. Não alérgica eosinofílica (NARES). Ocupacional. Hormonal. Induzida por fármacos. Irritativa. Alimentar. Emocional. Atrófica.



Para alguns autores, o terceiro tipo é classificado como rinite não alérgica não infecciosa, onde incluem as rinites a que chamam HIPER-REACTIVAS, as causadas por alterações ANATOMÍCAS e as que acompanham os TUMORES (Ian Mackay,

1989, Rhinitis - Mechanisms and Management, eds. RSM).

O termo “rinite vasomotora” deve ser abandonado, uma vez que em todos os tipos de rinite, incluindo a alérgica, o mecanismo é vasomotor. Para alguns deverá ser substituído por rinite “hiperreactiva”, designando o grupo de doentes que reagem a estímulos de intensidade mínima. Na origem desta rinite hiperreactiva está por vezes uma infecção vírica das vias aéreas superiores, mas em muitos casos tal não acontece.

Aspectos clínicos e etiológicos particulares ajudam a caracterizar os diferentes tipos de rinite.

1. RINITE ALÉRGICA

Na **rinite alérgica sazonal**, o prurido, espirros e rinorreia são os sintomas principais. Muitas vezes acompanham-se de congestão nasal. Prurido ocular, na faringe e ótico associam-se frequentemente e, em 20% dos casos, a asma está também presente.

Os alergénios mais frequentemente responsáveis são pólenes disseminados na atmosfera pelo vento, variando o seu tipo com o clima particular de determinada área geográfica, nomeadamente com as estações do ano. Entre nós, em Fevereiro e Março, são os pólenes das árvores os principais responsáveis e em Abril, Maio e Junho, as gramíneas.

Os esporos fúngicos atmosféricos predominam no Verão e no Outono, como é o caso da *Alternaria* e *Cladosporium*. Os ácaros do pó de casa, considerados um alergénio perene, podem aumentar nos Outonos húmidos e serem responsáveis por sintomas predominantemente sazonais.

Factores climáticos tais como as chuvas, ventos, horas de sol, temperatura, altura das nuvens, podem influenciar as contagens de pólenes atmosféricos e a prevalência dos sintomas.

Reactividade cruzada entre pólenes e alergénios alimentares é frequente, pela presença de alergénios estruturalmente relacionados. É o caso da alergia ao pólen de videiro muitas vezes associada ao síndrome de alergia oral (prurido e edema da mucosa oral) ao comer frutos frescos, maçã, pêssego e cereja.

Na **rinite alérgica perene** os sintomas são os mesmos da rinite alérgica sazonal, mas a obstrução nasal é

geralmente mais intensa e o prurido ocular é raro. São sintomas crónicos e persistentes, muitas vezes associados a outros problemas, respiração oral, ressonar e sinusite. Os alergénios responsáveis são geralmente domésticos, ácaros do pó de casa e de armazenamento mais raros, pelos de animais, algumas espécies de fungos e baratas, estes últimos alergénios relevantes em algumas áreas.

2. RINITE INFECCIOSA

A **rinite infecciosa** pode ser aguda e crónica. A rinite aguda é a maior parte das vezes provocada por vírus, mas a infecção secundária por bactérias (*Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*) associada a sinusite, é comum.

A rinite infecciosa crónica específica pode ser devida a infecção com um microorganismo específico (sifilis, tuberculose, rinoscleroma, lepra). Apresenta-se com congestão nasal, rinorreia mucopurulenta, pressão e dor facial e perturbações do olfacto. O nariz e os seios perinasais também podem ser cronicamente infectados por fungos. A rinite infecciosa crónica inespecífica, mais comum que a forma anterior, pode surgir em indivíduos com patologias sistémicas de base: alergia; deficiência mucociliar (discinesia ciliar primária ou produção de muco anormalmente viscoso) ou imunodeficiências (deficiências de IgA, hipogammaglobulinemia comum variável ou deficiências de subclasses de IgG). Os doentes imunocomprometidos, por tratamentos com fármacos imunodepressores ou com síndrome de imunodeficiência adquirida, estão também sujeitos a infecções nasais e paranasais.

3. OUTROS TIPOS DE RINITE, incluem:

A **rinite idiopática** (também chamada imprópriamente “vasomotora”) é caracterizada por hiperreactividade nasal a estímulos não específicos (dores intensos, irritantes como fumo de tabaco e poeiras várias, alterações de temperatura e humidade). Um subgrupo dentro destas formas de rinite idiopática é a **rinite não alérgica com eosinofilia** (NARES) em que os doentes apresentam um perfil característico: meia idade, com sintomas perenes de crises de espirros, prurido nasal, rinorreia e ocasionalmente anosmia, os testes cutâneos são negativos e a IgE sérica total não está elevada.

A rinite ocupacional surge em resposta a agentes presentes no ambiente profissional: poeiras de grãos de cereais, madeiras, latex, produtos químicos, animais de laboratório (ver adiante Considerações Especiais).

A rinite hormonal ocorre na gravidez, na puberdade, na pós-menopausa, nos idosos. O hipotiroïdismo e a acromegalia podem também acompanhar-se de rinite.

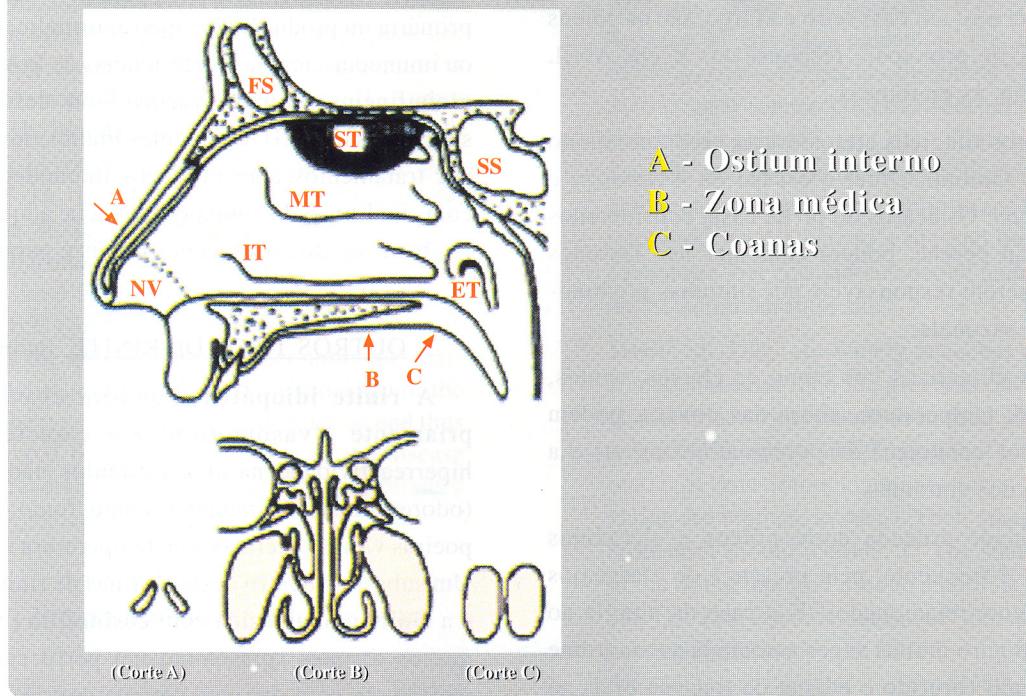
A rinite induzida por fármacos deve ser distinguida da rinite medicamentosa, esta última resultado do abuso de descongestionantes nasais e drogas, como a cocaína (ver adiante Considerações Especiais). São fármacos conhecidos como indutores de rinite, alguns anti-hipertensores (reserpina, metildopa, IECA), alguns AINES e a própria aspirina (frequentemente associada a polipose e asma), contraceptivos orais, medicamentos anti-enxaqueca e vasodilatadores periféricos.

A rinite induzida por alimentos, verdadeiramente alérgica, raramente aparece isolada. Certos alimentos produzem sintomas de rinite por mecanismo não alérgico: alimentos muito condimentados e o álcool, por ex., por vasodilatação local. Certos corantes e conservantes e muitos componentes presentes nas bebidas alcoólicas podem ser responsáveis por sintomas alérgicos.

Factores emocionais, tais como o stress e o acto sexual, por vias autonómicas, podem provocar sintomas nasais ou agravá-los por hiperreactividade parasimpática tal como na úlcera gástrica ou o síndrome do cólon irritável.

A rinite atrófica primária é caracterizada por atrofia progressiva da mucosa e da estrutura óssea dos cornetos, com muco muito viscoso e formação de crostas, libertando um cheiro fétido (ozena). Acompanha-se de hiposmia e complica-se frequentemente de cefaleias e sinusite crónica.

PAREDE LATERAL DAS FOSSAS NASAIS EM CORTE



A - Ostium interno

B - Zona médica

C - Coanas