SOCIEDADE PORTUGUESA DE ALERGOLOGIA E IMUNOLOGIA CLÍNICA

DIRECÇÃO

Presidente
J. Rosado Pinto

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

Secretário-Geral
Carlos Nunes

Secretário-Geral Adjunto
J. Ferraz de Oliveira

Tesoureiro
Pedro Lopes da Mata

ASSEMBLEIA GERAL

Presidente
Celso Chieira

Vice-Presidente
Mário Queiroz

Secretário
Jorge Pires

COMISSÃO VERIFICADORA DE CONTAS

Mário Loureiro
Maria Leonor Bento
A. Rodrigues Dias

XIX Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Vai realizar-se este ano em Coimbra a XIX Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Foi esta cidade a escolhida para acolher o grupo de clínicos e investigadores que durante três dias se vão debruçar sobre os problemas mais importantes e actuais da patologia alérgica e confrontar experiências e atitudes das diferentes escolas que elegeram estes temas como motivo de reflexão nos seus múltiplos trabalhos científicos.

Razão de orgulho terá a cidade que organiza a reunião anual que pela primeira vez conta com a participação efectiva da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica com toda a notoriedade de tão prestigiada instituição científica. Razão de orgulho também porque conseguirá agregar em torno deste evento a Associación Castellana--Leonesa de Alergia e Inmunologia Clínica e a Sociedad Gallega de Alergia, sociedades científicas de regiões limítrofes de Portugal e com as quais é imperativo estreitar relações profissionais e afectivas.

Esta tem sido uma preocupação constante da actual Direcção pela importância que esta postura assume na projecção e reconhecimento da Imunoalergologia Portuguesa na comunidade médica e na população em geral, dentro e fora do País.

Para as conferências foram seleccionados temas versando aspectos da imunologia básica e fisiopatologia da doença alérgica introdutórios de temas de cariz mais prático relativos à clínica e terapêutica desta patologia. A asma brônquica será naturalmente mais uma vez focada, dada a sua extrema relevância quer pela frequência da patologia quer pelo seu impacto clínico e social. A educação do asmático, um assunto sempre actual e sempre incompleto, será também motivo de atenção nesta reunião, aliás reflexo de uma atitude vocacionada para a informação do doente como prioritária nas opções desta Sociedade. Serão

também objecto de reflexão a alergia a fármacos e a alimentos e ainda as polinoses, um tema particularmente caro à região de Coimbra.

Esperam-se trabalhos para agrupamento em comunicações livres versando os mais diversos temas da Imunoalergologia, reflexo da vitalidade desta Sociedade Científica e das muitas áreas de investigação clínica a que se vêm dedicando os seus associados.

O primeiro dia de trabalho incluirá cursos de formação versando os temas "Imunoalergologia Cutânea" e "Provas de Provocação Específica". Serão também ministrados um curso dirigido à Clínica Geral sobre reacções anafilácticas e outro dirigido a enfermeiros versando temas práticos de Imunoalergologia nomeadamente a imunoterapia específica.

A monumental cidade de Coimbra, reconhecida pela riqueza da sua tradição académica terá certamente a sabedoria de receber os seus visitantes com toda a magia que lhe é inerente e de a todos proporcionar um inesquecível tempo de saudável convívio científico.

Ana Todo-Bom

(Coordenadora da XIX Reunião Anual da SPAIC)

Disautonomia Geral na Asma? Relação com Hiperreactividade Brônquica, Inflamação e Atopia

L. MIGUEL CAPÃO FILIPE[1], J. RODRIGUES[2], J. LUÍS DELGADO[3], J. CAPÃO FILIPE[4], L. CUNHA[5], H. BARROS[6], J. CASTRO CORREIA[7], MARIANELA VAZ[8]

RESUMO

A asma brônquica é uma doença de etiologia multifactorial, para a qual contribuem alterações do funcionamento de sistema nervoso autónomo (SNA). Neste trabalho, os autores avaliam a hipótese dessas alterações serem generalizadas e a sua possível relação com outros factores etiopatogénicos da asma - - a inflamação brônquica e a atopia. Estudaram-se 18 doentes com asma alérgica moderada, avaliando o reflexo pupilar à luz (RPL) por pupilometria de infra--vermelhos (Pupilscan®), os níveis séricos de proteína catiónica do eosinófilo (ECP) e da IgE específica para alergéneos comuns (Phadiatop®-CAP System, Kabi Pharmacia) e a hiperreactividade brônquica inespecífica (provas de metacolina e de água destilada). Os resultados da pupilometria compararam-se aos de 51 controlos saudáveis. No RPL o tempo para a velocidade de constrição máxima (TMMCV), inversamente correlacionado com o sistema parassimpático, foi significativamente menor nos asmáticos do que nos controlos (0,36±0,01 seg *vs* 0,40±0,01 seg; p=0,002). Encontrou-se uma correlação directa entre os resultados do Phadiatop® e a actividade parassimpática (TMMCV: r= -0,56; p= 0,03). Os doentes com níveis de ECP dentro dos valores de referência apresentaram maior actividade parassimpática, quando comparados com os asmáticos com níveis de ECP elevados, existindo globalmente uma correlação inversa entre a ECP e a actividade parassimpática (valor percentual da RA relativamente ao diâmetro inicial (%RRA: r=-0,63; p= 0,014). Estes resultados são consistentes com a hipótese de disfunção do controlo central do SNA na asma, ocorrendo uma hiperreactividade geral parassimpática, que se traduz no reflexo pupilar à luz. Na asma alérgica moderada a maior actividade do parassimpático é concomitante com a maior extensão de sensibilização alérgica. Por outro lado, os doentes com menor expressão inflamatória, avaliada pelos níveis séricos de ECP, parecem ter maior disautonomia.

PALAVRAS-CHAVE: Asma, atopia, ECP, eosinófilos, sistema nervoso autónomo, Phadiatop®, pupilometria, reflexo pupilar à luz.

SUMMARY

DYSAUTONOMIA IN ASTHMA? - - RELATIONSHIP WITH BRONCHIAL HYPERREACTIVITY, INFLAMMATION AND ATOPY

Autonomic nervous system (ANS) abnormalities in asthma may be generalized. We evaluated this hypothesis, and a possible relationship with inflammation, bronchial hyperreactivity and atopy. The pupillary light reflex (PLR) with infrared pupillometer (Pupilscan®), serum ECP levels, specific IgE Phadiatop® (CAP System Kabi Pharmacia), Methacholine and distilled water challenge were perfomed in 18 moderate allergic asthmatics. We used 51 healthy controls for the LPR. The time of maximum constriction velocity, inversely correlated with the parasympathetic system (PS), was significantly lower in asthmatics than in controls (0.36±0.01 sec vs 0.40±0.01 sec; p= 0.002). We found a direct correlation between Phadiatop® levels and PS activity (TMMCV: r= -0.56; p= 0.03). In asthmatics, the ECP levels were negatively correlated with the PS activity (reflex amplitude as % of initial diameter (%RRA): r=-0.63;

(1) Assistente Eventual de Medicina Interna do Hospital de Aveiro, estagiário na Unidade de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto.

(2) Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto.

(3) Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina do Porto, Assistente Hospitalar, Serviço de Imunologia e Unidade de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto.

(4) Assistente Hospitalar de Oftalmologia do Hospital de São João, Porto.

(5) Assistente Eventual de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto.

(6) Professor Associado da Faculdade de Medicina do Porto, Serviço de Higiene e Epidemiologia.

(7) Professor Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto, Director do Serviço de Oftalmologia do Hospital de São João, Porto.

(8) Directora da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de São João, Porto

p= 0.014). Patients with serum ECP within reference levels had significantly higher PS activity than those with high ECP. These results are consistent with the hypothesis of a dysfunction of the central drive of ANS in asthmatics, with a general hyperreactivity of the PS, as evaluated by the LPR. Moderate allergic asthmatics with a higher PS activity seem to have higher allergic sensitization. Patients with lower serum ECP, and possibly airway inflammation, have a higher severe dysautonomia.

KEY-WORDS: Asthma, atopy, autonomic nervous system, ECP, eosinophils, Phadiatop®, pupillary light reflex, pupillometry.

INTRODUÇÃO

A asma brônquica é uma doença de etiologia multifactorial, em que participam mecanismos imunológicos e não imunológicos, que na maior parte dos casos, actuarão em conjunto.[1] O Sistema Nervoso Autónomo (SNA) regula muitas das funções das vias aéreas[2] influenciando, designadamente, o tónus do músculo liso, a secreção do muco, o transporte de fluidos através do epitélio, o fluxo sanguíneo da circulação brônquica e a permeabilidade microvascular.

Na asma brônquica, os mecanismos neuronais podem não só contribuir para a fisiopatologia da doença, mas também interferir na modulação da resposta inflamatória, influenciando a migração e libertação de mediadores de diversas células inflamatórias.[3,4] Das várias facetas da desregulação autonómica descritas na asma, tem sido proposta a ocorrência de uma alteração do equilíbrio normal entre os mecanismos excitatórios (colinérgico, α-adrenérgico e não adrenérgico não colinérgico- NANC) e os mecanismos inibitórios (β-adrenérgico e NANC broncodilatador), com um maior balanço no sentido dos primeiros, defeito no sistema inibitório ou em ambos, predispondo assim ao broncospasmo.

Os nervos colinérgicos são a via broncoconstritora predominante nas vias aéreas,[2] actuando por diferentes mecanismos.[5] Nestes, incluem-se o aumento do tónus central vagal colinérgico e a activação de reflexos colinérgicos a partir de nervos sensoriais aferentes de localização brônquica, ou fora das vias aéreas - nariz, laringe e esófago. Identificaram-se três subtipos de receptores muscarínicos nos nervos colinérgicos das vias aéreas.[4] Os receptores M3 estão presentes no músculo liso e glândulas submucosas, sendo responsáveis pela contracção muscular e secreção de muco. Os auto-receptores M2, pré-juncionais, são inibidores por *feedback* da libertação de acetilcolina, limitando a broncoconstrição vagal. Os receptores M1, ganglionares, são excitatórios, isto é, facilitam os reflexos colinérgicos, parecendo ser importantes na regulação crónica da transmissão nodular parassimpática. Na doença asmática poderá ocorrer um defeito nos autoreceptores M2, com perda do controlo normal por *feedback* da secreção de acetilcolina. Por outro lado, pensa-se que os receptores M1, pelo seu papel facilitador e pelo aumento do tónus vagal que ocorre durante a noite, possam relacionar-se com a asma nocturna.[4]

Os mecanismos adrenérgicos compreendem a inervação simpática, as catecolaminas circulantes e os adreno-receptores α e β. Os nervos adrenérgicos não controlam directamente os músculos brônquicos, mas podem influenciar a neurotransmissão colinérgica via receptores pré-juncionais α e β.[2] Na ausência de inervação adrenérgica directa, o controlo adrenérgico promovido pela adrenalina circulante é um importante mecanismo de defesa da broncoconstrição. Os receptores α têm sido particularmente relacionados com a regulação do fluxo circulatório brônquico, o qual indirectamente poderá influenciar a hiperreactividade brônquica.[4] A nível pulmonar, os receptores β2 estão localizados em diferentes tipos celulares e têm múltiplas funções, destacando-se porém a sua maior expressão na musculatura lisa brônquica, com acção mio-relaxante significativa.

Por outro lado, demonstrou-se a existência nas vias aéreas de inervação que na sua natureza não é adrenérgica, nem colinérgica: NANC.[6] Actualmente existem evidências de que os seus efeitos são mediados pela libertação de co-transmissores de nervos autonómicos clássicos.[4] O sistema NANC broncodilatador tem como principal neurotransmissor o polipeptídeo intestinal vasoactivo (VIP). O VIP parece actuar como um mecanismo de frenação dos nervos colinérgicos brônquicos, seja como antagonista funcional, seja como inibidor da libertação da acetilcolina, influenciando também o fluxo circulatório brônquico e a secreção de muco.[6] Outras vias NANC são broncoconstritoras, constituindo o sistema NANC excitatório. Estas libertam taquicininas, como a substância P (SP) e neurocinina A (NKA) das fibras tipo C das terminações dos nervos sensoriais, e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). A NKA é um potente broncoconstritor, a SP influencia a permeabilidade microvascular e a secreção de muco e o CGRP contribuirá também para a hiperemia brônquica.[6]

O conceito de *inflamação neurogénica*, relacionado com o contributo de mecanismos neuronais para a reacção inflamatória, que está bem estabelecido para a pele e intestino, pode também ser aplicado ao compartimento das vias aéreas.[2] Deste modo, a libertação de neuropeptídeos, sobretudo os do grupo das taquicininas (SP e NKA) pelos nervos sensoriais, com acção pró-inflamatória, interferindo na vasodilatação, na permeabilidade vascular e na activação de células inflamatórias, contribuirão para os mecanismos da inflamação crónica das vias aéreas. Por sua vez, as células da inflamação produzirão factores tróficos, do tipo do factor de crescimento dos nervos (NGF) com acção proliferativa dos nervos sensoriais e citocinas que estimularão a síntese de taquicininas pelos nervos sensoriais.[4] Outros media-

dores da inflamação como o tromboxano e a prostaglandina D2 poderão facilitar a libertação de acetilcolina dos nervos terminais pós-ganglionares através dum possível efeito nos receptores pré-juncionais. Assim, nas alterações inflamatórias clássicamente descritas na asma,[3] com intervenção preponderante de mecanismos imunológicos e celulares a vários níveis, deve adicionar-se actualmente um componente de *inflamação neurogénica*.

Diferentes estudos [7-12] têm sugerido que nos asmáticos, as alterações autonómicas, de que resultará o desequilíbrio do controlo normal do SNA, poderão ser generalizadas. Poderá assim ocorrer uma *disautonomia* geral, não limitada às vias aéreas, com manifestações de hiperreactividade geral parassimpática ou de alterações adrenérgicas α ou β. Vários testes clássicos têm sido utilizados para estudar as alterações autonómicas gerais nos doentes asmáticos. Por exemplo, já em 1980, *Smith e cols*[7] publicaram os resultados de um trabalho em que estudavam duma forma não dinâmica a reacção pupilar à instilação local de cloreto de carbamilcolina, tendo verificado que nos indivíduos asmáticos, alérgicos ou não, havia uma hiperreactividade colinérgica global, além de hiporreactividade dos receptores β adrenérgicos. *Kallenbach e cols*[8] encontraram uma maior magnitude da arritmia sinusal respiratória registada por ECG, indicador de aumento do controlo neuronal parassimpático para o nó sino-auricular, nos doentes asmáticos. *Shah e cols,*[9] usando diversos testes de avaliação da função autonómica, tais como a manobra de Valsalva, arritmia sinusal respiratória e massagem do seio carotídeo, verificaram que em 50 doentes asmáticos, na sua maioria não atópicos, havia uma resposta parassimpática significativamente aumentada, e que era independente da atopia. O estudo realizado por *Korematsu S,*[12] usando o método de análise espectral da frequência cardíaca, foi também consistente com a existência de alterações da regulação parassimpática na asma brônquica.

Recentemente foram introduzidas novas técnicas de avaliação *in vivo* do SNA. Referimo-nos ao pupilómetro de infravermelhos, tipo Pupilscan® System.[13] A capacidade do pupilómetro, ligado a técnicas computorizadas de processamento de imagem, de registar e analisar dinamicamente o reflexo pupilar à luz (RPL), dependente do sistema nervoso parassimpático (SNPS) e simpático (SNS), parece ser um método ideal para o estudo da disautonomia na asma, dado ser simples, seguro e não invasivo.[14]

O objectivo deste estudo foi o de avaliar, através do RPL registado pelo pupilómetro de infra-vermelhos, a função autonómica *in vivo* em doentes asmáticos, para investigar a hipótese de ocorrência de uma *disautonomia geral* na asma. Tentámos também estabelecer a relação dos parâmetros do SNA avaliados, com outros factores etiopatogénicos da asma brônquica, como a hiperreactividade brônquica inespecífica (estudada pelas provas de metacolina e água destilada), a inflamação brônquica (avaliada pelos níveis séricos de proteína catiónica do eosinófilo: ECP) e a intensidade de sensibilização a alergénios inalantes comuns (avaliada pelo Phadiatop®).

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foram estudados 18 doentes com asma moderada, definida de acordo com o *International Consensus Report*,[15] com uma média de idades de 28±7 anos, sendo 10 do sexo masculino e 8 do sexo feminino e com um tempo de evolução da doença de pelo menos 2 anos (**Quadro I**). Todos os doentes eram atópicos, com sensibilização a alergéneos ambienciais comuns (testes cutâneos *«prick»* positivos para ácaros do pó da casa). Utilizamos como controlos para o RPL, 51 indivíduos saudáveis, não fumadores, recrutados entre profissionais de saúde e suas famílias, bem como entre estudantes da Faculdade de Medicina, com uma média de idades de 22±4 anos, sendo 22 do sexo masculino e 29 do sexo feminino.

Quadro I - Distribuição de acordo com a idade, sexo, duração de doença, PC20M, PD20AD, IgE total, Phadiatop®, na amostra de asmáticos (n = 18).

	n (%)	Média ± DP
Idade (anos)		28±7
Sexo		
Masculino	10 (56)	
Feminino	8 (44)	
Duração doença (anos)		12±7
2 a 10	5 (28)	
11 a 20	7 (39)	
21 a 30	6 (33)	
$PC_{20}M$ (mg/ml)		1,32±1,95
≥ 4	2 (11)	
< 4	16 (89)	
$PD_{20}AD$ (ml)*		38,6±34,0
(+)	8 (47)	
(–)	9 (53)	
IgE total (kU/L)**		818 ±1069
< 380	7 (44)	
> 380	9 (56)	
Phadiatop® (kU/L)**		31,14±19,95
ECP (µg/L)**		10,52±4,68
≤ 11,3	9 (56)	
> 11,3	7 (44)	

(*) n = 17.
(**) n = 16.

Constituíram critérios de exclusão, doenças conhecidas com envolvimento ocular ou uso de tópicos oculares, doenças do sistema nervoso central ou periférico, ou utilização no período de estudo de algum fármaco actuante sobre o SNA. Todos os asmáticos mantiveram estabilidade clínica e funcional durante o tempo de estudo e e não tiveram dificuldades na interrupção das drogas broncodilatadoras .

A hiperreactividade brônquica inespecífica foi estudada pela prova de Metacolina (M) e Água Destilada (AD). A primeira foi realizada segundo o método de *Cockroft*,[1,16] consistindo em inalações sequenciais de M, em concentrações crescentes, em progressão geométrica de 0,03 a 8 mg/ml. A prova foi suspensa quando se obteve uma queda de VEMS≥20% do valor basal, determinando-se a concentração de M para essa queda ($PC_{20}M$) a partir de uma curva dose-resposta. A prova de AD consistiu na inalação de doses cumulativas de água bidestilada e esterilizada, em nebulização ultrassónica, segundo o protocolo de *Allegra e Bianco*, modificada por *M. Vaz.*[1,16] A prova foi suspensa quando se obteve uma queda do VEMS≥20% e o volume de AD necessário para provocar essa queda ($PD_{20}AD$) foi calculado a partir de uma curva dose-resposta. Os resultados destas provas estão referenciados no **Quadro I**.

Colheram-se amostras de soro, e doseram-se por um método fluoro-enzimo-imunológico - CAP System® (Kabi Pharmacia) - a Proteína Catiónica do Eosinófilo (ECP) a IgE total e o Phadiatop®; neste, a intensidade da sensibilização a aeroalergénios foi avaliada utilizando uma variante quantitativa do método originalmente descrito.[17] Os resultados destes doseamentos estão também referenciados no **Quadro I**.

PUPILSCAN®

Foi utilizado neste estudo o sistema de pupilómetro electrónico portátil Pupilscan® com unidade óptica tipo 6 CS, versão de software 2.09 (produzido por: Fairville Medical Optics, Inglaterra), que permitiu registar os diâmetros pupilares e a resposta dinâmica ao estímulo luminoso por *scanning* infravermelho. Os componentes do sistema compreendem uma unidade óptica, um computador IBM PC compatível, um programa operativo em diskete $3^{1/2}$ e uma impressora (**Figura 1**).

O exame foi realizado entre as 15 e as 16 horas de modo a excluir possíveis variações circadianas, após um período de repouso de 15 minutos em sala com ambiente confortável. A pupilometria foi efectuada com o doente na posição de sentado. Todas as medições foram realizadas por um só operador, que desconhecia a que grupo (asmáticos ou controlos) os examinados pertenciam. A partir de um mínimo de 5 medições, foi calculada a sua média em cada instante, considerando apenas os registos bons de acordo com critérios de filtragem.

A unidade óptica é colocada em frente do olho esquerdo e na perpendicular do nariz do paciente, a cerca de 40 cm do operador (**Figura 2**). O olho contra-lateral é ocluído com a mão do operador. Quando o botão é descomprimido, um pulso de luz estimula a íris.

As mudanças no diâmetro pupilar são medidas e registadas todos os 10 miliseg a partir dos infra-vermelhos reflectidos pelo efeito do "buraco negro" da pupila. O computador analisa a imagem, extraindo no fim o gráfico dos diâmetros pupilares em função do tempo (total de 60 pontos verticais medidos) que aparece no écran, registando também os diferentes parâmetros da fase de miose e da redilatação, representativos da totalidade do reflexo pupilar à luz. Um exemplo deste registo e a sua

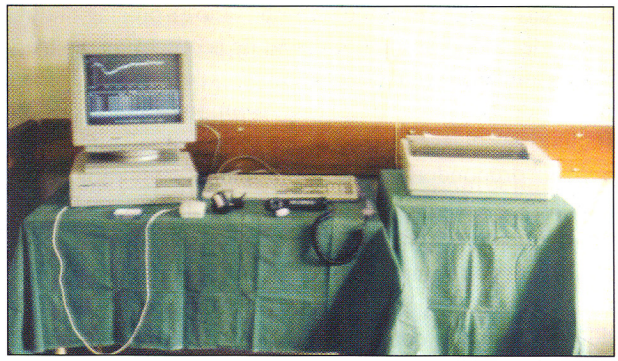


Figura 1 - Gabinete de Pupilometria: compreende uma unidade óptica Pupilscan®, computador e impressora

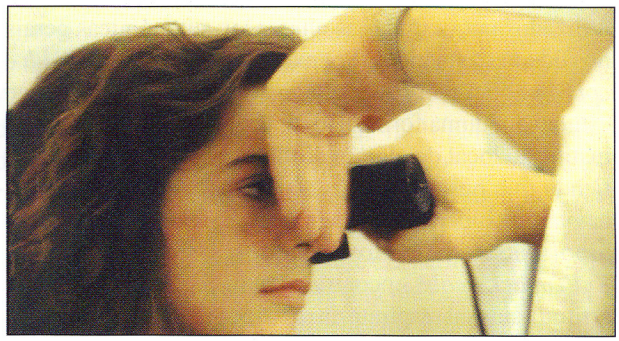


Figura 2 - Modo de funcionamento do Pupilscan®: estimulação da pupila com um pulso programado de luz

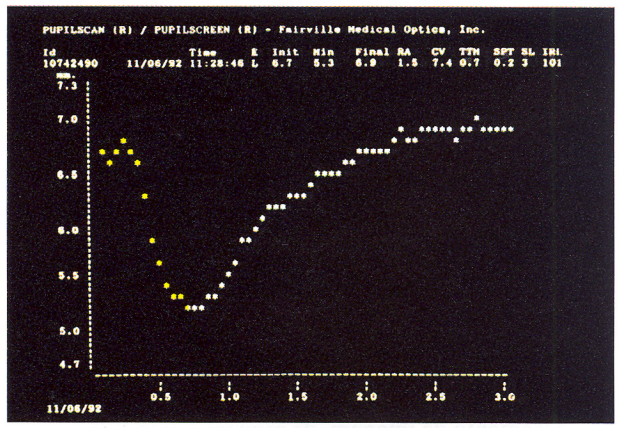


Figura 3 - No fim de cada medição aparece no écran uma curva dos diâmetros pupilares em função do tempo, representativo da totalidade do reflexo pupilar à luz. O tamanho e respostas da pupila humana à estimulação luminosa dependem de acções antagonistas do esfíncter e do músculo dilatador da íris, controlados respectivamente pelo SNPS e SNS.[18] A determinação da resposta constritora pupilar à luz (miose), desde o seu diâmetro inicial até ao seu pico, são uma medida do sistema parassimpático e correspondem à fase descendente da curva (em amarelo). A redilatação subsequente (fase ascendente da curva) é resultado parcialmente da inibição da actividade reflexa parassimpática e posteriormente, na fase mais lenta, da redilatação activa do músculo dilatador pelo SNS.[19]

interpretação de acordo com a actividade parassimpática e simpática do SNA,[18,19] apresentam-se na **Figura 3**, e os treze parâmetros possíveis de calcular, com as respectivas abreviaturas, são referidos no **Quadro II**.

Quadro II - Comparação dos resultados do teste de função autonómica (RPL pelo Pupilscan®) entre controlos e asmáticos.*

Parâmetros do RPL (ABREV)**	Controlos (n = 51)	Asmáticos (n = 18)	p
Fase de constrição			
Diâmetro inicial (INIT DIA)	6,04±0,13	5,84±0,23	0,486
Diâmetro mínimo (MIN DIA)	4,26±0,12	4,02±0,21	0,339
Diâmetro final (FINAL DIA)	5,90±0,12	5,64±0,22	0,344
Tempo para o MIN DIA (TTM)	0,76±0,01	0,75±0,02	0,733
Amplitude do reflexo (RA)	1,78±0,05	1,80±0,08	0,834
Velocidade de constrição (CV)	7,04±1,15	7,12±0,26	0,807
RA em % do INIT DIA (%RRA)	29,65±0,73	31,33±1,30	0,284
Máxima CV (MAX CV)	6,39±0,15	6,35±0,26	0,898
Tempo para MAX CV (TM MCV)	0,40±0,01	0,36±0,01	0,002
Fase de redilatação			
Velocidade redilatação máxima (MAX RV)	2,76±0,08	2,79±0,14	0,862
Tempo para MAX RV (TM MRV)	1,12±0,03	1,08±0,06	0,573
Reflexo residual relativo (% RRR)	8,60±1,05	10,40±1,87	0,431
Tempo pupila redilatar 75% RA (TM 75%)	1,85±0,05	1,94±0,08	0,390

(*) Comparação ajustada para idade e sexo por análise de variância multifactorial; apresentam-se os valores em média ± erro padrão.
(**) Abreviaturas dos parâmetros do Pupilscan® representativos da totalidade do RPL: os parâmetros da fase de constrição avaliam a actividade parassimpática e os da fase de redilatação parcialmente o sistema simpático. Os valores de diâmetros são em mm, de tempos em seg e as velocidades em mm/seg

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dois grupos em estudo e em que se compararam os parâmetros do RPL, foram ajustados para a idade e sexo, usando a análise de variância multifactorial. A associação entre os parâmetros do RPL e as outras variáveis estudadas nos doentes asmáticos, foi avaliada através da correlação de *Spearman* e consideraram-se significativos os valores associados a um p<0,05. As variáveis contínuas foram comparadas pela prova de *Mann-Whitney*. Os resultados apresentam-se em média ± desvio padrão (DP), excepto quando assinalado.

RESULTADOS

Ao compararmos os parâmetros do RPL entre os dois grupos, controlos e doentes asmáticos, (**Quadro II**), encontramos no tempo para a máxima velocidade de constrição (TM MCV), parâmetro da fase de constrição, uma diferença estatisticamente significativa entre eles, sendo menor no grupo dos doentes asmáticos (0,36±0,01 seg *vs* 0,40±0,01 seg; p=0,002), o que sugere nos doentes asmáticos maior actividade parassimpática. Para os parâmetros da fase de redilatação (indicativo da actividade simpática), não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

No grupo de asmáticos, verificamos não existir correlação estatisticamente significativa entre qualquer dos parâmetros do RPL (constrição e redilatação) e a duração da doença, o $PC_{20}M$ e o $PD_{20}AD$ dos asmáticos.

No entanto, encontrou-se uma correlação inversa, estatisticamente significativa, entre a quantificação do Phadiatop® e o TM MCV da fase de constrição (r= -0,56; p= 0,03), traduzindo maior actividade parassimpática nos doentes com maior sensibilização alérgica. Por sua vez, o Phadiatop® correlacionou-se directamente com a IgE Total (r=0,54; p= 0,037), mas não com os níveis séricos de ECP.

Os asmáticos com níveis séricos de ECP dentro dos valores de referência (ECP≤11,3µg/L) tinham valores significativamente mais altos de RA e MAX CV (**Quadro III**), parâmetros da fase de constrição sugestivos de maior actividade parassimpática, assim como de % RRR, da fase de redilatação do RPL, indicador de menor actividade simpática, do que o subgrupo com níveis de ECP elevados (ECP>11,3µg/L). No mesmo sentido, quando analisamos este indicador de inflamação brônquica, verificamos que nos asmáticos os níveis séricos de ECP se correlacionaram inversamente com a fase de constrição (RA: r= -0,58; p= 0,025; % RRA : r=- 0,63; p= 0,014; MAX CV: r= -0,69, p=0,007), isto é, com a actividade do SNPS (**Figura 4**) e também inversamente com o parâmetro da fase de redilatação MAX RV (r=-0,59; p=0,022).

Quadro III - Comparação do teste autonómico (RPL pelo Pupilscan®), do Phadiatop® e do $PC_{20}M$ de acordo com a inflamação brônquica (níveis séricos de ECP)*

	ECP≤11,3mg/L (n= 9)	ECP>11,3mg/L (n= 7)	p
Parâmetros RPL			
RA	2,02±0,41	1,59±0,24	0,049
MAX CV	6,97±1,04	5,70±0,45	0,017
% RRR	15,67±6,96	7,71±6,08	0,026
Phadiatop®	36,08±20,10	24,78±19,30	0,266
$PC_{20}M$	1,88±2,58	0,94±0,88	0,832

(*) Os valores apresentam-se em média±desvio padrão; diâmetros em mm, velocidades em mm/seg, Phadiatop® em kU/L e PC20 M em mg/ml. A comparação entre grupos ECP, foi realizada através da prova de Mann-Whitney

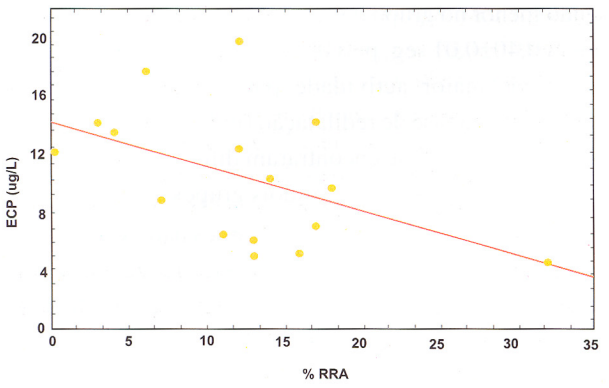


Figura 4 - Correlação entre a inflamação brônquica, avaliada pelos níveis séricos de ECP e a actividade parassimpática, reflectida pela variável que representará o sistema nervoso parassimpático de modo mais puro,[14] o valor percentual da amplitude do reflexo relativamente ao diâmetro inicial (% RRA)

DISCUSSÃO

O SNA controla muitas das funções da vias aéreas. Qualquer desequilíbrio nesta regulação autonómica poderá conduzir ao broncospasmo, edema das vias aéreas, secreção excessiva de muco, alterações estas que estão subjacentes à obstrução brônquica na asma.[2,4,20,21] Por sua vez, na asma brônquica, estas alterações autonómicas poderão ser generalizadas, não se limitando às vias aéreas.[7-12]

A utilização do reflexo pupilar à luz para investigação do sistema nervoso autónomo tem sido dificultada pela ausência de métodos objectivos de avaliação. Medições estáticas de diâmetros pupilares em resposta a diferentes estímulos foram realizadas durante anos por meios video-fotográficos. De acordo com estudos obtidos,[22,23] o pupilómetro de infra-vermelhos do tipo Pupilscan parece minorar esta problemática, aumentando a reprodutibilidade, face às primeiras versões. A maior parte da investigação inicial com o Pupilscan® foi dirigida para a disautonomia diabética, tendo-se demonstrado nestes doentes existir não só neuropatia do simpático, mas também disfunção do parassimpático[24] e alterações nos pré-diabéticos.[25] Entre outras aplicações descritas na literatura, conta-se a avaliação de alterações induzidas por fármacos.[26]

No nosso estudo, o facto de encontrarmos um menor tempo para a velocidade de constrição máxima no reflexo pupilar à luz de doentes asmáticos (0,36±0,01 seg *vs* 0,40±0,01 seg; p=0,002), indica um aumento da actividade parassimpática nestes doentes, sem aparente alteração do simpático (não foi encontrada nenhuma diferença significativa nos parâmetros da fase de redilatação). Estes resultados são consistentes com a hipótese descrita de se verificar uma disfunção do controlo central do SNA na asma, com hiperreactividade geral do parassimpático. Neste estudo, todos os doentes apresentaram uma prova de metacolina positiva (16 dos doentes apresentaram mesmo um $PC_{20}M < 4$ mg/ml), isto é, reagiram positivamente a um estímulo colinérgico, visto a metacolina actuar directamente a nível dos receptores muscarínicos das vias aéreas.[1,16] Esta disautonomia parassimpática, traduzir-se-á assim à distância no músculo esfíncter da íris, via nervo oculomotor comum, e através das vias eferentes vagais, no sentido do desequilíbrio excitatório, a nível das vias aéreas. O sistema nervoso parassimpático (colinérgico) é por natureza um sistema excitatório, sendo determinante para a manutenção do tónus muscular brônquico[27] e a via broncoconstrictora predominante.[2] É constituído por fibras vagais aferentes existentes nas vias aéreas, com conexão ao sistema nervoso central, actuando depois através de fibras eferentes que terminam no músculo liso brônquico. Existem diferentes mecanismos[27] pelos quais o sistema parassimpático participa na fisiopatologia da asma. Entre estes, inclui-se o aumento da actividade reflexa colinérgica, a maior exposição das terminações aferentes, consequente ao fenómeno inflamatório, alterações a nível dos receptores muscarínicos e, finalmente, alterações do controlo central vagal, no sentido excitatório. Em apoio a outros estudos sugestivos da existência na asma de um tónus parassimpático exagerado,[7-12] recentemente, *Lodi U. e cols.*[28] testaram reflexos cardio-vasculares, (teste de *tilt*, respiração profunda e da manobra de Valsalva, entre outros) em 15 doentes asmáticos e em todos eles encontraram disfunção autonómica (8 com evidência de resposta hipervagal e 7 com resposta mista, parassimpática e simpática). Além disso, todos estes doentes apresentavam refluxo gastro-esofágico que, na opinião do autor, sabendo-se que o esófago apresenta inervação vagal, poderá relacionar-se com a disfunção autonómica. Por outro lado, as fibras eferentes autonómicas cardiovasculares e respiratórias têm uma origem central comum. Desse modo, as alterações encontradas nas respostas autonómicas cardiovasculares dos asmáticos, reflectirão a existência de uma anormalidade generalizada e não limitada apenas às vias aéreas. Já em 1969, *McFadden e cols*[29] demonstraram que a atropina poderia inibir a queda na função respiratória que se verificava em asmáticos sugestionados pela nebulização de um falso agente bronconstritor, provando ser possível a mediação do sistema nervoso central no tónus brônquico, através de vias vagais eferentes, estimuladas neste caso por factores psicogénicos.

De acordo com os resultados, os asmáticos alérgicos moderados com maior actividade parassimpática, parecem ter maior extensão de sensibilização atópica, quando avaliada pelo Phadiatop® (TM MCV: r= -0,56; p= 0,03). A atopia é um dos factores que influencia a severidade e expressão clínica da asma, sendo imprescindível o seu correcto diagnóstico na abordagem desta doença. Actualmente, para além da IgE total, outros parâmetros *in vitro* poderão contribuir para a definição da doença atópica, como é o caso do Phadiatop®, que tem revelado grande precisão no diagnóstico de alergia.[30] Este, apesar de

originalmente ser um teste de despiste de atopia para alergéneos inalados, com o resultado expresso qualitativamente, em positivo ou negativo, poderá ser modificado numa versão quantitativa, directamente relacionado com os níveis da IgE específica presentes em circulação. O estudo realizado por *Wever AMJ e cols*[17] demonstrou o interesse desta versão quantitativa na avaliação do grau e extensão de sensibilização alérgica e por consequência, do estado atópico e da hiperreactidade brônquica específica a aeroalergénios, constituindo um bom método para uso na investigação da asma brônquica. À semelhança do encontrado por *Wever AMJ e cols*, este trabalho demonstra também uma correlação directa e com significado estatístico, entre a IgE total e a quantificação de Phadiatop® (r=0,54; p= 0,037). É sabido que os doentes atópicos podem apresentar sinais sugestivos de disfunção autonómica (hipertonia vagal), tais como o dermografismo, a reactividade na pele aumentada à acetilcolina, o aumento do reflexo sinoaórtico e uma maior tendência a hipoglicemia e hipotensão.[31] Apesar da natureza desta relação não estar ainda esclarecida, *Smith e cols*[7] já sugeriam em 1980 que a definição de estado de atopia poderá também incluir a associação com alterações autonómicas, como o aumento da reactividade colinérgica. Como afirma *Bradley J. Undem, "é cada vez mais evidente que o sistema imunológico e o sistema nervoso podem interactuar numa rede neuro-imunológica, essencial para a defesa do indivíduo e para uma homeostasia fisiológica que quando se instabiliza, contribui para várias patologias".*[32]

É sabido que a asma brônquica é uma doença das vias aéreas com um componente inflamatório preponderante, onde o eosinófilo assume um papel central. Actualmente têm sido utilizados na avaliação do componente inflamatório da asma vários métodos, quer *in vivo*, quer *in vitro*, que medem directa ou indirectamente a sua intensidade. Estes métodos vão desde as biópsias brônquicas, lavado broncoalveolar e doseamentos de marcadores séricos de inflamação, à medição do grau de hiperreactividade brônquica por estímulos inespecíficos. De entre os marcadores séricos, tem recebido particular atenção nos últimos anos a proteína catiónica do eosinófilo (ECP), surgindo evidências de que ela poderá reflectir a intensidade da infiltração eosinofílica das vias aéreas e o seu grau de activação,[33,34] bem como ser predictivo de hiperreactividade brônquica.[35]

Neste estudo, demonstramos uma correlação inversa entre os níveis séricos de ECP e a actividade geral parassimpática, salientando-se a correlação verificada com a variável que representará o sistema nervoso parassimpático de modo mais puro,[14] i.e. o valor percentual da amplitude do reflexo relativamente ao diâmetro inicial (% RRA: r=- 0,63; p= 0,014) (**Figura 4**). Também se encontrou uma correlação inversa dos níveis de ECP com a actividade simpática, indicada pela velocidade de redilatação máxima (MAX RV: r=-0,59; p=0,022). Mas na interpretação dos pârametros do RPL que traduzem a actividade simpática, deve considerar-se a influência e/ou dependência do parassimpático, ou seja, ter presente *que "o simpático trabalha num reflexo parassimpático"*. Como a MAX RV se correlaciona positivamente com parâmetros do parassimpático, este achado não nos parece de valorizar.[14]

Os resultados poderão assim representar na asma alérgica moderada, a existência de diferentes grupos de doentes **(Quadro III)**. Poderá haver uns com maior expressão inflamatória (o subgrupo com ECP>11,3µg/L), mas menor reactividade geral parassimpática, sugerida pela menor amplitude do reflexo e menor velocidade de constrição máxima, a nível do reflexo pupilar à luz, e outros com maior disautonomia geral parassimpática mas menor inflamação (o subgrupo com EPC≤11,3µg/L). Neste subgrupo, verifica-se também maior reflexo residual relativo (% RRR), sugerindo menor actividade simpática, apesar *de "trabalhar sobre mais parassimpático"*. O facto dos subgrupos estudados não diferirem no grau de hiperreactividade brônquica à metacolina ($PC_{20}M$), nem na extensão de sensibilização atópica (quantificação do Phadiatop®), reforça os resultados observados. No nosso estudo, onde todos os doentes apresentam uma sensibilização homogénea aos ácaros do pó da casa, não encontrámos a correlação entre o nível sérico de ECP e a sensibilização alérgica, descrita por outros autores.[36] Os nossos doentes apenas diferiram nos níveis séricos de ECP e em parâmetros do RPL, sugerindo que os asmáticos com menor expressão inflamatória apresentam maior hiperreactividade geral parassimpática e menor actividade simpática.

Os doentes com maior inflamação das vias aéreas, e uma provável maior activação dos mecanismos locais neuroinflamatórios poderão apresentar como um mecanismo de defesa, adaptativo, a nível central, menor hiperreactividade geral parassimpática (diminuição do tónus brônquico) e, concomitantemente, maior actividade simpática. Alternativamente, dado que os mecanismos da inflamação neurogénica parecem participar particularmente na fisiopatologia da asma grave,[4] estes resultados poderão apenas reflectir grupos heterogéneos de doentes com asma alérgica moderada, de acordo com o predomínio de diferentes mecanismos -inflamatório ou neurogénico- interactuantes na fisiopatologia da asma.

Os resultados obtidos neste estudo, particularmente os referentes à avaliação da actividade autonómica pelo novo pupilómetro de infravermelhos (Pupilscan®), confirmam que é um método seguro e eficaz para avaliar o envolvimento do sistema nervoso autónomo numa grande variedade de patologias,[14] em que se pode incluir a asma brônquica. Por outro lado, nas alterações a longo prazo que ocorrerão no doente asmático, a avaliação do sistema nervoso autónomo poderá assumir um lugar de crescente protagonismo, com possíveis implicações terapêuticas, o

que justifica a extensão deste estudo e investigações futuras.

Nota: Este trabalho apresenta resultados parcialmente publicados, sob a forma de resumo em: *J Allergy Clin Immunol.1995;95(1Pt2):275.*

AGRADECIMENTOS:

À Dr.ª Margarida Tavares, do Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto, pela colaboração e empenho na análise estatística deste trabalho. Agradece-se à Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica que, através da sua Bolsa de Estudo SPAIC-Bayer/DHS, ano de 1994, permitiu obter parte dos resultados apresentados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Vaz M.** Significado clínico de hiperreactividade brônquica. *Rev Por Imunoalerg.* 1991; vol 1:1:7-16.
2. **Barnes PJ.** Neural control of human airway in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 1289-1314.
3. **Corrigan CJ, Kay AB.** Tcells and eosinophils in the pathogenisis of asthma. *Immunology Today.* 1992; 12:501-506.
4. **Barnes PJ.** Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98 (5Pt2): S73-81; discussion S81-3.
5. **Widdicombe JG, Karlsson JA, Barnes PJ:** Cholinergic mechanisms in bronchial hyperresponsiveness and asthma. In: **Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA**, eds. Asthma, its pathology and treatment. New York, *Marcel Dekker*; 1991: 327-56.
6. **Barnes PJ.** Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol Rev.* 1992; 72: 699-729.
7. **Smith LJ, Shelhamer JH, Kaliner M.** Cholinergic nervous system and immediate hypersensitivity II. An analysis of pupillary responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1980; 5: 374-378.
8. **Kallenbach JM, Webster T, Dowdeswell R, Reinach SG, Scott Millar RN, Zwi S.** Reflex heart control in asthma. Evidence of parasympathetic overactivity. *Chest.* 1985; 87: 644-48.
9. **Shah PK, Lakhotia M, Mehta S, Jain SK, Gupta GL.** Clinical dysautonomia in patients with bronchial asthma. Study with seven autonomic function tests. *Chest.* 1990; 98: 1408-13.
10. **Lemanske RF, Kaliner MA.** Autonomic nervous system abnormalities in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 141:S157--S161.
11. **Garrard CS, Seidler A, Mckibben A, Mc Alpine LE, Gordon D.** Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. *Clin Auton Res.* 1992; 2(2):105-11.
12. **Korematsu S.** Autoregressive analysis of variability in heart rate and blood pressure in asthmatic children- difference of severity. *Arerugi.* 1995; 44(9): 1140-9.
13. **Radzius A, Welch P, Cone EJ, Henningfield JE.** A portable pupilometer system for measuring pupillary size and light reflex. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers.* 1989; 21:611-618.
14. **Filipe JAC, Barros H, Castro Correia J.** A pupilometria na avaliação do sistema nervoso autónomo. *Acta Oftalmol.* 1995; 5-6: 31-41.
15. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. *Allergy.* 1992; 47: supl 13.
16. **Castel-Branco MG. Moreira da Silva JP, Falcão H et al.** Hiperreactividade brônquica em asmáticos jovens - comparação entre o exercício e soluções não isotónicas nebulizadas ultrasónicamente. *Rev Port Imunoalerg.* 1991; 1 : 23-29.
17. **Wever AMJ, Wever-Hess J, Van Schayck CP, Van Weel C.** Evaluaton of the Phadiatop® test in an epidemiological study. *Allergy.* 1990; 45: 92-97.
18. **Lind NA, Shinebourne E.** Studies on the development of the autonomic enervation of the human iris. *Br JPharmacol.* 1970; 38: 462P.
19. **Smith SA.** Pupillary function in autonomic failure. In: **Bannister R**, eds. Autonomic failure. *Oxford University Press*; 1988: 393--412.
20. **Ingram Jr RH.** Site and mechanism of obstruction and hyperresponsiveness in asthma. *Am Rev Resp Dis.* 1987; 136:562--564.
21. **Kaliner M, Shelhamer J, Davis PB, Smith LJ, Venter JC.** Autonomic nervous system abnormalities and allergy. *Ann Intern Med.* 1982; 96:349-357.
22. **Murray DL, Leopold IH.** Alpha-adrenergic receptors in rabbit eyes. *J Ocul Pharmacol.* 1985; 1: 3-18.
23. **Murray A, Lawrene GP, Clayton RH.** Repeatability of dynamic eye pupil response measurement using the pupilscan instrument. *Clin Phys Physiol Meas.* 1991; 12: 377-385.
24. **Smith SA, Smith SE.** Reduced pupillary light reflex in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia.* 1983; 24: 330-32.
25. **Kuroda N, Taniguchi H, Baba S, Yamamoto M.** Cardiovascular and pupillary light reflexes in subjects with abnormal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 1989; 7: 213-218.
26. **Micieli G, Flanto C, Magri M, Vescovi A, Cavallini A, Parati E.** Pupillometry and radioreceptor binding. Semiotic suggestions in the evaluation of the treatment with anticholinergic drug. *Arzneimittelforschung.* 1990; 40:647-50.
27. **Casale TB**: Neurogenic control of inflammation and airway function. In: **Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW**, eds. Allergy. v.1. Mosby-year Book, Inc; 1993: 650-671.
28. **Lodi U, Harding SM, Coghlan HC, Guzzo MR, Walker LH.** Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest.* 1997; 111: 65-70.
29. **McFadden ER Jr, Luparello T, Lyons HA, et al.** The mechanism of action of suggestion in the induction of acute asthma attacks. *Psychosom Med.* 1969; 31:134.
30. **Eriksson NE.** Allergy screening with Phadiatop® and CAP Phadiatop® in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy.* 1990; 45 (4): 285-92.
31. **Szentivaneji A, Goldman AL.** Vagotonia and bronchial asthma (editorial). *Chest.* 1997; 111 (1): 8-11.
32. **Bradley JU, Allen CMM, Daniel W.** Antigen-induced modulation of autonomic and sensory nervous in vitro. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991; 94: 319-324.
33. **Dahl R.** Monitoring bronchial asthma in the blood. *Allergy.* 1993; 48: 77-80.
34. **Delgado L, Winck JC, Torrinha JAF.** Activação eosinofílica e proteína catiónica do eosinófilo nas doenças pulmonares intersticiais. *Rev Port Imunoalerg.* 1993; vol-2:1:9-17.
35. **Roquet A, Halldaeen G, Ihre E, Hed J, Zetterstraom O.** Eosinophil activity markers in peripheral blood have high predictive value for bronchial hyperreactivity in patients with suspected mild asthma. *Allergy.* 1996; 51 (7): 482-8.
36. **Tomassini M, Magrini L, De PetrilloG, et al.** Serum levels of eosinophil cationic protein in allergic diseases and natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97(6): 1350-5.

Endereço para correspondência:
Miguel Capão Filipe,
Unidade de Imunoalergologia, Hospital de São João
Alameda Hernâni Monteiro, 4200 Porto, Portugal

Alergia ao Látex
Casos Clínicos, Reflexões e Controvérsias

GRAÇA PIRES,[1] M MORAIS ALMEIDA,[1] ÂNGELA GASPAR,[2] VERA MONTEIRO TORRES,[3] JM ABREU NOGUEIRA,[1] JE ROSADO PINTO[4]

RESUMO

A alergia ao látex é uma patologia relacionada com o contacto com produtos de borracha, cuja incidência tem vindo a aumentar nos últimos anos, tornando-se um importante problema de saúde, na área ocupacional e em casos particulares como os doentes com espinha bífida e outras malformações. Os autores apresentam 3 casos clínicos de doentes com alergia ao látex. Dois doentes apresentavam reacções de hipersensibilidade imediata, traduzidas por episódios de urticária e angioedema após contacto com produtos com látex: o caso clínico 1, uma criança sujeita a várias intervenções cirúrgicas, uma delas complicada com choque anafiláctico e, o caso clínico 2, um cirurgião que contactava com produtos de látex desde há 18 anos; em ambos, os testes cutâneos para látex foram positivos e a IgE específica para látex foi positiva no caso clínico 1 e negativa no 2. O caso clínico 3, uma doente com história prévia de Dermatite de Contacto, referia sintomas cutâneos e respiratórios imediatos relacionados com o uso de luvas e queixas respiratórias relacionadas com a ingestão de alguns frutos (pêssego, damasco, cereja, uva, castanha e amêndoa); os testes cutâneos foram positivos com o látex e os frutos referidos e a IgE específica foi positiva para o látex e negativa para os frutos.

Discutem-se as várias formas de apresentação, as dificuldades diagnósticas relacionadas com a ausência de normalização dos meios auxiliares de diagnóstico, a relevância da positividade dos testes cutâneos com frutos e a necessidade de caracterizar as populações em risco para prevenir situações potencialmente graves.

PALAVRAS-CHAVE: Alergia, látex, frutos, dermatite, urticária, anafilaxia, factores de risco, alergénios, testes cutâneos, IgE específica.

SUMMARY

LATEX ALLERGY - CLINICAL CASES, REFLECTIONS AND CONTROVERSIES

Latex allergy is related to the contact with rubber products, with increased incidence in the last years, becoming an important health problem, in the occupational area and in particular cases such as children with spina bifida and other malformative disorders. The authors presents 3 case reports of patients with latex allergy. Two patients presented immediate hypersensitivity reactions with episodes of urticaria and angioedema after contact with latex products: case report 1 - one child submited to several surgeries, one of them with anaphylactic reaction; case report 2 - one surgeon who has been in contact with latex products for the past 18 years; for both, skin prick tests (SPT) were positive and specific IgE was positive in case report 1 and negative in 2. Case report 3 - a patient with previous contact dermatitis, began with immediate cutaneous and respiratory symptoms related to the use of domestic gloves and respiratory symptoms related to ingestion of fruits (peach, apricot, cherry, grape, almond and chestnut); SPT and specific IgE were positive to latex and for the fruits only SPT were positive. The authors discuss the different clinical presentation forms; the difficulties in diagnosis related to non standardization of the in vivo and in vitro methods; the relevance of the positivity of SPT to fruits and the need of characterization of the populations at risk, in order to prevent serious reactions.

KEY-WORDS: Allergy, latex, fruits, dermatitis, urticaria, anaphylaxis, risk factors, allergens, SPT, specific IgE.

INTRODUÇÃO

O látex é uma substância extraída da árvore da borracha (Hevea Brasiliensis), que após um complicado processo de manufactura entra na composição de múltiplos produtos, nomeadamente material médico[1] (quadro 1).

1. Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia
2. Interna de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia
3. Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia do Hospital do Desterro
4. Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia
Serviço de Imunoalergologia - Hospital de Dona Estefânia

Quadro 1 - Produtos Manufacturados com Látex

* Luvas
* Catéteres e algálias
* Máscaras faciais
* Drenos cirúrgicos
* Sondas nasogástricas e nasofaríngeas
* Próteses de ventilação
* Adesivos
* Eléctrodos para ECG
* Braçadeiras para esfigmomanómetros
* Torneiras dos sistemas de soro
* Conexões para catéteres IV e sacos de fluídos para administração IV
* Tampas de frascos de medicamentos e de seringas
* Bolas
* Balões
* Mangueiras
* Preservativos
* Brinquedos
* Toucas

Situações de Dermatite de Contacto induzidas por reacções de hipersensibilidade retardada às substâncias utilizadas no processamento do látex, classicamente os tiurans, os mercaptobenzotiazóis e os carbamatos, são conhecidas há muito tempo e estão bem documentadas. O primeiro caso de hipersensibilidade imediata ao látex (reacção urticariforme), foi descrito em 1979 por Nutter.[2] Desde então e particularmente nos últimos anos, muitos trabalhos têm sido publicados sobre reacções alérgicas mediadas por IgE (tipo I), em indivíduos com exposição a produtos com látex.

Vários factores poderão estar relacionados com o recente aumento do número de casos descritos de alergia ao látex:[3]

1. Aumento do uso de luvas pelo pessoal médico e auxiliar, bem como de preservativos para protecção de transmissão de doenças infecciosas (hepatite e SIDA, entre outras), aumentando o contacto e consequente sensibilização.
2. Alterações no processamento do látex de modo a aumentar a sua produção, nomeadamente diminuição dos tempos de lavagem e, utilização de matéria prima menos purificada na fabricação de luvas e outros produtos.
3. Melhor reconhecimento desta entidade pela comunidade médica, relacionada com a sua maior divulgação.

Embora não se saiba exactamente qual é a verdadeira prevalência da sensibilização ao látex, estimam-se valores inferiores a 1% na população em geral,[4,5] enquanto que em grupos seleccionados esta é muito mais elevada. Na população em idade pediátrica, encontram-se em maior risco as crianças que apresentam anomalias urológicas congénitas, submetidas a frequentes intervenções cirúrgicas, cateterismos vesicais e algaliações.[6] Em crianças com espinha bífida, a prevalência varia entre 18 a 64 %, consoante os diferentes autores,[1,7,8,9,10,11,12,13] sendo considerável o risco de ocorrência de reacção anafiláctica grave durante intervenção cirúrgica.[14] A exposição cirúrgica ao látex muito precoce, por vezes nos primeiros dias de vida, pode predispor estas crianças à sensibilização. Por confirmar está a existência de uma condicionante genética para o desenvolvimento de alergia ao látex nas crianças com espinha bífida.[15]

Os profissionais de saúde, especialmente os que trabalham em blocos operatórios e os operários da indústria de látex, pelo contacto frequente com este produto, encontram-se particularmente em risco de sensibilização.[4,16,17]

A atopia parece ser um outro factor de risco para a sensibilização ao látex, quer na criança, quer no adulto.[4,10,18,19,20,21]

A dermatite crónica das mãos, independentemente do estatuto atópico do indivíduo, poderá ser também um factor predisponente para a sensibilização ao látex, provavelmente em relação com o uso frequente de luvas que esta situação motiva.[4,17,22] A prevalência de dermatite das mãos parece ser muito elevada em alguns grupos de indivíduos com alergia ao látex, como é referido num estudo efectuado por Taylor,[22] em que a prevalência de dermatite das mãos era de 82%.

No quadro 2 encontram-se as prevalências de sensibilização ao látex em várias populações.

As manifestações clínicas dependem principalmente do local de exposição ao antigénio e variam desde situações de eritema, urticária e angioedema, a quadros de conjuntivite, rinite, asma ou choque anafiláctico. A maioria das reacções são situações ligeiras. As reacções mais graves, com envolvimento sistémico, ocorrem quase exclusivamente durante intervenções cirúrgicas ou execução de técnicas envolvendo utilização de produtos com látex, em que há exposição através de mucosas.[6] A realização de clisteres opacos parece ser uma técnica com risco particularmente elevado, uma vez que todos os casos de morte por anafilaxia ao látex relatados à Food and Drug Administration se relacionavam com a utilização de catéteres no decurso destes exames.[26]

A associação entre alergia ao látex e a vários frutos (banana, castanha, kiwi, ananás, uva, pêra abacate, pêssego, tomate e batata), tem sido referida por diversos autores.[27,28,29,30,31,32,33]

Esta associação parece estar relacionada com a partilha de determinantes antigénicos pelo látex e os referidos frutos, embora a existência dessa homologia só tenha sido comprovada relativamente à banana, castanha, batata e abacate.[34,35,36,37]

Recentemente foi referido haver também homologia estrutural entre alergénios da batata e pólens da ambrósia

Quadro 2

Prevalência de Sensibilização ao Látex em várias Populações

População	Indivíduos estudados (n)	Prevalência (%)	Referência
Cirurgiões		7.4	
Enfermeiros (bloco operatório)	512	5.6	Turjanmaa 1987[4]
Trabalhadores hospitalares		2.9	
Grupo controlo	130	0.8	
Trabalhadores hospitalares	224	16.9	Yassin 1994[23]
Enfermeiros (bloco operatório)	197	10.7	Lagier 1992[24]
Enfermeiros (bloco operatório)	547	8.2	Turjanmaa 1995[25]
Crianças com espinha bífida	187	28	Meeropol 1990[8]
Crianças com espinha bífida	76	64	Yassin 1992[12]
Crianças com espinha bífida	25	32	Moneret-Vautrin 1993[10]
Crianças com espinha bífida	83	50.6	Kelly 1993[11]
Crianças com espinha bífida	100	29	Nieto 1996[13]
Operários de fábrica de luvas	81	11	Tarlo 1990[16]
População geral	804	0.12	Turjanmaa 1995[5]

com 2 alergénios do látex, respectivamente, uma proteína de 14 kd, o domínio proteico C e uma de 5 kd, a heveína.[34,38,39]

Várias proteínas foram já identificadas e caracterizadas, nomeadamente o factor de alongamento da borracha (REF) com 14.6 kd (Hev b 1), uma proteína de 24 kd (Hev b 3), a heveína com 5 kd, a pró-heveína com 20 kd, a lisozima com 27 kd e o domínio proteico C com 14 kd.[40,41,42,43,44] Embora não exista consenso, alguns autores consideram o REF como alergeno *major*.[40,45,46] Nos doentes com espinha bífida tem-se verificado haver uma associação com determinadas proteínas, mais frequentemente uma com 27 kd, mas também proteínas com 14 e 20 kd.[40,41,42,46,47,48,49]

Os autores apresentam 3 casos clínicos de doentes com alergia ao látex, 1 criança e 2 adultos, pertencentes a diferentes grupos de risco e cujas manifestações variam desde urticária/angioedema a uma situação de choque anafiláctico.

METODOLOGIA

A todos os doentes apresentados foram efectuados **história clínica**, **exame objectivo** e **exames complementares de diagnóstico** considerados relevantes para esclarecimento das várias situações clínicas.

Foram efectuados **testes cutâneos *prick*** para látex (extracto UCB Stallergenes® - extracto normalizado), aeroalergénios e alergénios alimentares, nomeadamente frutos (extractos Smithkline Beecham-Bencard®). Numa doente que apresentava queixas relacionadas com a ingestão de frutos, foram efectuados testes cutâneos *prick* com os mesmos ao natural. Foi utilizado como controle positivo o cloridrato de histamina a 10mg/ml e como controle negativo uma solução de fenol a 0.5%. Não se executaram testes com os aditivos da borracha (tiurans, carbamatos e mercaptobenzotiazóis) devido à inexistência de extractos disponíveis. A leitura foi efectuada aos 15 mn e os resultados foram expressos em áreas, considerando-se como limiar de positividade 7mm^2. A leitura foi efectuada através de uma mesa digitalizadora gráfica ligada a um micro-computador com software CAD, método previamente validado pelo nosso grupo.[50]

Como grupo controlo foram testados com extracto de látex e com frutos ao natural, 10 indivíduos saudáveis, não atópicos e 10 atópicos, sensibilizados aos aeroalergénios mais comuns.

Na realização dos **testes epicutâneos**, foi utilizada a bateria *standard* do Grupo Português de Estudo das Dermites de Contacto, constituída por 25 alergénios, à qual se associou o extracto de látex referido anteriormente.

Os resultados foram apresentados de acordo com a seguinte classificação, utilizada pelo Grupo Português de Estudo das Dermites de Contacto:

- \- negativo
- \+ eritema e pápula
- ++ edema e vesículas
- +++ vesículas e ulceração

A **IgE total** foi expressa em UI/ml (IRMA). A determinação de **IgE específica** foi efectuada para o látex, a banana, o kiwi, a castanha e o pêssego (Alastat®), considerando-se como positivos resultados ≥0.7 PRU/ml.

Apresentamos de seguida os dados mais relevantes da anamnese e dos exames complementares de diagnóstico efectuados.

CASO CLÍNICO 1

Criança do sexo masculino, 10 anos de idade, caucasiano, estudante. Sem antecedentes familiares de atopia e com antecedentes pessoais de gravidez gemelar, prematuridade (parto eutócico às 28 semanas), baixo peso à nascença (1240 g) e ventilação mecânica no período neonatal. Salientava-se ainda a existência de hipospádias e hidrocelo, condicionando a realização de várias intervenções cirúrgicas e infecções ORL de repetição que motivaram adeno-amigdalectomia e colocação de tubos de Sheppard.

Desde o 2º ano de vida, apresentava episódios de urticária e angioedema, quando contactava com objectos de borracha (bolas, balões e luvas). Aos 3 anos foi submetido a intervenção cirúrgica para correcção de hidrocelo, tendo esta sido interrompida por aparecimento de reacção urticariforme generalizada durante a indução anestésica, que foi relacionada com aplicação de garrote. Aos 5 anos foi planeada a segunda cirurgia com a mesma finalidade, tendo ocorrido cerca de 30 minutos após a indução anestésica, quadro de urticária generalizada, angioedema, broncospasmo, cianose, hipotensão e bradicardia, interpretado como choque anafiláctico, provavelmente relacionado com alergia ao látex. Foi medicado com corticóides sistémicos, broncodilatadores e oxigenoterapia, tendo-se observado regressão do quadro clínico. Não havia referência se terá sido efectuada terapêutica com adrenalina. Negava qualquer sintomatologia relacionada com a ingestão de alimentos.

Na sequência deste episódio foram efectuados vários exames complementares de diagnóstico: testes cutâneos *prick*, que foram positivos com os alergénios referidos no quadro 3 e negativos com aeroalergénios, kiwi e castanha; anticorpos da classe IgE para o látex - classe IV (26.6 PRU), banana - classe II e Kiwi - classe I; IgE total de 374 UI/ml; hemograma, electroforese das proteínas, C3, C4, CH100 e C1q dentro dos parâmetros laboratoriais normais; ANA e CIC negativos, bem como o exame parasitológico das fezes.

Quadro 3 - Testes cutâneos *prick* positivos (áreas - mm²)

látex	banana	uva	ananás	histamina
47.5	12.1	13.9	13.6	8.3

Foi feita evicção da exposição a substâncias com látex nas actividades diárias da criança, nomeadamente balões, bolas, luvas ou mangueiras. Foi fornecido aos pais um *kit* de adrenalina para auto-administração, caso surgissem sintomas fora do ambiente hospitalar.

CASO CLÍNICO 2

Doente do sexo masculino, 38 anos, indiano, cirurgião, com antecedentes de Asma Brônquica até aos 6 anos de idade e Rinite alérgica peranual desde a infância.

Contactava com substâncias de látex desde há 18 anos, referindo desde há 8 anos episódios de prurido e lesões de urticária nas mãos, que surgiam cerca de 20 mn após colocação de luvas de borracha. Referia ainda, por vezes, sintomas nasais associados: prurido nasal, crises esternutatórias e rinorreia anterior serosa. Não apresentava queixas relacionadas com a ingestão de alimentos.

Os testes cutâneos efectuados revelaram positividade para látex, *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt) e *farinae* (Df) (quadro 4) e negatividade para outros aeroalergénios. A IgE específica foi negativa para látex, Dpt e Df e a IgE total apresentou valores de 94 UI/ml. Hemograma, electroforese das proteínas, C3, C4, CH100 e C1q encontravam-se dentro dos parâmetros laboratoriais normais; ANA e CIC negativos. Fazendo evicção de material com látex, o doente encontra-se assintomático.

Quadro 4 - Testes cutâneos *prick* positivos (áreas - mm²)

látex	Dpt	Df	histamina
30.4	11.0	25.2	15.1

CASO CLÍNICO 3

Doente do sexo feminino, 34 anos, caucasiana, secretária, com história anterior de alergia ao níquel, sem outros antecedentes relevantes.

Referia desde há 4 anos eczema grave das mãos, que aumentava de intensidade após o contacto com luvas (usadas regularmente desde a adolescência nas actividades domésticas) ou outro material contendo látex. Mais recentemente surgiram episódios de urticária e angioedema das mãos cerca de 10 a 15 mn após colocar as luvas, bem como tosse seca e prurido nasal, orofaríngeo e ocular, quando o contacto era mais prolongado.

Há cerca de 2 anos iniciou episódios de prurido nasal e orofaríngeo desencadeados pela ingestão de castanha e amêndoa. Posteriormente surgiram queixas de edema labial e da mucosa jugal com a ingestão de uva, pêssego e damasco e sintomas semelhantes, acompanhados de tosse seca, após ingerir cereja. Habitualmente, não comia kiwi e negava sintomas com a ingestão de banana.

Foram efectuados testes cutâneos *prick* com extractos comerciais para látex, frutos e aeroalergénios, bem como com frutos frescos, cujos resultados se apresentam no quadro 5.

Quadro 5 - Testes cutâneos *prick* positivos (áreas - mm²)

Extracto comercial							Fruto fresco			
látex	cereja	castanha	amêndoa	noz	árvores	histamina		pêssego	kiwi	uva
80.5	23.6	14.9	18.4	12.2	30.8	31.9	polpa	59.8	25.5	53.7
							sumo	46.8	41.9	22.9
							pele	41.1	neg.	neg.

Os testes foram negativos para pêssego, uva, abacate, banana e batata com os extractos comerciais e para banana e batata com os alimentos ao natural.

Os testes epicutâneos revelaram positividade para o níquel (+++), tendo sido negativos com o látex e com os aditivos da borracha. A IgE específica foi positiva com o látex (2.0 PRU) e negativa com a banana, a castanha e o pêssego. A IgE total estava aumentada (288 UI/ml); hemograma, electroforese das proteínas, imunoelectroforese, C3, C4, CH100 e C1q encontravam-se dentro dos parâmetros laboratoriais normais; ANA e CIC negativos.

A doente foi aconselhada a fazer evicção de produtos contendo látex, bem como de frutos com os quais apresenta queixas e para os quais está sensibilizada. Mantém eczema das mãos sem outra sintomatologia concomitante.

No quadro 6 focam-se os aspectos mais relevantes dos 3 casos clínicos apresentados.

Os testes cutâneos foram negativos em todos os indivíduos do grupo controlo.

DISCUSSÃO

A maioria das reacções de hipersensibilidade ao látex são situações ligeiras, embora algumas mais graves, potencialmente fatais, possam ocorrer, principalmente no decurso de intervenções cirúrgicas[51] ou na realização de técnicas em que se utiliza material com látex.

Anestésicos, relaxantes musculares, antibióticos e outros fármacos, são frequentemente incriminados, embora se estime actualmente que 8 a 10% das reacções anafiláticas que ocorrem durante intervenções cirúrgicas são devidas a alergia ao látex.[10,14,52] O doente apresentado no caso clínico 1 esteve ventilado no período neonatal, foi submetido a várias intervenções cirúrgicas e sujeito a algaliação por períodos prolongados, situações que motivaram o contacto repetido com produtos contendo látex e possível sensibilização. A reacção anafiláctica grave, que motivou o internamento desta criança na unidade de cuidados intensivos, teve início cerca de 30 minutos após a indução da anestesia, o que acontece tipicamente na anafilaxia induzida pelo látex. No choque anafiláctico relacionado com a administração de anestésicos, antibióticos ou componentes de sangue, pela exposição rápida a elevadas concentrações desses componentes, os sintomas surgem poucos minutos após a exposição ao antigénio; os diferentes mecanismos imunopatológicos envolvidos, poderão também contribuir para a maior precocidade no aparecimento dos sintomas.[52,53]

O diagnóstico de alergia ao látex é fundamentalmente clínico, devendo pensar-se nesta entidade perante um quadro de urticária ou angioedema surgidos após contacto com látex, bem como na sequência de reacção anafiláctica ocorrida durante cirurgia. A abordagem diagnóstica deverá também apoiar-se em testes de diagnóstico *in vivo* e *in vitro*, embora estes apresentem limitações, relacionadas com a controvérsia existente em relação à composição dos alergénios *major*, dificultando a normalização dos extractos disponíveis para a execução de testes cutâneos e a determinação de IgE específica. Por outro lado, tem-se verificado que os determinantes antigénicos variam com o produto utilizado como matéria prima para a produção de extractos e, no mesmo produto, de marca para marca. A existência de vários alergénios *major* e a alteração dos antigénios durante o processo de manufactura são factores eventualmente responsáveis permitindo explicar as diferentes prevalências encontradas.[41,49,54,55,56,57]

Apesar das limitações referidas anteriormente, os testes cutâneos são considerados muito sensíveis e específicos[11,58] devendo, no entanto, considerar-se o risco de complicações.[11,31,59,60]

Os testes cutâneos *prick* foram positivos em todos os doentes. A presença de testes falsos negativos poderá estar relacionada com diversos factores, entre os quais a utilização de um extracto comercial em cuja composição não entram os alergénios a que o doente está sensibilizado ou a existência de um mecanismo não mediado por IgE, nomeadamente a presença de anticorpos do tipo IgG4.[61]

A IgE específica para látex foi positiva em dois dos nossos doentes, o que está de acordo com a sensibilidade relativamente baixa referida pela generalidade dos autores (40 a 70%). Trata-se, no entanto, de um teste seguro e com elevada especificidade.[1,9]

Dois doentes apresentavam testes cutâneos positivos com ácaros do pó doméstico e/ou pólens, referindo um deles sintomatologia alérgica (asma e rinite). A relação entre sensibilização ao látex e atopia tem sido referida por vários autores.[4,10,18,19,20,21,23,24] Turjanmaa, num estudo efectuado em trabalhadores de diferentes unidades hospitalares, verificou que 67% dos indivíduos com reacções imediatas às luvas de borracha tinham história pessoal de atopia.[4]

Quadro 6 - Aspectos mais relevantes dos casos clínicos

	Caso clínico 1	Caso clínico 2	Caso clínico 3
Sexo	M	M	F
Idade (anos)	10	38	34
Profissão	estudante	cirurgião	secretária
Antecedentes pessoais	ventilação assistida várias cirurgias	asma brônquica rinite alérgica	alergia ao níquel
Contacto	material cirúrgico balões	material cirúrgico	luvas (uso doméstico)
Manifestações clínicas	urticária / angioedema choque anafiláctico	prurido / urticária sintomas nasais	luvas ↑ eczema urticária / angioedema sintomas respiratórios frutos sintomas orais sintomas respiratórios
Testes cutâneos em *prick* (+) **Testes epicutâneos (+)**	látex banana, uva, ananás	látex Dpt, Df	látex pólens de árvores cereja, castanha, noz, amêndoa, pêssego, kiwi, uva níquel
IgE específica (+)	latex (IV)	—	látex (II)
Diagnóstico	• Hipersensibilidade imediata ao látex • Sensibilização assintomática a frutos	• Hipersensibilidade imediata ao látex	• Hipersensibilidade imediata ao látex • Hipersensibilidade imediata a frutos
Atitude	- evicção (quotidiana e hospitalar) - auto-administração de adrenalina	evicção (quotidiana e hospitalar)	- evicção de látex - evicção de níquel - evicção dos frutos referidos

O doente referido no caso clínico 1 apresentava testes cutâneos positivos para a banana, uva e ananás, embora não referisse qualquer sintomatologia. A doente do caso clínico 3 referia desde há cerca de 2 anos manifestações clínicas cuja gravidade tem vindo a aumentar com a ingestão de vários frutos, embora não os mais frequentemente relacionados com a alergia ao látex. Os testes cutâneos foram positivos com todos os frutos que originavam sintomatologia, excepto com o damasco que não foi efectuado. Beezhold e col,[34] num estudo efectuado em 47 adultos alérgicos ao látex, encontraram pelo menos um teste cutâneo positivo para frutos em 70% deles, mais frequentemente o abacate - 53%, a batata - 40% e a banana - 36%, na sua maioria sem repercussão clínica. Mäkinen--Kiljunen[27] verificou que, dum total de 31 doentes alérgicos ao látex, cerca de 50% referiam sintomas após a ingestão de banana e 35% tinham testes cutâneos positivos com a banana.

A ausência de uma bateria padrão de testes cutâneos com alimentos a realizar na investigação de doentes com sensibilização ao látex, leva frequentemente a uma heterogeneidade de metodologias de abordagem não desejável. Parece-nos fundamental a normalização de procedimentos em relação à investigação clínica de qualquer doente com suspeita de sensibilização ao látex; esta deve passar pela definição de uma bateria padrão de testes cutâneos para alimentos a realizar a todos os doentes, associando os alimentos a que o doente apresente queixas e que não estejam incluídos na bateria padrão. Assim sugere-se a utilização de uma bateria constituida por: banana, uva, ananás, abacate, kiwi, pêssego, alperce, castanha e batata. O mesmo se aplica em relação à IgE específica para esses alimentos, devendo ser realizada quando não se obtenha informação com os testes cutâneos. Deve ter-se em conta que, quer os testes cutâneos, quer a IgE específica para alimentos, dão origem a resultados falsos positivos e que as provas de provocação oral, na ausência de reacções sistémicas graves, devem ser encaradas como o método ideal de diagnóstico.

Não está ainda bem definida a importância dos testes cutâneos positivos com frutos em doentes alérgicos ao látex, que não apresentem sintomas após a sua ingestão, principalmente quando se trata de frutos cuja reactividade cruzada com o látex não foi confirmada. Eventualmente poderão surgir sintomas mais tarde, mas a possibilidade de se tratar de resultados falsos positivos, como frequentemente acontece com os testes cutâneos para alimentos, deve ser ponderada.

Efectuando evicção de produtos com látex, todos os doentes se encontram actualmente assintomáticos, excepto a doente referida no caso clínico 3 que mantém eczema das mãos, sendo a situação provavelmente relacionada com a dificuldade de evicção de produtos com níquel.

Considerando a importância das reacções alérgicas ao látex e a ocorrência de situações graves e potencialmente fatais, torna-se fundamental a identificação dos indivíduos em risco. Profissionais de saúde atópicos e/ou com eczema das mãos e crianças com malformações urológicas, particularmente espinha bífida, frequentemente sujeitos a várias intervenções cirúrgicas e cateterismos, não deverão contactar com látex para evitar a sensibilização.[62] Previamente a qualquer procedimento médico ou cirúrgico, todos os indivíduos em risco ou com antecedentes de clínica sugestiva de hipersensibilidade ao látex, deverão investigar uma possível sensibilização. Se esta investigação for sugestiva, a intervenção deverá realizar-se num ambiente livre de látex. Existem disponíveis luvas fabricadas em polivinilo e em polímeros sintéticos, bem como catéteres de silicone.

O ideal, em termos de prevenção será a diminuição da alergenicidade dos produtos com látex, alterando o seu processo de manufactura, para o que é fundamental a identificação e caracterização dos alergénios mais relevantes na sensibilização ao látex, nomeadamente em cada grupo de risco.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

* A alergia ao látex é uma entidade clínica emergente, que poderá revelar-se um grave problema de saúde, *vide* o uso crescente de preservativos (látex), tornando-se imperioso o alertar e o educar da comunidade médica, bem como da população em geral.
* A hipótese de uma eventual sensibilização ao látex deve ser considerada pelos profissionais de saúde que utilizem na sua prática clínica produtos com látex, relativamente a sintomas sugestivos, no próprio ou nos doentes.
* Os indivíduos pertencentes a grupos de alto risco, nomeadamente as crianças com espinha bífida e outras malformações urológicas e profissionais de saúde com eczema das mãos e/ou atopia, devem evitar o contacto com produtos com látex para não se sensibilizarem.
* Todos os indivíduos potencialmente sensibilizados devem executar testes de diagnóstico antes de qualquer procedimento médico ou cirúrgico.
* Os doentes com antecedentes de reacções anafilácticas graves devem ter disponíveis um *kit* de adrenalina para auto-administração.
* Devem ser investigadas reacções adversas aos frutos mais frequentemente implicados, em todos os doentes sensibilizados ao látex e excluída alergia ao látex em indivíduos com manifestações clínicas com a banana, o abacate, a castanha, a uva, o ananás, o kiwi, o pêssego, o alperce e a batata.
* A actuação a nível industrial, diminuindo o conteúdo proteico dos concentrados de látex, poderá reduzir a sensibilização a esta substância, presente em múltiplos produtos.

BIBLIOGRAFIA

1. **Shaer C, Slater JE.** Latex allergy in children. *Curr Opinion Pediatr.* 1993; 5: 700-4.
2. **Nutter AF.** Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol.* 1979; 101: 597-8.
3. **Granady LC, Slater JE.** The history and diagnosis of latex allergy. In: Latex Allergy. Editor: **Fink NJ.** Saunders, Philadelphia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1995; 15: 21-29.
4. **Turjanmaa K.** Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis.* 1987; 17: 270-5.
5. **Turjanmaa K, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T** et al. Natural rubber latex allergy - the European experience. In: Latex Allergy. Editor: **Fink NJ.** Saunders, Philadelphia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1995; 15: 71-88.
6. **Pasquariello CA, Lowe DA, Schwartz RE.** Intraoperative anaphylaxis to latex. *Pediatrics.* 1993; 91: 983-5.
7. **Slater JE, Mostello LA, Shaer C.** Rubber specific IgE in children with spina bifida. *J Urol* 1991; 146: 578-9.
8. **Meeropol E, Kellecher R, Bell S.** Allergic reactions to rubber in patients with myelodisplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1072.
9. **Hamann CP.** Natural rubber latex protein sensitivity in review. *Am J Contact Dermatitis.* 1993; 4: 4-21.
10. **Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Widmer S** et al. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 92: 668-77.
11. **Kelly KJ, Kurup VP, Zacharisen M** et al. Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 91: 1140-5.
12. **Yassin MS, Sanyurah S, Lieri MB.** Evaluation of latex allergy in patients with meningomyelocele. *Ann Allergy.* 1992; 69 : 207--211.
13. **Nieto A, Estornell F, Mazón A** et al. Allergy to latex in spina bifida: a multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 501-7.
14. **Kelly KJ, Pearson ML, Kurup VP** et al. A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anaesthesia: epidemiologic features, risk factors and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94: 53-61.
15. **Konz RK, Chia KJ, Kurup PV** et al. Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: 950-4.
16. **Tarlo SM, Wong L, Roos J** et al. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 626-31.
17. **Charous BL, Hamilton RG, Yunginger JW.** Occupational latex exposure: characteristics of contact and systemic reaction in 47 workers. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94:12-8.
18. **Hadjiliadis D, Khan K, Tarlo SM.** Skin test responses to latex in an allergy and asthma clinic. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96 (3):431-2.
19. **Reinheimer G, Ownby DR.** Prevalence of latex - specific IgE antibodies in patients being evaluated for allergy. *Ann Allergy.* 1994; 74:184-7.
20. **Bode CP, Füllers U, Röseler S** et al. Risk factors for latex hypersensitivity in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996; 7: 157-63.
21. **Liebke C, Niggemann B, Wahn U.** Sensitivity and allergy to latex in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996; 7: 103-7.

22. **Taylor JS, Praditsuwan P.** Latex allergy. Review of 44 cases including outcome and frequent association with allergic hand eczema. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 265-71.
23. **Yassin M, Lierl M, Fischer T** et al. Latex allergy in hospital employees. *Ann Allergy.* 1994; 72: 245-9
24. **Lagier F, Vervolet D, Lhermet I** et al. Prevalence of latex allergy in operating room nurses. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 319-22.
25. **Turjanmaa K, Cacioli P, Thompson R** et al. Frequency of natural rubber latex allergy among US operating room nurses using skin prick testing (abstract). *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: 214.
26. **Slater J.** Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94:139-49.
27. **Mäkinen-Kiljunen S.** Banana allergy in patients with immediate type hypersensitivity to natural rubber latex: characterization of cross-reacting antibodies and allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 93: 990-6.
28. **Ross BD, Mc Cullough J, Ownby DR.** Partial cross-reactivity between latex and banana allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 409-10.
29. **M' Raihi L, Charpin D, Pons A** et al. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87: 129-30.
30. **Roriguez M, Vega F, Garcia MT** et al. Hypersensitivity to latex, chestnut and banana. *Ann Allergy.* 1993; 70: 31-4.
31. **Crisi G, Belsito D.** Contact urticaria from latex in a patient with immediate hypersensitivity to banana, avocado and peach. *Contact Dermatitis.* 1993; 28: 247.
32. **Dompmartin A, Szczurko C, Michel M** et al. Two cases of urticaria following fruit ingestion, with cross-sensitivity to latex. *Contact Dermatitis.* 1994; 30: 250-1.
33. **Anibarro B, Garcia-Ara MC, Pascual C.** Associated sensitization to latex and chestnut. *Allergy.* 1993; 48: 130-1.
34. **Beezhold DH, Sussman GL, Liss GM.** Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy.* 1996; 95: 677-86.
35. **Ahlroth M, Alenius H, Turjanma K** et al. Cross-reacting allergens in natural rubber latex and avocado. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 167-73.
36. **Blanco C, Carrillo R, Castillo R** et al. Avocado hypersensitivity. *Allergy.* 1994; 49: 454-9.
37. **Lavaud F, Prevost A, Cossart C** et al. Allergy to latex, avocado pear and banana: evidence for a 30 kd antigen in immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: 557-64.
38. **Broekaert W, Lee H-Y, Kush A** et al. Wound-induced accumulation of mRNA containing a hevein sequence in lacticifers of rubber tree (Hevea brasiliensis). *Proc Natl Acad Sci* 1991; 87: 7633-7.
39. **Lavaud F, Fontaine JF, Deschamps F** et al. Allergènes du latex, antigènes spécifiques et reactions croisées. *Rev Fr Allergol.* 1996; 36: 289-97.
40. **Turjanmaa K, Alenius H, Mäkinen-Kiljunen S** et al. Natural rubber latex allergy. *Allergy.* 1996; 51: 593-602.
41. **Kurup VP, Murali PS, Kelly KJ.** Latex antigens. In: Latex Allergy. Editor: **Fink NJ.** Saunders, Philadelphia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1995; 15: 45-59.
42. **Yeang HY, Cheong KF, Sunderasan E** et al. The 14.6 kd rubber elongation factor (Hev b 1) and 24 kd (Hev b 3) rubber particle proteins are recognized by IgE from patients with spina bifida and latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 628-39.
43. **Yagami T, Sato M, Nakamura A** et al. One of the rubber latex allergens is a lysozyme. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 677-86.
44. **Baur X, Chen Z, Rozynek P** et al. cross-reacting IgE antibodies recognizing latex allergens, including Hev b 1, as well as papain. *Allergy.* 1995; 50: 604-9.
45. **Czuppon AB, Chen Z, Rennet S** et al. The rubber elongation factor of rubber trees (Hevea Brasiliensis) is the major allergen in latex. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 92: 690-7.
46. **Yunginger JW.** Natural rubber latex. In: Systemic reactions. Editor: **Virant FS.** Saunders, Philadelphia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1995; 15: 583-95.
47. **Alenius H, Kurup V, Kelly K** et al. Latex allergy: frequent occurrence of IgE antibodies to a cluster of 11 latex proteins in patients with spina bifida and histories of anaphylaxis. *J Lab Clin Med.* 1994; 123: 712.
48. **Alenius H, Palosuo T, Kelly K** et al. IgE reactivity to 14 kd and 27 kd natural rubber proteins in latex allergic children with spina bifida and other congenital anomalies. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993; 102: 61-6.
49. **Slater JE, Chhabra SK.** Latex antigens. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 89: 673-8.
50. **Abreu Nogueira JM, Morais de Almeida M, Rosado Pinto JE.** Skin prick tests (SPT)- Assessment of wheal areas by digital processing technics (abstract). *Schweiz Med Wsch.* 1991; 121: 11.
51. **Merguerian PA, Klein RB, Graven MA** et al. Intraoperative anaphylactic reaction due to latex hypersensitivity. *Urology.* 1991; 38: 301-4.
52. **Nguyen DH, Burns MW, Shapiro GG** et al. Intraoperative cardiovascular collapse secondary to latex allergy. *J Urol.* 1991; 146: 571-4.
53. **Gold M, Swartz JS, Braude BM** et al. Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 662-6.
54. **Yunginger JW.** Variances in antigenicity of latex products. In: Latex Allergy. Editor: **Fink NJ.** Saunders, Philadelphia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1995; 15: 61-70.
55. **Lundberg M. Wrangsjö K, Johansson SGO.** Latex allergens in glove-powdering slurries. *Allergy.* 1995; 50: 378-80.
56. **Kekwick RGO.** The modification of polypeptides in Hevea brasiliensis latex resulting from storage and processing. *Clin Rev Allergy.* 1993; 11: 339.
57. **Mäkinen-Kiljunen S, Turjanmaa K, Palosuo T** et al. Characterization of latex antigens and allergens in surgical gloves and natural rubber by immunoelectrophoretic methods. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 230-5.
58. **Turjanmaa K, Reunala T, Rasanen L.** Comparison of diagnostic methods in latex surgical contact urticaria. *Contact Dermatitis.* 1988; 19: 241-7.
59. **Slater JE.** Allergic reactions to natural rubber. *Ann Allergy.* 1992; 68: 203-11.
60. **Spanner D, Dolovvich J, Tarlo S** et al. Hypersensitivity to natural latex. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 93: 1135-7.
61. **Alenius H, Reunala T, Turjanmaa K** et al. Detection of IgG4 and IgE antibodies to rubber proteins by immunoblotting in latex allergy. *Allergy Proc.* 1992; 13: 75-7.
62. **Levy DA, Charpin D, Pecquet C** et al. Allergy to latex. *Allergy.* 1992; 47: 579-87.

Flunisolida *versus* Budesonido: Estudo Comparativo de Eficácia Clínica e Efeitos Adversos

M. BRANCO FERREIRA*, E. PEDRO**, M.H. CLODE***, A.G. PALMA-CARLOS****

RESUMO:

Os autores apresentam um estudo clínico comparativo de eficácia clínica e de efeitos adversos entre dois regimes de corticoterapia inalatória na Asma Brônquica: Flunisolida 500μg 2x/dia por MDI + câmara expansora própria versus Budesonido 400μg 2x/dia por *Turbuhaler*® num período de 1 ano, em asmáticos moderados a graves, não alérgicos, que não tivessem exposição nos últimos 10 anos a corticoterapia inalatória ou sistémica. Incluiram-se 10 doentes neste estudo aberto e com cruzamento após o primeiro mês de corticoterapia: 3 homens e 7 mulheres com idades compreendidas entre os 21 e 46 anos (média 32 anos).

Avaliou-se a eficácia clínica através de registos domiciliários do *Peak-Flow*, através de avaliação espirométrica em cada uma das visitas e através de um questionário de auto-avaliação. Avaliou-se a indução de efeitos adversos através do exame objectivo da boca e orofaringe, de osteodensitometria e, globalmente, através de um questionário de auto-avaliação.

Os resultados mostraram que neste estudo o regime terapêutico com Flunisolida teve uma eficácia clínica semelhante à do regime terapêutico com Budesonido mas uma menor aceitação por parte dos doentes dada a maior frequência de efeitos adversos locais, ainda que ligeiros. Nenhum dos regimes terapêuticos afectou adversamente as medições da massa óssea por osteodensitometria.

PALAVRAS-CHAVE: Flunisolida, Budesonido, Eficácia Clínica, Efeitos Adversos.

Unidade de Imunoalergologia - Serviço Medicina III - Clínica Universitária Medicina I

Hospital de Santa Maria - Faculdade de Medicina de Lisboa - LISBOA

* Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia

** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia

*** Chefe de Serviço de Imunoalergologia

**** Director do Serviço de Medicina III

Professor Catedrático de Medicina/Imunologia da Faculdade de Medicina de Lisboa

SUMMARY:

FLUNISOLIDE VERSUS BUDESONIDE: A COMPARATIVE STUDY OF CLINICAL EFFICACY AND ADVERSE EFFECTS

The authors present a clinical study comparing clinical efficacy and adverse effects between two inhaled corticosteroids in Bronchial Asthma: Flunisolide 500μg twice daily via MDI+Spacer versus Budesonide 400μg twice daily via Turbuhaler® in a 1-year period, in non-allergic, moderate to severe asthmatics, who had not been exposed in the last 10 years to inhaled or systemic steroids. We included 10 patients in this open, cross-over study: 3 male and 7 female; median age 32 years (21-46).

Adverse effects and clinical efficacy were assessed through a self-filling questionnaire, daily Peak-Flow Registers, Lung Function tests, physical examination of mouth and oropharynx and bone densitometry.

The results show that in this study Flunisolide had a comparable clinical efficacy to Budesonide but a lesser patients' acceptability due to more pronounced local adverse effects. None of the two therapeutic regimens adversely affected the measurements of bone mass by bone densitometry.

KEY-WORDS: Flunisolide, Budesonide, Clinical Efficacy, Adverse Effects.

INTRODUÇÃO:

Na Asma Brônquica moderada a grave, a corticoterapia inalatória é, actual e consensualmente, um dos pilares fundamentais da terapêutica.

Tendo em conta que se trata habitualmente de um tratamento prolongado e que a indução de efeitos sistémicos desta terapêutica tópica é ainda motivo de controvérsia, a realização de estudos comparativos entre os vários corticosteróides inalados, entre várias formas de administração e entre várias dosagens afigura-se extremamente útil na tentativa de estabelecer qual a terapêutica com melhor perfil de eficácia, segurança e adesão.

No entanto, existem, incompreensivelmente, poucos estudos clínicos em doentes asmáticos que comparem diferentes corticosteróides inalados, em particular comparando-os nos mesmos doentes. Acresce ainda que muitos dos trabalhos publicados focando aspectos comparativos entre corticosteróides inalados, referem-se à terapêutica da rinite ou são artigos de revisão que comparam dados obtidos a partir de estudos não comparativos, por vezes efectuados em voluntários saudáveis.

A grande maioria dos estudos publicados compara o Budesonido com o Dipropionato de Beclometasona (Quadro I). Desde 1980, existem cerca de 160 artigos indexados na MEDLINE citando estes dois fármacos. No entanto, só 32 destes trabalhos é que são estudos comparativos de efeitos adversos e/ou eficácia em doentes asmáticos. Verifica-se em alguns deles uma ligeira vantagem comparativa do Budesonido quanto à menor indução de alterações sugestivas de efeitos sistémicos.[1-3] Quanto a trabalhos publicados citando a Flunisolida e o Dipropionato de Beclometasona, existem 67 artigos, sendo apenas dois os estudos clínicos em doentes asmáticos.[4-5] Em relação a artigos citando a Flunisolida e o Budesonido só existem 19 artigos indexados, nenhum dos quais é um estudo clínico comparativo em doentes asmáticos. No que diz respeito a trabalhos não indexados na MEDLINE, o que também inclui os "abstracts" publicados em suplementos de revistas indexadas, encontramos dois estudos comparativos em asmáticos entre a Flunisolida e o Dipropionato de Beclometasona,[6-7] podendo, obviamente, existir outros que não os aqui referidos.

Quadro I

MEDLINE 1980-1996 (Items Pesquisados)	N.º de Referências	Ensaios Clínicos em Asmáticos
Budesonido e Beclometasona	160	32
Flunisolida e Beclometasona	67	2
Flunisolida e Budesonido	19	0

Assim, e uma vez que passou a estar disponível no mercado farmacêutico português uma nova marca comercial de Flunisolida para aplicação tópica pulmonar, comercializada já com câmara expansora própria, decidimos ser útil efectuar o presente estudo comparativo de eficácia e efeitos adversos, envolvendo não só a avaliação no curto prazo -que é infelizmente o prazo mais frequentemente abordado na maioria deste tipo de estudos- mas também a avaliação a médio prazo -após 1 ano de terapêutica-, a qual permite conclusões um pouco mais fiáveis quanto à segurança de uma terapêutica prolongada.

MATERIAL E MÉTODOS:

População: Incluiram-se doentes que tivessem asma brônquica moderada persistente (critérios da "Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/ /WHO Workshop Report"[8]) nos quais estivesse indicada a instituição de corticoterapia inalatória mas que não tivessem sido previamente expostos a qualquer forma de corticoterapia tópica inalatória ou sistémica, pelo menos nos últimos 10 anos, a fim de evitar possíveis factores confusionais na interpretação dos valores da massa óssea. Escolhemos também efectuar o estudo apenas em doentes sem evidência de etiologia alérgica para evitar a influência de factores sazonais já que os doentes não foram incluídos simultaneamente. Era critério de exclusão a existência de outras patologias físicas ou psíquicas significativas.

Com estes critérios incluímos 10 doentes, 7 mulheres e 3 homens, com idades compreendidas entre 21 e 46 anos, com uma média etária de 32 anos.

Métodos: Tratou-se de um estudo com dois grupos de 5 doentes cada, aberto, com duração de um ano e com cruzamento após o primeiro mês de terapêutica, sendo os doentes incluídos alternadamente nos Grupos 1 ou 2 consoante a sua ordem de chegada. (Gr.1 - Flunisolida/ /"Wash-out"/Budesonido; Gr. 2 - Budesonido/"Wash-out"/Flunisolida).

No tempo zero, para além da avaliação clínica inicial o doente efectuava a espirometria de base, era instruído na execução do *Peak-Flow* domiciliário e era-lhe requisitada a osteodensitometria que os doentes efectuavam no período subsequente de 15 dias.

Duas semanas após a primeira visita, o doente era reavaliado e iniciado um dos dois esquemas terapêuticos: Flunisolida 500µg 2x/dia por MDI + câmara expansora própria ou Budesonido 400µg 2x/dia por *Turbuhaler®*.

No final do 1º mês de terapêutica era feita nova avaliação clínica e espirométrica e segunda osteodensitometria, sendo então instituído um período de "wash-out" de um mês, em que não efectuavam corticoterapia, mantendo broncodilatadores em SOS.

No final do período de "wash-out" efectuava-se nova avaliação clínica e espirométrica, iniciando-se de novo a corticoterapia inalatória, com o outro regime, o qual se mantinha até ao final dos doze meses do estudo. Um mês após o início deste segundo regime terapêutico era feita nova avaliação clínica e espirométrica. Aos sete meses havia uma visita para recolha de registos de *Peak-Flow* e avaliação clínica sumária e, no final do estudo, efectuavam-se novas avaliações clínica e espirométrica e ainda uma terceira medição da densidade óssea.

As medições da densidade óssea foram sempre efectuadas no mesmo centro e aproximadamente à mesma hora do dia.

A auto-avaliação relativa à eficácia clínica foi efectuada através da inscrição de um ponto numa linha contínua, correspondendo à posição em que o doente achava que se encontrava nessa altura, correspondendo o meio da

linha ao mesmo estado, o extremo esquerdo ao máximo de deterioração clínica e o extremo direito ao máximo de melhoria. Distando os dois extremos 10 cm, a pontuação era obtida pela medição em centímetros desde o extremo esquerdo até à localização assinalada pelo doente.

O questionário de auto-avaliação de efeitos adversos compreendia várias hipóteses, das quais o doente podia assinalar uma ou mais, correspondendo a possíveis efeitos adversos que tivesse sentido.

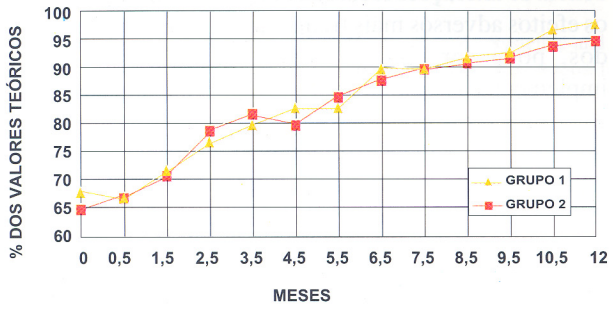
No final do estudo era colocada uma questão final sobre qual dos dois fármacos tinha preferido efectuar, sem que houvesse qualquer outra explicitação da pergunta.

RESULTADOS:

Registos Domiciliários do *Peak-Flow* (Fig 1):

Constatou-se um pequeno aumento no final do 1º mês de cada um dos regimes terapêuticos, com um pequeno decréscimo previsível no período de "wash-out". No final dos 12 meses observaram-se aumentos muito mais significativos mas sempre sem diferenças significativas entre os dois grupos.

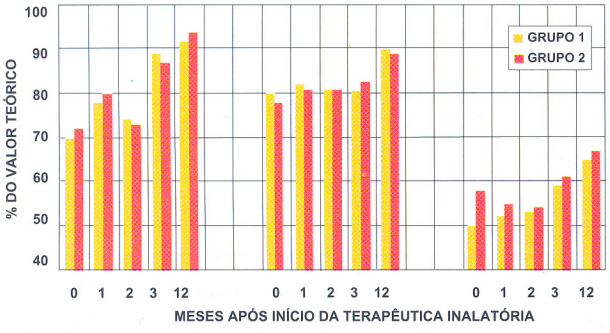
Figura 1 - Evolução dos valores domiciliários do "Peak-Flow"



Espirometria (Fig 2):

A análise espirométrica de FEV_1, FVC e FEF 25-75% mostrou igualmente melhoria ao longo dos 12 meses mas sem diferenças significativas entre os dois regimes terapêuticos.

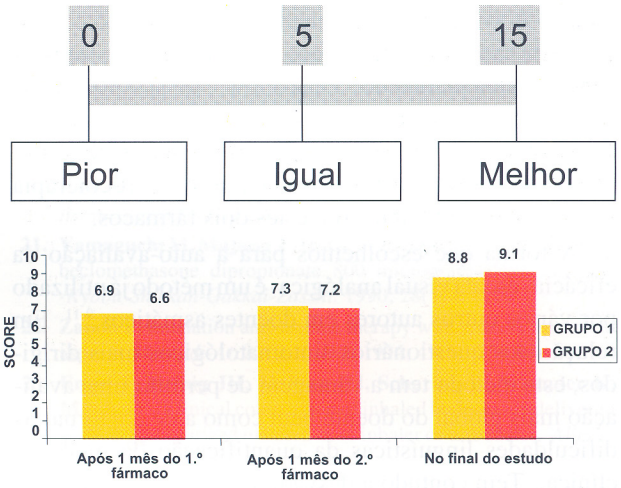
Figura 2 - Evolução dos valores espirométricos medidos em cada visita



Auto-avaliação de Eficácia (Fig 3):

Foi efectuada através da inscrição de um ponto numa linha contínua, correspondendo à posição em que o doente achava que se encontrava nessa altura, sendo que o meio da linha corresponderia ao mesmo estado, o extremo esquerdo ao máximo de deterioração clínica e o extremo direito ao máximo de melhoria. Como os 2 extremos distavam 10 cm, a pontuação era obtida pela medição em centímetros desde o extremo esquerdo até à localização assinalada pelo doente. Nesta auto-avaliação pode observar-se o registo de ligeira melhoria logo após o primeiro mês de terapêutica, que se acentua no final do estudo mas que não é significativamente diferente entre os 2 grupos.

Figura 3 - Auto-avaliação de eficácia (Escala analógica visual)



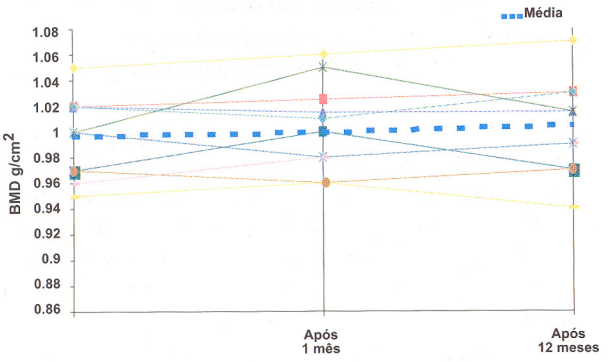
Auto-avaliação de efeitos adversos:

Nove doentes referiram mau sabor, tosse ou disfonia após a inalação de Flunisolida, contra apenas três doentes que referiram estas queixas com o Budesonido. Foi ainda pedido aos doentes, no final do estudo, que indicassem qual tinha sido o fármaco que tinham preferido efectuar, tendo apenas dois doentes preferido a Flunisolida. No entanto, no exame objectivo nunca se detectaram alterações significativas.

Osteodensitometria (Fig 4):

Foi efectuada sempre no mesmo laboratório, à mesma hora do dia. No final dos 12 meses, registaram-se decréscimos ligeiros da massa óssea em apenas 3 doentes (2 do grupo 1 e um do grupo 2). Nos restantes 7 doentes houve mesmo um aumento, ainda que ligeiro, dos valores da massa óssea medidos na coluna lombar e no colo do fémur, fazendo com que a média total apresentasse um pequeno acréscimo dos valores da massa óssea.

Figura 4 - Evolução dos valores de Osteodensitometria



DISCUSSÃO:

A avaliação da eficácia de qualquer fármaco está sempre sujeita a variações, consoante os parâmetros escolhidos. A avaliação espirométrica incluiu não só a realizada em cada uma das visitas mas também os registos domiciliários diários do "Peak-Flow", de acordo com as recomendações internacionais.[8] Os resultados encontrados demonstram claramente que, nas doses utilizadas, a melhoria espirométrica obtida durante a corticoterapia inalatória é semelhante com estes dois fármacos.

A forma que escolhemos para a auto-avaliação da eficácia -escala visual analógica- é um método já utilizado por vários outros autores em doentes asmáticos.[9-11] Em relação aos questionários sintomatológicos mais dirigidos, este método tem a vantagem de permitir uma avaliação mais global do doente bem como a de contornar as dificuldades linguísticas da quantificação da melhoria clínica. Tem contudo a desvantagem de exigir um bom grau de compreensão do doente relativamente ao que é pedido. No presente estudo, em que os 10 doentes tinham uma escolaridade acima da média, não deparamos com dificuldades significativas no preenchimento da escala visual analógica.

Quanto à possível acção sistémica dos corticosteróides inalados, a questão dos efeitos ósseos da corticoterapia inalatória, quer nos atrasos de crescimento nas crianças quer na indução ou agravamento da osteoporose nos adultos, tem constituído um grande motivo de preocupação no tratamento da asma brônquica. No entanto, no que diz respeito aos atrasos de crescimento nas crianças asmáticas é difícil saber se são devidos aos corticosteróides inalados ou à própria doença, já que vários estudos demonstraram que o atraso de crescimento nessas crianças reflecte mais um mau controle da doença asmática do que o uso de esteróides inalados.[12,13] Por outro lado, os métodos de avaliação desse crescimento -muitas vezes diferentes de estudo para estudo- e o desconhecimento quase completo do que de facto acontece à estatura a longo prazo -perspectiva que a maior parte dos estudos não aborda- constituem factores adicionais de incerteza.

Nos adultos, os estudos existentes investigam mais frequentemente alterações nos marcadores do metabolismo ósseo (indicando formação de osso, como por ex. Osteocalcina sérica ou Fosfatase Alcalina sérica; ou indicando reabsorção de osso, como por ex. Calciúria ou Hidroxiprolinúria), sendo menos frequente a avaliação -utilizada no presente trabalho- da Densitometria Óssea, a qual para alguns autores constitui a técnica mais útil para a medição da massa óssea.[14-16] Nunca é de mais salientar a importância de se utilizarem asmáticos e, não, voluntários saudáveis na avaliação dos efeitos da terapêutica, ao contrário do que sucede em muitos estudos, já que a asma pode, por si, só influenciar os valores dos marcadores do metabolismo ósseo e a densidade óssea.[17] Inclusivamente, a melhoria dos sintomas com a terapêutica corticosteróide pode associar-se a um aumento da actividade física do doente, com consequências positivas sobre a densidade óssea.[18] Estas observações estão em completo acordo com as nossas, já que, com as doses moderadas de corticóides inalados que foram utilizadas, as medições da massa óssea (L2-L4 e colo do fémur) por Osteodensitometria não revelaram quaisquer perdas ósseas significativas, após 1 ou 12 meses de terapêutica, observando-se até na maioria dos doentes um ligeiro aumento, embora não significativo, da massa óssea.

Vários trabalhos anteriores demonstraram que a incidência de alterações locais da boca ou orofaringe, que são os efeitos adversos mais frequentes dos corticóides inalados, pode ser significativamente reduzida com a implementação de uma higiene oral adequada e com o uso de dispositivos como as câmaras expansoras[19-22] ou o próprio *Turbuhaler*.[23,24] O facto de, neste estudo, não se ter registado qualquer efeito adverso local resulta seguramente da boa conjugação destes factores, a qual foi possível graças à motivação e ao estreito acompanhamento dos doentes seleccionados. Em suma, demonstra-se uma vez mais que uma correcta educação para a saúde pode reduzir ou mesmo eliminar efeitos adversos relativamente frequentes da corticoterapia inalatória.

Outros efeitos adversos como tosse ou, em especial, mau sabor após a inalação foram observados mais frequentemente durante a terapêutica com Flunisolida do que com Budesonido, o que tem equivalência directa na preferência dos doentes: 8 dos 10 doentes preferiram a terapêutica com Budesonido. Embora estes efeitos, também já descritos noutros trabalhos,[25] não tenham uma grande importância clínica e, por vezes, nem sejam espontaneamente mencionados pelos doentes, podem assumir um papel relevante no que diz respeito à aderência à terapêutica, particularmente se o médico os não discutir.

CONCLUSÕES:

A Flunisolida e o Budesonido, nas doses utilizadas neste estudo, apresentaram eficácia clínica sobreponível

embora com uma menor preferência dos doentes pela Flunisolida, devido ao maior número de efeitos adversos, como tosse e mau sabor após a inalação, observados com este fármaco.

Nenhum dos dois corticosteróides inalados afectou adversamente a massa óssea no período em estudo ou provocou alterações objectivas da boca ou orofaringe.

BIBLIOGRAFIA:

1. **Leech JA, Hodder RV, Ooi DS, Gay J**. Effects of short-term inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate on serum osteocalcin in premenopausal women. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(1): 113-5.
2. **Brown PH, Matusiewicz SP, Shearing C, Tibi L, Greening AP, Crompton GK**. Systemic effects of high dose inhaled steroids:comparison of beclomethasone dipropionate and budesonide in healthy subjects. *Thorax* 1993; 48(10): 967-73.
3. **Birkebaek NH, Esberg G, Andersen K, Wolthers O, Hassager C**. Bone and collagen turnover during treatment with inhaled dry powder budesonide and beclomethasone dipropionate. *Arch-Dis-Child* 1995; 73(6): 524-7.
4. **Dry J, Sors C, Gervais P, van Straaten L, Perrin-Fayolle M, Paramelle B**. A comparison of flunisolide inhaler and beclomethasone dipropionate inhaler in bronchial asthma. *J Int Med Res* 1985:289-93.
5. **Kakhnovskii IM, Solomatin AS**. [Beclomethasone dipropionate, budesonide and flunisolide in the treatment of bronchial asthma (a review of the literature and the authors' own research)]. *Ter-Arkh.* 1995; 67: 34-8.
6. **Grandgeorge S, Vaughan L, Milavetz G** et al. Systemic and topical dose-response relationships of inhaled corticosteroid aerosols. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79 suppl: abstract nº 308.
7. **Siergiejko Z, Zietkowski Z, Chyrek-Borowska S**. Comparative studies of the effects of flunisolide and beclomethasone on asthma symptoms, beta2-agonist consumption, spirometry, bronchial hyperreactivity, serum ECP and cortisol levels in astmatics. *Allergy* 1995,50 suppl (abstract):P-0112.
8. **Sheffer AL** et al. Global strategy for asthma management and prevention. *NHLBI/WHO Workshop Report. NIH publication Nº* 95-3659. 1995:1-176.
9. **Laurikainen K, Poukkula A, Korhonen P, Lehtonen L, Vidgren M, Silvasti M.** Comparison of two beclomethasone dipropionate inhalation aerosol spacer combinations in the treatment of asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32(6): 293-8.
10. **Roisman GL, Peiffer C, Lacronique JG, Le-Cae A, Dusser DJ**. Perception of bronchial obstruction in asthmatic patients. Relationship with bronchial eosinophilic inflammation and epithelial damage and effect of corticosteroid treatment. *J Clin Invest* 1995;96:12-21.
11. **Fritz G, Spirito A, Yeung A, Klein R, Freedman E**. A pictorial visual analog scale for rating severity of childhood asthma episodes. *J Asthma 1994;* 31(6): 473-8.
12. **Balfour-Lynn L.** Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1986;61:1049-55.
13. **Ninan TK, Russel G**. Asthma, inhaled corticosteroid treatment and growth. *Arch Dis Child* 1992;67:703-5.
14. **Barnes PJ, Pedersen S**. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis 1993;*148:S1-S26.
15. **Canas da Silva JA, Gonçalves P, Branco JC**. Interesse Clínico da Medição da Massa Óssea - 1ª Parte. *Anamnesis* 1996;46:4-6.
16. **Canas da Silva JA, Gonçalves P, Branco JC**. Interesse Clínico da Medição da Massa Óssea - 2ª Parte. *Anamnesis* 1996;47:4-6.
17. **König P, Hillman L, Cervantes CI**. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Paediatr* 1993;122:219-26.
18. **Prince RL, Smith M, Dick IN, Price RI, Webb PG, Henderson NK, Harris MM**. Prevention of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1991;325:1189-95.
19. **Toogood JH, Baskerville, Jennings B**. Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:723-9.
20. **Salzman GA, Mszczynski DR**. Oropharyngeal candidiasis in patients treated with beclomethasone dipropionate delivered by metered-dose inhaler alone and with aerochamber. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:424-8.
21. **Yamaguchi M, Majima T, Horie T**. [Corticosteroid—effects of beclomethasone dipropionate 800 micrograms/day]. *Nippon-Kyobu-Shikkan-Gakkai-Zasshi.* 1990; 28(11): 1410-4.
22. **Zanon P.** Inhalation anti-asthma therapy with spacers: technical aspects. *Monaldi-Arch-Chest-Dis.* 1994; 49(3): 258-64.
23. **Engel T, Heinig JH, Malling HJ, Scharing B, Nikander K, Masden F.** Clinical comparison of inhaled budesonide delivered either by pressurized metered dose inhaler or turbuhaler. *Allergy* 1989;44:220-5.
24. **Selroos O et al**. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids - a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994; 49(10): 888-90.
25. **Conley SF**. Comparative trial of acceptability of beclomethasone dipropionate and a new formulation of flunisolide. *Ann Allergy* 1994;72:529-32.

Enviar correspondência para:
Manuel Branco Ferreira
Unidade de Imunoalergologia, Serviço de Medicina III - Piso 2
Hospital de Santa Maria
1699 LISBOA CODEX

Asma Brônquica no Hospital de Santa Maria - - Análise de Internamentos e Mortalidade de 1955 a 1994 -

M. BRANCO FERREIRA*, E. PEDRO**, M.A. PEREIRA BARBOSA***, A.G. PALMA-CARLOS****

RESUMO:

Os autores apresentam um estudo retrospectivo sobre os internamentos e a mortalidade intrahospitalar por Asma Brônquica no Hospital de Santa Maria (HSM) desde o início do seu funcionamento (1955), baseado nos dados estatísticos disponíveis no Departamento de Estatística do HSM.

Na avaliação desta amostra não se verifica nem a progressiva subida do número de internamentos hospitalares por Asma Brônquica, que é referida por vários autores europeus e norte-americanos, nem qualquer subida dos valores da mortalidade intrahospitalar por Asma Brônquica.

Curiosamente, ressalta deste estudo um nítido predomínio da prevalência dos quadros clínicos graves de Asma Brônquica nas mulheres, não sendo, no entanto, a mortalidade das mulheres significativamente diferente da dos homens. Ressalta igualmente deste estudo a importante percentagem de doentes que falecem nas primeiras horas após a sua transferência da Unidade de Cuidados Imediatos do Serviço de Urgência para as enfermarias, trazendo uma vez mais à discussão qual a causa próxima da morte dos doentes com quadros graves de Asma Brônquica.

PALAVRAS-CHAVE: Asma Brônquica, Mortalidade.

Unidade de Imunoalergologia - Serviço Medicina III - Clínica Universitária Medicina I
Hospital de Santa Maria - Faculdade de Medicina de Lisboa - Lisboa

* Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia

** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia

*** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa

**** Director do Serviço de Medicina III
Professor Catedrático de Medicina/Imunologia da Faculdade de Medicina de Lisboa

SUMMARY:

BRONCHIAL ASTHMA IN HOSPITAL DE SANTA MÂRIA - ANALYSIS OF HOSPITAL ADMISSIONS AND MORTALITY FROM 1955 TO 1994 -

We present a retrospective study on hospital admissions and in-hospital mortality of patients with bronchial asthma, based on data available in the Statistics Department of Hospital de Santa Maria and concerning the period from 1955 to 1994.

In this sample we did not see any rise in hospital admissions nor in in-hospital mortality, in contrast with what has been reported by some european and north-american authors.

Interestingly, there are clearly more women having severe asthma; however the mortality is similar in both sexes. Also deserves mention the fact that a significant percent of asthma deaths occur in the first hours after hospital admission, which brings back the discussion on the causes of asthma mortality.

KEY-WORDS: Bronchial Asthma, Mortality.

INTRODUÇÃO

A Asma Brônquica é uma doença crónica com importante morbilidade e marcados custos económicos e sociais, cuja prevalência e mortalidade têm vindo a aumentar ao longo das últimas duas a três décadas.[1-3] A prevalência actual na Europa e EUA é da ordem dos 5 a 10%, sendo semelhante a valores obtidos em trabalhos portugueses.[4,5] A mortalidade por Asma Brônquica, que durante muitos anos se pensou ser insignificante, é estimada ocorrer em ±5/100.000 habitantes/ano,[6] embora com marcadas diferenças entre países: 2/100.000 nos EUA e Canadá; 3/100.000 em Portugal (4); 4/100.000 no Reino Unido; 5/100.000 no Japão; 6-7/100.000 na Austrália e Nova Zelândia.[7,8] No entanto, a frequente falta de homogeneidade no diagnóstico e no preenchimento das certidões de óbito,[4] mesmo em países como os EUA ou a Inglaterra torna difícil ter a certeza da exactidão destes dados epidemiológicos.

O aumento da prevalência estará, provavelmente, relacionado com múltiplos factores,[1] entre os quais:

- aumento do número de diagnósticos por aumento da consciencialização da doença;
- aumento das concentrações de alergenos no interior das casas por alterações do modo de construção dos edifícios, nomeadamente a nível de isolamentos que, diminuindo o arejamento, facilitam o aumento das concentrações dos alergenos, quer de ácaros domésticos quer de alergenos ocupacionais;[9]
- diminuição da frequência do aleitamento materno;[1]
- aumento do tabagismo, em particular do tabagismo materno;[2]
- diminuição da incidência de infecções bacterianas/ /parasitárias na infância, cuja existência poderia favorecer preferencialmente a resposta T auxiliar de tipo Th1 em vez da Th2, mais relacionada com as patologias de tipo alérgico.[10]

Curiosamente, a poluição de tipo industrial parece estar mais relacionada com quadros de Bronquite Crónica do que propriamente com a Asma Brônquica, como mostram os estudos comparativos na Alemanha após a reunificação.[11]

O aumento da mortalidade que se tem verificado em vários países não é explicável apenas pelo aumento da prevalência, nem pelas alterações da codificação que entretanto foram introduzidas.[1,6] Curiosamente, em Portugal tem-se assistido a uma diminuição da taxa de mortalidade por Asma desde 1980 até 1995.[4] Na generalidade dos países, a grande maioria dos óbitos por Asma ocorre no domicílio ou antes da admissão hospitalar. Os EUA constituem uma excepção, já que 70-77% das mortes por asma são intrahospitalares.[7] Considera-se que a mortalidade intrahospitalar por Asma Brônquica é da ordem dos 0,5 a 1%, mesmo em centros com condições óptimas para o tratamento.[12] Após uma crise grave de asma existe um risco acrescido de mortalidade nas duas semanas subsequentes, associado a marcadas flutuações dos valores espirométricos de função pulmonar. As mortes dos asmáticos associam-se ainda com outros factores de risco, como má adesão à terapêutica, desvalorização/negação do quadro clínico, alcoolismo ou outras disfunções psicosociais e ainda, nalguns estudos controversos, com o uso de broncodilatadores, em particular com o fenoterol.[1,6,13]

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo retrospectivo baseado nos dados disponíveis no Departamento de Estatística do HSM, relativamente aos internamentos neste hospital por Asma Brônquica (diagnósticos de saída). Os dados abrangem os vários serviços de internamento, incluindo os pediátricos, mas por inexistência de dados coligidos não incluem os internamentos na Unidade de Cuidados Polivalente do Serviço de Urgência Central ou do Serviço de Urgência de Pediatria.

Analisaram-se os dados referentes aos anos de 1955 - - (1º ano de funcionamento pleno do HSM)- a 1994 no que diz respeito ao número anual de internamentos, sua duração média e distribuição por sexos, e ao número de óbitos ocorridos durante o internamento (Taxa de Letalidade Intrahospitalar = nº de óbitos durante o internamento/ /nº de internamentos). Em relação aos doentes falecidos analisou-se a sua distribuição por sexos e idades bem como o número de dias de internamento na enfermaria que precederam o óbito, não tendo sido possível valorizar, pelas razões atrás enunciadas, o número de dias de internamento prévios nas Unidades dos Serviços de Urgência Central ou Pediátrica.

O tratamento estatístico dos dados foi efectuado pelo método de análise de variância (ANOVA) e por χ^2, por intermédio de software STATA (Stata Corp, Houston, Texas).

RESULTADOS

A— INTERNAMENTOS

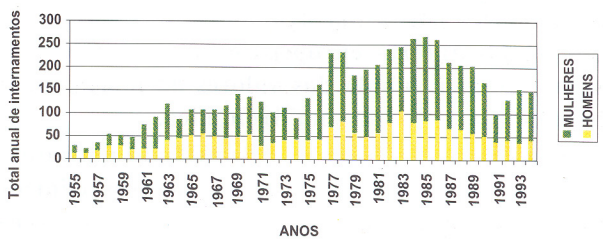


Fig.1 - Número e distribuição por sexos

Assistiu-se, principalmente a partir de 1961 -ano da abertura do Serviço de Urgência do HSM-, a uma progressiva subida do número anual de internamentos até à década de 1980, com um máximo de 269 em 1985, e com um ligeiro decréscimo a partir de 1987. Verifica-se um claro predomínio do número de internamentos de mulheres, frequentemente com razão superior a 2:1, representando no total 65,5% do número total de internamentos.

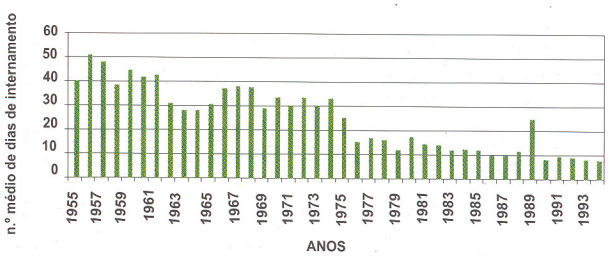


Fig. 2 - Duração dos internamentos

Em relação ao número médio de dias de internamento constata-se a diminuição progressiva da duração dos internamentos, com uma média de 7,8 e 7,5 dias em 1993 e 1994, contra médias superiores a 30 dias na década de 1960. O valor registado em 1989 encontra-se nitidamente desviado, devido a 9 doentes que tiveram tempos de internamento superiores a 300 dias cada.

B— MORTALIDADE

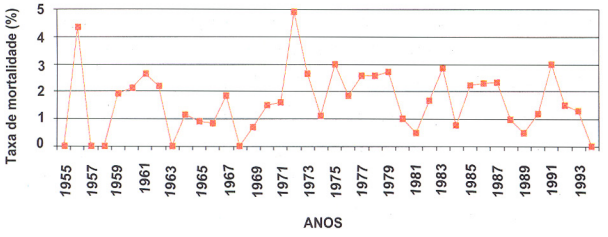


Fig. 3 - Taxa de Letalidade Intrahospitalar

Situa-se entre 0 e 4,9%, consoante os anos. No conjunto dos 40 anos analisados tem o valor global de 1,63%, não se verificando qualquer tendência actual aparente de crescimento ou de decréscimo. A taxa de letalidade intrahospitalar é estatisticamente semelhante nos dois sexos (χ^2), sendo 1,73% nas mulheres e 1,47% nos homens.

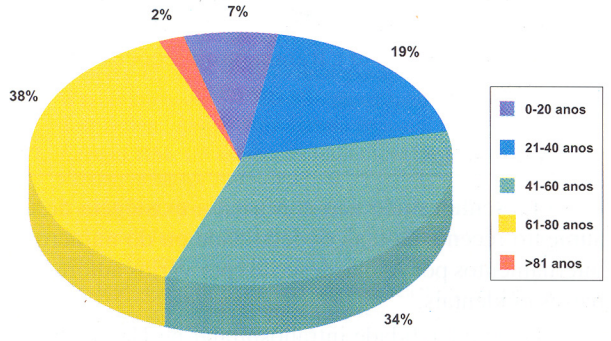


Fig. 4 - Distribuição Etária da Mortalidade

Apesar de o estrato etário onde ocorre maior número de óbitos ser o dos 60-80 anos (38%), a mortalidade de doentes com menos de 40 anos representa mais de 26% da mortalidade global. A mortalidade entre os 41 e os 60 anos representa um terço do total dos óbitos.

A média de idades das mulheres falecidas é de 51,24 e a dos homens de 51,96 anos, não existindo diferença estatística (ANOVA) entre os dois sexos no que diz respeito às idades dos óbitos.

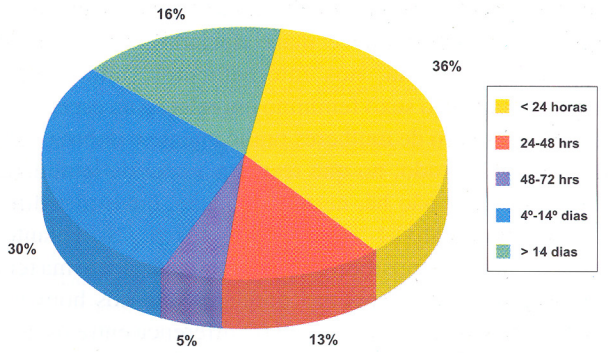


Fig. 5 - Número de Horas/Dias de Internamento antes do Óbito

Esta contagem de horas/dias não inclui o tempo de permanência nos Serviços de Urgência, isto é, só se inicia após o envio do doente para a enfermaria. Verifica-se que cerca de 50% dos óbitos se dão nos dois primeiros dias de internamento, com a mortalidade das primeiras 24 horas a atingir os 36% da mortalidade global.

A média de idades dos indivíduos falecidos no 1º dia é de 42,14 anos (limites: 4-73 anos; desvio padrão 17,7), no 2º dia é de 48,64 (limites: 17-64; desvio padrão 18,49), nos 3º a 14ºs dias é de 55,96 (limites: 3-84; desvio padrão 17,7), sendo de 67,4 anos (limites: 41-79; desvio padrão 10.86) nos doentes falecidos a partir do 15º dia do internamento. A diferença etária entre os 4 grupos supracitados é estatisticamente significativa ($p<0,0001$ por análise de variância), isto é, os óbitos mais precoces atingem sobretudo indivíduos mais jovens.

DISCUSSÃO

A amostra analisada é uma amostra de doentes asmáticos graves, constituída exclusivamente por doentes que necessitaram de internamento hospitalar no HSM.

No que diz respeito ao número de internamentos é de assinalar que após uma subida, desde o início da década de 70 até meados da década de 80, observou-se uma nítida diminuição do número anual de internamentos, ao contrário do que é referido em vários outros países industrializados.[1-3,6-7] No entanto, é admissível que as alterações das áreas de influência dos diversos hospitais da capital possam ter tido influência nesta evolução. Quanto à duração média dos internamentos verifica-se, à semelhança do que acontece em outras patologias, uma "saudável" tendência para o decréscimo progressivo do número médio de dias de internamento, que apresentam actualmente valores comparáveis aos de outros centros.[14]

Um aspecto importante, não influenciável por alterações administrativas, é o predomínio dos internamentos de mulheres, que se mantém praticamente desde os anos 60. Embora seja geralmente referido que na idade adulta existe uma maior prevalência de Asma Brônquica no sexo feminino, com uma proporção de aproximada-

mente 3 para 2 (ao contrário da infância e adolescência em que o sexo masculino é mais afectado), neste estudo verifica-se que há, nos internamentos, uma sobre-representação do sexo feminino em relação ao esperável, sendo o número de mulheres praticamente o dobro do de homens. Contudo, no que respeita à taxa de letalidade intrahospitalar não há, nesta população, quaisquer diferenças significativas entre os dois sexos. No entanto, outros trabalhos mostram que a mortalidade por asma tem vindo a aumentar mais nas mulheres que nos homens, considerando-se existir uma clara diferença entre os dois sexos, no sentido de uma maior mortalidade no sexo feminino, não atribuível apenas à maior prevalência de asma nesse sexo.[15-17] Estes dados sugerem que o sexo feminino se associa a maior risco de gravidade dos quadros de Asma, o que, se for confirmado, tem óbvias implicações no prognóstico e decisões terapêuticas.

A análise da distribuição etária da mortalidade objectiva o maior número de óbitos em doentes com idades superiores a 50 anos, de acordo com o que é referido na literatura;[8] no entanto permite também realçar a importância da mortalidade de doentes asmáticos jovens (26% com idade inferior a 40 anos), com as relevantes consequências sócio-económicas que daí advêm.

Em relação à cronologia dos óbitos, novamente se chama a atenção para o facto de a contagem do número de horas/dias decorridos até ao óbito apenas se iniciar após a tranferência destes doentes do Serviço de Urgência para os Serviços de Internamento, o que em princípio só ocorre após a estabilização do quadro clínico. É, quanto a nós, da maior relevância o facto de 49% dos óbitos se verificarem em menos de 48 horas após uma prévia estabilização clínica do ponto de vista respiratório/ventilatório, ocorrendo mais frequentemente em doentes jovens. Estes factos sugerem que outros factores, não exclusivamente respiratórios, lhes estejam subjacentes.

Em relação a este assunto, cada vez mais se tem vindo a reconhecer o potencial arritmogénico, ainda que latente, quer da doença asmática em si quer de vários dos fármacos utilizados na sua terapêutica.[13,18-20] Em particular, a ainda controversa associação do fenoterol ao aumento do número de óbitos de asmáticos relaciona-se, em grande medida, com os efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos deste fármaco.[21]

Após o relato alarmante, e ''quiçá'' alarmista, de Spitzer et al[20] estabelecendo uma relação entre o uso de beta2 agonistas e o risco de morte por asma, surgiram na literatura alguns artigos a infirmar essa relação.[22-27] Contudo, vários trabalhos demonstraram claramente que o abuso de beta2-miméticos em condições de hipóxia induz alterações significativas da frequência[28-30] e da repolarização cardíacas.[31] Adicionalmente, outros autores chamaram a atenção para a hipocaliémia que pode ser induzida pelo consumo elevado destes fármacos,[32-34] constituindo um outro factor que pode contribuir para a génese de disritmias. Demonstrou-se também que doentes asmáticos graves, mesmo em períodos intercríticos, apresentam frequentemente alguns fenómenos arrítmicos.[35]

Um outro aspecto importante, realçado por Bharati et al[36] num trabalho muito interessante efectuado em 6 asmáticos jovens (16-23 anos) que morreram súbita e inexplicavelmente, é a existência de alterações patológicas significativas a nível do aparelho cardionector, verificadas na autópsia. Essas alterações (fibrose dos nódulos sinusal e atrioventricular e fragmentação do feixe de His) eram de suficiente magnitude para os autores considerarem que podiam facilmente levar ao aparecimento de arritmias importantes durante um período de maior stress, como é uma crise de asma.

Finalmente, é ainda de referir a existência de estudos que sugerem um risco acrescido de cardiopatia isquémica em asmáticos,[37-38] a qual como é sabido pode também contribuir para a génese arrítmica.

Todas estas alterações, isolada ou cooperativamente, poderão predispôr ao aparecimento de arritmias mais graves, eventualmente fatais.

Não é actualmente possível saber se a doença asmática é causa de arritmias ou se, atendendo à significativa prevalência da Asma Brônquica, existem asmáticos portadores de "diátese" arrítmica de outra(s) etiologia(s), nos quais a crise asmática e/ou os fármacos utilizados na sua terapêutica, funcionem como factores desencadeantes ou agravantes de arritmias. Em qualquer das hipóteses, os dados apresentados justificam a necessidade de implementação de medidas de vigilância intensas dos doentes internados por Asma, pelo menos nas primeiras 48-72 horas. Neste período, a monitorização electrocardiográfica contínua assume um papel primordial na detecção e tratamento precoces de eventuais arritmias.

CONCLUSÕES

O presente estudo não confirma a existência de um aumento recente da taxa de letalidade ou do número de internamentos por Asma, descritos por vários autores nos países ocidentais.

A taxa de letalidade intrahospitalar no HSM situa-se à volta de 1,7% embora com significativas variações anuais, e é semelhante nos dois sexos. Constata-se um claro predomínio de internamento de mulheres (proporção de 2:1), o que poderá traduzir uma maior gravidade dos quadros de Asma Brônquica no sexo feminino.

O elevado número de óbitos nas primeiras 48 horas do internamento, ocorrendo mais frequentemente em doentes jovens, constitui um alerta para a necessidade de vigilância destes doentes nos primeiros dias de internamento, prestando particular atenção à ocorrência de arritmias cardíacas, as quais provavelmente desempenham um papel não negligenciável na mortalidade destes doentes.

BIBLIOGRAFIA:

1. **Sheffer AL** et al. Global strategy for asthma management and prevention. *NHLBI/WHO Workshop Report.* NIH publication Nº 95-3659. 1995:1-176.
2. **Burney PG, Chinn S, Rona RJ**. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *Br Med J* 1990;300:1306-10.
3. **Burr ML**. Is asthma increasing? *J Epidemiol Community Health* 1987;41:185-9.
4. **Alves J**. Epidemiologia e Etiologia da Asma. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 1997,3(1):107-18.
5. **Loureiro AC, Chieira C, Pereira AC** et al. Estudos epidemiológicos da Asma Brônquica numa População Adulta. *Rev Port Imunoalergol* 1996,4(1):35-52.
6. **Burney P**. The Classification and Epidemiology of Asthma. In: **Holgate ST, Church MK** eds. Allergy. London: *Gower Medical Publishing*;1993:12.1-12.10.
7. **Sly RM**. Asthma mortality, East and West (editorial). *Ann Allergy* 1992;69:81-4.
8. **Sly RM**. Changing asthma mortality. *Ann Allergy* 1994;73:259-68.
9. **Korsgaard J**. Mite asthma and residency. A case-control study on the impact of exposure to housedust mites in dwellings. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:231-5.
10. **Holt PG**. Environmental factors and primary T-cell sensitization to inhalant allergens in infancy: reappraisal of the role of infections and air pollution. *Ped Allergy Immunol* 1995;6:1-10.
11. **Von Mutius E, Fritzsch C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H**. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *Br Med J* 1992;305:1395-9.
12. **Mygind N, Dahl R, Pedersen S, Thestrup-Pedersen K.** Essential Allergy, 2nd ed. Oxford: *Blackwell Science*, 1996:347-9.
13. **Pearce N, Grainger J, Atkinson M** et al. Case control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand 1977-1981. *Thorax* 1991;45:170-5.
14. **Carr W** et al. Variations in asthma hospitalizations and deaths in New York city. *Am J Public Health* 1992;82:59-65.
15. **Lang DM, Polansky M**. Patterns of Asthma Mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N Engl J Med* 1994;331:1542-6.
16. **Roberts C, Mayer JD, Henderson WR**. Asthma deaths in Washington state 1980-89: geographic and demographic distribution. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:20-6.
17. **Arrighi HM**. US asthma mortality: 1941 to 1989. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:321-6.
18. **Grainger J, Woodman K, Pearce N** et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand: a further case control study. *Thorax* 1991;46:105-11.
19. **Sly RM**. Controversies and adverse reactions to β-adrenergic agonists. *Allergy Proc* 1993;14:175-9.
20. **Spitzer WO, Suissa S, Ernst P** et al. The use of β-agonists and the risk of death and near-death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-6.
21. **Wong CS, Pavord ID, Williams J** et al. Bronchodilator, cardiovascular and hipokalaemic effects of fenoterol, salbutamol and terbutaline in asthma. *Lancet* 1990;336:1396-9.
22. **Mullen ML, Mullen B, Carey M**. The association between β--agonist use and death from asthma. *JAMA* 1993;270:1842-5.
23. **Corn B, Hamrung G, Ellis A** et al. Patterns of asthma death and near-death in an inner city tertiary care teaching hospital. *J Asthma* 1995;32:405-12.
24. **Sly RM**. Changing asthma mortality and sales of inhaled bronchodilators and anti-asthmatic drugs. *Ann Allergy* 1994;73:439-43.
25. **Naspitz CK, Sole D, Salto J**. Beta 2 agonists and death from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:677-8.
26. **Woodman K, Pearce N, Beasley R**. Albuterol and deaths from asthma in New Zealand from 1969 to 1976: a case control study. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:566-71.
27. **Fahy J, Boushey HA**. Controversies involving inhaled beta agonists and inhaled corticosteroids in the treatment of asthma. *Clin Chest Med* 1995;16:715-33.
28. **Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ**. Cardiopulmonary interactions of salbutamol and hipoxaemia in healthy young volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:313-8.
29. **Lim R, Walshaw MJ, Saltissi S, Hind CR**. Cardiac arrythmias during acute exacerbations of chronic airflow limitation: effect of fall in plasma potassium concentration induced by nebulised beta2-agonists therapy. *Postgrad Med J* 1989;65:449-52.
30. **Breeden CC, Safirstein BM**. Albuterol and spacer induced atrial fibrillation. *Chest* 1990;98:762-3.
31. **Kiely DG, Cargill RI, Grove A, Struthers AD, Lipworth BJ**. Abnormal myocardial repolarisation in response to hipoxaemia and fenoterol. *Thorax* 1995;50:1062-6.
32. **Dickens GR, McCoy RA, West R, Stapczynski J, Clifton GD**. Effects of nebulised albuterol on serum potassium and cardiac rhythm in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 1994;14:729-33.
33. **Hall IP, Woodhead MA, Johnston ID**. Effect of high dose salbutamol on cardiac rhythm in severe chronic airflow obstruction: a controlled study. *Respiration* 1994;61: 214-8.
34. **Smyth ET, Pavord ID, Wong CS** et al. Interaction and dose equivalence of salbutamol and salmeterol in patients with asthma. *Br Med J* 1993;306:543-5.
35. **Pereira-Barbosa M.A**. "Contribuição para o estudo da repercussão cárdio-respiratória da Asma Brônquica; correlações clínico--biológicas". *Tese de Doutoramento apresentada à FML, Universidade Clássica de Lisboa, 1992.*
36. **Bharati S, Lev M**. Conduction system findings in sudden death in young adults with a history of bronchial asthma. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:741-6.
37. **Ulrik CS, Frederiksen J**. Mortality and Markers of Risk of Asthma Death Among 1075 Outpatients with Asthma. *Chest* 1995;108:10-5.
38. **Robinette CD, Fraumeni JF**. Asthma and subsequent mortality in World War II Veterans. *J Chronic Dis* 1978;31:619-24

Correspondência:
Manuel Branco Ferreira
Unidade de Imunoalergologia, Serviço de Medicina III - Piso 2
Hospital de Santa Maria
1699 Lisboa Codex

Asma Brônquica - Psicopatologia, *Compliance* e Qualidade de Vida(*)

ANA M. COELHO[1], RUI COELHO[2], HENRIQUE BARROS[3], MARIANELA VAZ[4], M. A. REIS LIMA[5]

RESUMO

Objectivo: Avaliar a relação de factores psicológicos, psicopatológicos e da qualidade de vida com o tipo e a gravidade da asma e a adesão ao tratamento.

Concepção do Estudo: estudo caso - controlo.

Tipo de atendimento: Cuidados Primários de Saúde no Porto

Doentes ou participantes: estudaram-se 34 doentes com asma brônquica, 29 mulheres e 5 homens com médias de idades de 40 ± 15 anos e 41 ± 21 anos, respectivamente; e, 39 controlos, 18 mulheres e 21 homens, com médias de idades de 37 ± 15 anos e 42 ± 15 anos, respectivamente.

Métodos: Utilizaram-se as seguintes escalas de auto-avaliação psicométrica: Inventário Depressivo de Beck, Hopkins Symptom Distress Checklist, Entrevista Psicológica de Bem-Estar Geral e Inventário da Personalidade de Eysenck.

Resultados Principais: 1. As mulheres asmáticas obtiveram scores mais elevados nas seguintes variáveis psicológicas: somatização (p=0,08), obsessão/ /compulsão (p=0,06), depressão [SCL-90-R, p=0,08], ansiedade (p=0,05), índice sintomático geral (p=0,07), total de sintomas positivos (p=0,08); 2. Os doentes com asma atópica obtiveram pontuações inferiores aos não-atópicos nos scores somatização (p=0,05) e obsessão-compulsão (p=0,09); 3. Os doentes com maior gravidade de asma obtiveram scores mais elevados de obsessão-compulsão (p=0,04); 4. Os doentes submetidos a metilxantinas e corticoterapia oral obtiveram scores mais elevados de depressão (BDI, p=0,09; SCL-90-R, p=0,05), somatização (p=0,02) e obsessão-compulsão (p=0,05); 5. Uma melhor compliance do doente à terapêutica associou-se a melhores índices psicológicos particularmente a somatização (p=0,03);

Conclusões: Os resultados deste trabalho permitem sugerir que em doentes asmáticos seguidos numa consulta de cuidados primários a doença se associa a alterações importantes em diferentes parâmetros psicopatológicos e no bem estar geral que, independentemente de antecederem ou serem consequência de doença, deverão ser considerados no plano de intervenção terapêutica no âmbito de uma abordagem global da pessoa doente.

PALAVRAS-CHAVE: Asma Brônquica - Factores Psicológicos - *Compliance* - Qualidade de Vida.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the relationship between quality of life, psychological and psychopathological factors and the type, severity, treatment and patient compliance in bronchial asthma.

Design: Case-control study

Setting: Primary Health Care Center in Porto.

Patients or Participants: Thirty four patients (pt) with bronchial asthma, 29 women and 5 men, mean ages: 40 ±15 y. and 41 ±21 y., respectively and thirty nine controls - 18 women and 21 men, mean ages: 37 ±15 y. and 42 ±15 y., respectively, were recruited from the same General Practice.

Methods: The following psychometric evaluation scales were used: the Beck Depression Inventory, the Hopkins Symptom Distress Checklist, the Psychological General Well-Being Schedule and the Eysenck Personality Inventory.

Results: 1. Female asthmatics differed from female controls by scoring significantly higher in somatization (p=0.08), obsession-compulsion (p=0.06), depression (SCL-90-R, p=0.08), anxiety (p=0.05), general symptomatic index (p=0.07), positive symptom total (p=0.08); 2. patients with atopic asthma showed lower scores of somatization (p=0.05) and obsession-

* Trabalho subsidiado pela Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados de Saúde, do Ministério da Saúde pelo P.I. nº 33/92.

1 - Assistente com o grau de consultor de Clínica Geral do Centro de Saúde de Aldoar, Unidade de Saúde do Carvalhido.

2 - Assistente Hospitalar Graduado de Psiquiatria do H.S.João. Professor Auxiliar de Psiquiatria e Saúde Mental da Faculdade de Medicina do Porto (FMP).

3 - Professor Associado de Higiene e Epidemiologia da FMP. Director do Serviço de Higiene e Epidemiologia da FMP.

4 - Directora da Unidade de Imunoalergologia do H.S.João.

5 - Directora do Centro de Saúde de Aldoar.

compulsion (p=0.09) than non-atopics; 3. severity of asthma was associated with higher scores of obsession-compulsion (p=0.04); 4. asthmatics on methilxantines and oral steroids showed higher scores of depression (BDI - p=0.09, SCL-90-R p=0.05), somatization (p=0.02) and obsession-compulsion (p=0.05); 5. better compliance was associated with better psychological scores, the somatization score reaching statistical significance (p=0.03).

Conclusions: The results of this study suggest that in asthmatic patients from general practice, asthma is associated with important differences in psychopathology and general well-being. These can either precede or be a consequence of illness and should be taken into account in the management of the asthmatic patient.

KEY-WORDS: Bronchial Asthma - Psychological Factors - Compliance - Quality of Life.

INTRODUÇÃO

A asma brônquica é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas, em que a atopia e a hiperreactividade brônquica são duas determinantes importantes nas suas manifestações clínicas.[1] Em termos gerais os doentes asmáticos podem ser classificados quanto à etiologia da asma (atópica e não-atópica) consoante se encontra, ou não, componente alérgico. Nos primeiros há uma história familiar e/ou pessoal de alergia, havendo positividade para alguns alergénios nos testes cutâneos bem como, habitualmente, níveis séricos elevados de IgE total no soro e IgE específica dos alergénios respectivos. Na asma não-alérgica não se encontram manifestações de alergia ou de alterações imunológicas, havendo apenas hiperreactividade brônquica a estimulos inespecíficos. Neste âmbito, inserem-se os factores agressivos de ordem emocional (conflitos, stress, estados de angústia) como precipitantes de crise asmática, advindo desta situação a sua classificação como doença com componente psicossomática.

Definir o perfil psicológico do asmático tem conduzido a resultados muito diversos. As explicações tentam encontrar na infância (sobretudo na 1ª infância) a origem para o que parece ser comum aos asmáticos: estruturas ansiosas e estruturas afectivas de dependência.

Para Kreisler [2] é nos primeiros meses de vida que se poderão estabelecer alterações patológicas quer nos planos fisico e psicológico (alterações imunológicas e psíquicas), repercutindo-se posteriormente na personalidade.

Alexander e French (1941) valorizaram o aspecto psicodinâmico da separação entre o bébé e a mãe; a criança tem medo de perder o amor materno tendo acessos de desespero e cólera atribuindo, em 1951, o significado de "choro ou grito reprimido" à crise asmática, um "apelo à mãe, um grande pânico de perdê-la", tendo mais tarde Ziwar seguido a mesma linha de pensamento.[3]

Em contraste com aqueles autores estão Haynal e Pasini para quem a crise significava o receio de ser engolido pela mãe, melhorando muitas vezes com a separação.[4]

Os estudos foram evoluindo havendo uma certa unanimidade no que aparentemente é contraditório.

Parece existir uma grande dependência da mãe ou figura materna mas, simultaneamente, raiva dela, causando medo inconsciente de abandono; insegurança e persistência à ligação materna, bem como sede de amor e protecção.

Haynal e Pasini referiram, nestes pacientes, para além da dependência, o papel da avidez -avidez insaciável e agressiva provocando no outro o sentimento de que aquilo que lhe dá não é suficiente.

A Escola Psicossomática de Paris (EPP), criticando o perfil característico da personalidade asmática, sugeriu o de "relação de objecto alérgica". Marty descreveu-a como o desejo de se fundir com o outro, numa identificação imediata e massiva. Cita, ainda, a familiaridade, a extrema proximidade, a busca de contacto com outrém, a facilidade de substituir um companheiro por outro com uma grande rapidez e a negação de toda a distância como traços de semelhança entre os asmáticos. Aquele autor encontrou, sistematicamente, na história clínica destes doentes as características de ausência de angústia do 8º mês e a procura constante de uma mãe idealizada.[5-8] Segundo a EPP, os asmáticos tornam-se indivíduos dóceis, fáceis no contacto social evitando os conflitos, tendo bom rendimento escolar, apenas ficando agressivos e irritáveis durante as crises, mas não ansiosos.

Ajuriaguerra[9] descreveu as crianças asmáticas como ansiosas e com estados de tensão emocional aumentada. Soulé referiu estas crianças, como ambivalentes, ansiosas e dependentes, mas, também,outras com comportamentos agressivos, dinâmicos e provocantes.[9]

Relacionado com as alterações afectivas há uma certa consonância de opiniões valorizando a tendência para a depressão, bem como de humor depressivo, do asmático com tonalidades de agressividade em diversos graus.[4-9]

Na prevalência da asma, existem grandes diferenças na literatura mundial devidas às diferentes metodologias utilizadas. Em Portugal conhecem-se os seguintes valores desde 1983[10,11] (Tabela 1).

Tabela 1

0 - 4 anos - 4,5%---------	5 - 9 anos - 5,9%
10 - 14 anos - 7,4%------	15 - 19 anos - 4,3%
20 - 29 anos - 4,1%------	30 - 44 anos - 4,5%
45 - 64 anos - 9,3%------	> 65 anos - 11,3%

Porque o papel dos factores psicológicos é reconhecido no desencadear da crises propusemo-nos fazer um estudo na população adulta asmática relacionando-se estes mesmos factores com o tipo e a gravidade da doença,

a adesão ao tratamento e traços psicológicos da personalidade.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

A classificação dos doentes baseou-se na história clínica (sintomas característicos e reversibilidade) e resposta à terapêutica instituída. Foram estudados 34 doentes consecutivos com asma brônquica (29 do sexo feminino, 5 do sexo masculino), havendo a colaboração da Unidade de Imunoalergologia do Hospital de São João, para estadiamento da asma, correcção da terapêutica e realização de exames considerados necessários à complementaridade diagnóstica.

Ao nível do Centro de Saúde considerou-se como primeiro critério a história clínica e o pedido dos seguintes exames complementares: Rx pulmonar, Rx dos seios peri-nasais; hemograma completo com VSG e contagem plaquetária, exame parasitológico de fezes (três amostras), IgE total, IgA, IgM, IgG, teste multirast.[12]

Classificou-se a asma em atópica e não-atópica, consoante houve ou não, positividade nos testes cutâneos "prick" e quanto à gravidade em ligeira, moderada e grave.[13-16]

A amostra foi constituída por 18 doentes com asma atópica e 16 não-atópica; e quanto à gravidade 10 doentes com asma grave, 18 moderada e 6 ligeira. Como controlos seleccionaram-se de forma consecutiva 39 pacientes que recorreram ao Centro de Saúde por motivos agudos de doença (exemplo: intercorrências respiratórias, dores abdominais, patologia osteo-articular aguda, cistites), que não padeciam simultâneamente de patologia crónica, e faziam parte do ficheiro clínico do mesmo médico de família, avaliados para o estudo nessa fase da doença.

Não há diferenças significativas nos valores médios das idades dos dois grupos, no entanto a proporção de indivíduos dos sexo masculino era significativamente mais baixa no grupo dos asmáticos (p=0,001) (Tabela 2).

Tabela 2

Características da Amostra

	Sexo	Idade (anos)
Asmáticos (n = 34)	5 - homens (14,7%)	41,4 ± 20,6
	29 - mulheres (85,3%)	40,2 ± 14,6
Controlos (n = 39)	21 - homens (53,8%)	41,7 ± 14,5
	18 - mulheres (46,2%)	36,6 ± 14,6

As terapêuticas utilizadas incluiram imunoterapia específica quando indicada, cromoglicato dissódico, broncodilatadores agonistas β2 selectivos por via inalatória (salbutamol, terbutalina, fenoterol, procaterol, tulobuterol, salmeterol), parassimpaticolíticos (brometo de ipatrópio), teofilinas orais, corticóides inalados (diproprionato de beclometasona, budesonido, flunisolido) e quando necessário corticóides orais (metilprednisolona).[17-21] Neste estudo todos os asmáticos faziam broncodilatadores, 26 tomavam corticóides inalados dos quais 11 faziam metilxantinas e corticóides orais.

Para classificação sócio-económica utilizou-se a escala de Graffard[22] baseada num conjunto de cinco critérios: profissão; nível de instrução; fontes de rendimento familiar; conforto do alojamento; e, aspectos do bairro onde habita. A distribuição por classes, foi a seguinte: - um caso (3,2%) - classe I; dez casos (29%) - classe II; onze casos (29%) - classe III; oito casos (25,8%) - classe IV; e, 4 casos (12,9%) - classe V. As classes sociais IV e V são as mais desfavorecidas na escala social.

Avaliou-se, ainda, as famílias quanto à sua estrutura segundo a classificação: Família *nuclear*; família *unitária*; família *alargada*; família *monoparental*; família *reconstruída*; e, *outras*.

Entende-se por família *nuclear* aquela que é caracterizada por uma só união entre adultos e um só nível de descendência; família *unitária* constituída por uma única pessoa vivendo só; família *alargada* caracterizada pela presença de várias gerações; *monoparental* constituída por um único dos pais com o(s) filho(s); *reconstruída* aquela que é reconstituída após uma estrutura familiar ou mais que sofreu uma rotura anterior; *outras* famílias aquelas que sem poderem ser integradas nos grupos anteriores funciona, como uma família (ex: avós e netos, tios e sobrinhos, repúblicas estudantis, irmandades religiosas). Existia um nítido predomínio da família *nuclear* - 24 situações; 6 de famílias *alargadas*; 2 de famílias unitária e, 2 outras.[23]

Para avaliação da vulnerabilidade famíliar escolheu-se uma escala (elaborada por Gonzalez-Garcia 1984), que a partir de parâmetros demográficos, sócio-económicos e de saúde, permite uma abordagem mais completa da família segundo o conhecimento que o médico tem da mesma,[24] é constituída pelos seguintes itens:

Famílias Vulneráveis:

I Famílias compostas por pais jovens e filhos pequenos que moram todos num quarto alugado.

II Famílias cuja dinâmica de relação esteja alterada e em que, pelo menos, metade dos seus filhos estejam sujeitos a insucesso escolar.

III Famílias que solicitam em excesso os cuidados médico/assistenciais do centro de saúde.

IV Famílias cujos membros na sua totalidade, ou na grande maioria, compartilhem um factor de risco comum (fumadores, obesos ou alcoólicos).

V Famílias nas quais um membro seja centro da atenção dos outros e que, por isso, altere as relações intra-familiares (deficiente mental ou físico que não é aceite, pai alcoólico, etc).

VI Famílias que, pelos seus antecedentes familiares, estejam sujeitas a um risco mais elevado de padecer de determinado tipo de doenças embora essas doenças não estejam presentes na actualidade. (Resultados: alto risco ≥ 4 itens presentes e, médio risco ≥ 2 itens presentes).

Obtiveram-se 16 casos de doentes inseridos em famílias de "médio" risco (48,4%), sendo as restantes situações de "baixo" risco (51,6%).

Para se determinar a aderência à terapêutica foi considerado o conhecimento prático e subjectivo do doente, isto é: recorrência às consultas para pedido de receituário, melhoria da situação clínica em função do espaçamento das crises, registos do débito expiratório máximo instantâneo, características da personalidade do doente.

Estabeleceram-se três categorias: aderência "boa", "irregular" e "má"; entendendo-se por "irregular" aqueles doentes que cumprem a terapêutica correctamente apenas algum tempo após uma crise, e "má" a de aqueles doentes que mesmo em situações de crise não cumprem a terapêutica prescrita. Nesta amostra vinte e seis doentes apresentaram "boa" aderência, quatro "irregular" e quatro "má".

Para avaliação das características psicopatológicas utilizaram-se os seguintes instrumentos de auto-avaliação, aplicados uma única vez e numa fase considerada de estabilidade clínica, mantendo-se a medicação prescrita:

- O Inventário Depressivo de Beck (BDI) - foi usado para avaliação da depressão, quer como valor total, quer como referente aos seguintes componentes deste inventário: afectivo, cognitivo, motivacional, delirante, físico e desvio funcional depressivo. Assim, em 1961, *Beck et al,* elaboraram um inventário com a finalidade de avaliar as manifestações comportamentais da depressão.[25] O inventário é constituído por vinte e uma categorias de sintomas e atitudes, seleccionadas pela observação clínica de numerosos doentes deprimidos, e que abrangem as manifestações presentes nas diferentes intensidades do quadro clínico depressivo. Cada categoria (agrupamento sintomatológico), correspondente a uma manifestação comportamental específica da depressão, é constituída por quatro a seis frases dispostas segundo uma ordem crescente de intensidade, escolhendo o doente a frase que melhor define a forma como se sente ou sentiu na semana anterior. As frases estão ordenadas de modo a reflectir a amplitude da gravidade do sintoma (de intensidade neutra a máxima), e valores de zero a três são atribuídos a cada frase de modo a indicar o grau da intensidade do sintoma. Os itens foram escolhidos com base na sua relação com as manifestações comportamentais observáveis no quadro clínico depressivo e não por reflectirem especificamente uma teoria etiopatogénica da depressão. Estas categorias (sintomas e atitudes - agrupamento sintomatológico) foram posteriormente agrupadas em cinco "componentes depressivos" - afectivo, cognitivo, motivacional, delirante e físico - e, acrescentados de um sexto designado por desvio funcional depressivo.[26-29]

- A Hopkins Symptom Distress Checklist 90 - Revised (SCL-90-R)[30] - permitiu-nos obter, fundamentalmente, os índices globais de stress psicológico sintomático, a saber:

a) **Índice sintomático geral (GSI) -** que traduz a combinação da informação do número de sintomas positivos (isto é, pontuação diferente de zero) com a informação respeitante à intensidade do stress nesses mesmos sintomas (de um a quatro). O valor do GSI é conseguido dividindo o somatório dos valores obtidos nos itens por noventa (número total de itens).

b) **Total de sintomas positivos (PST) -** que representa o número de sintomas positivos (≥1).

c) **Índice de "stress" dos sintomas positivos** (PSDL) - que corresponde ao grau de intensidade do stress ajustado ao número de sintomas presentes (isto é, pontuação positiva). Assim, o valor do PSDL obtém-se dividindo o total das pontuações pelo número de itens positivos.

A Hopkins Symptom Distress Checklist 90 - Revised (SCL-90-R), constituída por noventa itens, foi concebida como escala de auto-avaliação, mas tem também sido utilizada pelo médico como meio de descrever os sintomas do doente.[31] O uso da escala é extremamente simples, sendo pedido ao doente que indique em que medida tem sofrido de determinadas queixas, representadas por cada um dos itens, durante um intervalo de tempo especificado (habitualmente o período referente à última semana). O grau de stress sentido pelo doente abrange: "nunca", "pouco", "moderadamente", "bastante" e "muitíssimo". A pontuação em qualquer dos itens pode ter uma amplitude de zero ("nunca") a quatro ("muitíssimo").

A SCL-90-R oferece-se como método quantitativo de determinação dos problemas do indivíduo e, constituindo-se como escala de auto-avaliação, fornece uma abordagem valiosa do vivenciar psicopatológico da pessoa. A SCL-90-R, para além dos três índices globais de stress psicológico sintomático (GSI, PST e PSDL) já acima mencionados, é, ainda, constituída por nove subescalas: *somatização; obsessão/compulsão; sensibilidade interpessoal; depressão; ansiedade; agressividade/ /hostilidade; ansiedade fóbica; ideação paranóide; e psicoticismo,* já anteriormente descritas.[30,32,33]

- A Entrevista Psicológica de Bem-Estar Geral (PGWB) foi utilizada para avaliar a qualidade de vida.[34,35]

Este questionário é constituído por 22 itens e fornece informação sobre seis áreas: ansiedade, humor depressivo, bem-estar positivo, auto-controle, saúde geral e vitalidade. Finalmente, a partir do score total é possível a categorização em: bem-estar positivo, stress moderado e stress grave.[35]

- **O Inventário da Personalidade de Eysenck** (EPI) - foi aplicado como medida dos traços de personalidade de neuroticismo versus estabilidade emocional, e de extroversão versus introversão (36). Este inventário possui também uma subescala de mentira (escala "L"). O EPI é constituido por cinquenta e sete itens de escolha "forçada", sim versus não, dos quais nove correspondem à escala "L", vinte e quatro ao neuroticismo e os restantes vinte e quatro à introversão.[37]

Análise estatística. As variáveis categoriais foram comparadas por intermédio da prova exacta de Fisher. As variáveis dimensionais compararam-se por intermédio de análise de variância ou a prova de Kruskal-Wallis, de acordo com as características da distribuição amostral. Dado se ter verificado a presença de modificação de efeito de acordo com o sexo, e pelo número reduzido de indivíduos doentes do sexo masculino, optou-se por realizar a análise por estratos. Os resultados são apresentados, por comodidade de leitura, como média ± erro padão da média e são indicados os valores exactos para a probabilidade das diferenças (p). Apesar de em alguns casos se ter obtido um valor de significância estatística tradicional ($p \leq 0,05$) deve ter-se em conta o elevado número de comparações realizado nesta pequena amostra e por isso valorizar com reservas a possibilidade de exclusão do efeito do acaso.

RESULTADOS

Como se observa na Tabela 3 não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre asmáticos e não asmáticos no que se referiu ao score total ou aos diferentes componentes do BDI. No entanto, assinala-se uma tendência para valores mais elevados no componente motivacional em asmáticos.

Tabela 3

Inventário Depressivo Beck (BDI)	Asmáticos	Controlos	P
Componente Afectivo	3,4 ± 0,60	2,9 ± 0,50	0,544
Componente Cognitivo	4,0 ± 0,70	3,8 ± 0,56	0,784
Componente Motivacional	1,2 ± 0,23	1,1 ± 0,16	0,08
Componente Delirante	0,5 ± 0,19	0,5 ± 0,13	0,906
Componente Físico	2,3 ± 0,36	1,8 ± 0,24	0,190
Desvio Funcional Depressivo	2,6 ± 0,53	2,5 ±0,35	0,892
Score Total	**13,9 ± 2,3**	**12,4 ± 1,5**	**0,584**

No que se refere às características psicopatológicas avaliadas através do SCL-90-R, observou-se uma interacção significativa entre a variável sexo e as variáveis somatização, obsessão-compulsão, depressão, ansiedade, índice sintomático geral e total de sintomas positivos. Os valores médios destas variáveis são, por isso, apresentados separadamente para homens e mulheres. Como se observa na Tabela 4 encontraram-se valores médios mais elevados nas mulheres asmáticas que nas controlo e, pelo contrário, os homens asmáticos apresentavam sempre valores inferiores aos obtidos nos homens sem a doença.

Tabela 4

Hopkins Symptom Distress Checklist - (SCL-90-R)	Asmáticos	Controlos	P
Somatização	Homens -0,6 ± 0,37	1,0 ± 0,16	
	Mulheres - 1,8 ±0,14	1,4 ± 0,18	0,08
Obsessão-Compulsão	Homens - 0,8 ± 0,33	1,2 ± 0,14	
	Mulheres - 1,6 ± 0,12	1,2 ± 0,16	0,06
Sensibilidade Interpessoal	1,0 ± 0,17	0,9 ± 0,10	0,758
Depressão	Homens - 0,6 ± 0,31	1,0 ± 0,14	
	Mulheres - 1,4 ± 0,12	1,1 ± 0,15	0,08
Ansiedade	Homens - 0,5 ± 0,30	1,0 ± 0,13	
	Mulheres - 1,4 ± 0,11	1,1 ± 0,14	0,05
Agressividade/Hostilidade	1,0 ± 0,18	1,0 ± 0,11	0,831
Ansiedade Fóbica	1,0 ± 0,20	1,3 ± 0,12	0,200
Ideação Paranóide	0,6 ± 0,16	0,6 ± 0,10	0,820
Psicoticismo	0,6 ± 0,15	0,6 ± 0,09	0,798
Índice Sintomático Geral	Homens - 0,7 ± 0,31	1,2 ± 0,13	
	Mulheres - 1,4 ± 0,11	1,0 ± 0,15	0,07
Total de Sintomas Positivos	Homens - 42,7 ± 9,3	55,6 ± 4,0	
	Mulheres - 58,2 ± 3,4	50,8 ± 4,4	0,08
Índice de "Stress" dos Sintomas Positivos	1,7 ± 0,10	1,7 ± 0,06	0,909

Após ajustado o efeito da idade e do sexo, os asmáticos apresentaram na Entrevista Psicológica de Bem-Estar Geral valores semelhantes aos dos controlos (66,8 ± 4,4 vs 71,1 ± 2,6, p=0,419). Não existiram também diferenças estatisticamente significativas entre os asmáticos e os controlos no relativo ao neuroticismo (11,7 ± 1,45 vs 10,8 ± 0,87, p=0,609), à extroversão (13,3 ± 0,99 vs 13,8 ± 0,59, p=0,696) e à escala "L" (5,2 ± 0,48 vs 4,9 ± 0,29, p=0,600).

Os doentes com asma atópica apresentaram scores mais baixos de depressão (BDI) quando comparados com aqueles com asma não-atópica (15,7 ± 5,0 vs 12,0 ± 7,6, p=0,144). Também, nos scores somatização e obsessão/ /compulsão os doentes com asma atópica obtiveram

pontuações significativamente inferiores do que os não-atópicos, sendo as pontuações mais elevadas no item agressividade/hostilidade em doentes com asma atópica e semelhantes para a depressão - SCL 90-R (Tabela 4). Os scores médios de qualidade de vida (PGWB) foram semelhantes nestes dois grupos de asmáticos (58,7 ± 14,9 vs 62,8 ± 17,3, p = 0,587).

Tabela 5
Tipo de asma e psicopatologia (SCL-90-R)

Tipo Asma	Somatização	Obsessão--Compulsão	Depressão	Agressividade/ /Hostilidade
Não Atópica	2,1 ± 0,9	1,8 ± 0,6	1,3 ± 0,4	0,9 ± 0,5
Atópica	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,8
	p = 0,05	p = 0,09	p = 0,650	p = 0,375

Embora sem significado estatístico (excepto quanto à obsessão/compulsão) os doentes com maior gravidade de asma obtiveram scores mais elevados de depressão (p=0,126), somatização (p=0,515), obsessão/compulsão (p=0,04) e agressividade/hostilidade (p=0,286); e, pior índice de bem estar geral (Tabela 6).

Como todos os asmáticos tomavam broncodilatadores, apenas pudemos estudar a influência dos corticóides e das metilxantinas. A corticoterapia inalada não influenciou a depressão (BDI: 13,0 ± 7,0 vs 13,4 ± 5,9, p=0,914; SCL-90-R: 1,2 ± 0,6 vs 1,6 ± 0,9, p = 0,409), a somatização (1,6 ± 0,9 vs 1,7 ± 0,8, p=0,521), a obsessão/compulsão (1,4 ± 0,7 vs 1,6 ± 0,3, p=0,624), a agressividade/ /hostilidade (1,0 ± 0,6 vs 1,7 ± 1,1, p = 0,150) e, a qualidade de vida (63,0 ± 16,4 vs52,2 ± 15,5, p=0,246). Contudo, já os doentes submetidos a metilxantinas e corticoterapia oral obtiveram scores mais elevados de depressão (BDI:16,3 ± 6,7 vs 11,4 ± 6,8, p = 0,09; SCL-90-R: 1,5 ± 0,5 vs 1,1 ± 0,7, p = 0,05), somatização (2,1 ± 0,8 vs 1,4 ± 0,9, p = 0,02), e obsessão/compulsão (1,8 ± 0,7 vs 1,3 ± 0,5, p = 0,05), sendo semelhantes para a agressividade/hostilidade (1,2 ± 0,7 vs 1,1 ± 0,7, p = 0,489) e, para a qualidade de vida (55,7 ± 14,3 vs 64,9 ± 17, p = 0,121).

Os asmáticos com "boa" aderência terapêutica obtiveram scores inferiores de depressão (BDI: 12,7 ± 7,4 vs 15,2 ± 4,6 na "irregular" a "má", p=0,389; SCL-90-R: 1,2 ± 0,7 vs 1,5 ± 0,2, p=0,372), somatização (1,4 ± 0,9 vs 2,5 ± 0,3 p = 0,03), obsessão/compulsão (1,4 ± 0,6 vs 1,7 ± 0,4, p = 0,435) e, agressividade/hostilidade (1,1 ± 0,8 vs 1,3 ± 0,3, p = 0,229) bem como, índices melhores de qualidade de vida (63,4 ± 17,0 vs 52,7 ± 9,7, p = 0,155).

DISCUSSÃO

Reconhecemos não obedecer a metodologia empregue neste trabalho a um modelo ideal: uma vez que não é prospectiva não consegue ultrapassar a possível influência no doente do conhecimento do seu diagnóstico (rotulação).[38]

Os critérios de definição de asma brônquica e tipo da mesma procuraram ultrapassar algumas críticas que tradicionalmente se fazem neste domínio. Neste estudo, o factor *agravamento* da doença asmática e *compliance* do doente à terapêutica foram também, considerados.

Neste trabalho utilizaram-se escalas de auto--avaliação que, conquanto tenham a limitação de unicamente se referirem às percepções do próprio doente, permitem uma melhor objectividade de registo, dado que removem, em grande parte, a possibilidade de subjectividade por parte do observador. Por outro lado, é inegável a economia de meios, tempo e facilidade de admnistração que as escalas de auto-avaliação permitem.[39]

A escolha dos instrumentos utilizados teve em conta a validade e a fiabilidade dos mesmos. Embora o seu uso na população portuguesa não esteja tão bem estabelecido como em populações de outros países, os estudos levados a cabo com esses mesmos instrumentos não sugerem que as suas propriedades sejam diferentes.[40-44]

No presente estudo a utilização de doentes não asmáticos como controlos, permitiu um controlo mais adequado das variáveis relacionadas com o possível *desempenho* do papel de doente, o que não seria possível com um grupo de controlo sem qualquer doença.[45]

Neste estudo, os doentes asmáticos não diferiram significativamente dos doentes não-asmáticos no que se

Tabela 6

Gravidade da asma e psicopatologia (SCL-90-R), qualidade de vida (PGWB) e depressão (BDI)

Gravidade da Asma	Somatização (SCL-90-R)	Obsessão-Compulsão (SCL-90-R)	Depressão (SCL-90-R)	Agressividade/ /Hostilidade (SCL-90-R)	Qualidade--de-Vida (PGWB)	Depressão (BDI)
Ligeira	1,4 ± 0,8	1,4 ± 0,6	1,3 ± 1,0	1,4 ± 1,2	60,6 ± 23,0	11,2 ± 7,6
Moderada	1,6 ± 0,9	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,5	0,9 ± 0,4	65,2 ± 12,2	11,9 ± 6,1
Grave	2,0 ± 0,9	2,0 ± 0,7	1,6 ± 0,6	1,4 ± 0,8	52,8 ± 20,1	17,9 ± 7,9
	p = 0,515	p = 0,04	p = 0,131	p = 0,286	p = 0,116	p = 0,126

referiu ao *score* total ou nos diferentes comportamentos do Inventário Depressivo de Beck. No entanto, refere-se uma tendência para valores mais elevados no componente motivacional em asmáticos. No que se refere às características psicopatológicas avaliadas através do Symptom Checkhist 90-R encontraram-se valores médios de ansiedade significativamente mais elevados nas mulheres asmáticas que nas controlo, e, pelo contrário, os homens asmáticos apresentavam sempre valores inferiores aos obtidos nos homens sem a doença; traduzindo, portanto, uma interação significativa entre a variável sexo e as variáveis somatização, obsessão-compulsão, depressão, ansiedade, índice sintomático geral e total de sintomas positivos. Estes resultados corroboram os referidos por Leigh e Marley relativamente ao sexo feminino mas não ao masculino.[46] Contudo, outros estudos encontraram características psicológicas na população asmática diferentes das do grupo de controlo. Assim, na população asmática, tem sido descrito: maior neuroticismo e agressividade/hostilidade;[47] maior isolamento e dificuldades interpessoais;[48] e, mais depressão.[49]

No presente estudo os asmáticos apresentaram na Entrevista Psicológica de Bem-Estar Geral e no Inventário de Personalidade de Eysenck (neuroticismo) valores semelhantes aos dos controlos, sugerindo que a doença não afectaria significativamente a sua qualidade--de-vida, estes resultados, embora possam traduzir um adequado controlo da situação clínica, contradizem os referidos por outros autores[50-51] mas poderão dever-se ao facto de os controlos também vivenciarem uma situação de doença.

Os doentes com asma não-atópica apresentaram scores mais elevados de somatização e obsessão-compulsão quando comparados com aqueles com asma atópica parecendo traduzir um maior índice de psicopatologia na população com asma não-atópica, embora contrarie resultados observados por outros autores.[52]

Os doentes com maior gravidade de asma obtiveram scores mais elevados, com significado estatístico, de obsessão-compulsão. Também os doentes submetidos a metilxantinas e corticoterapia oral obtiveram scores significativamente mais elevados de depressão, de somatização e de obsessão-compulsão; estes achados estão de acordo com os relatados em outros estudos ao associarem a maior gravidade de asma e a necessidade duma intervenção terapêutica mais agressiva a scores mais elevados de psicopatologia nesses doentes.[53-54]

Os asmáticos com "boa" aderência terapêutica obtiveram scores significativamente inferiores de somatização.Estes resultados parecem sugerir que a um melhor controlo de situação clínica (tendo em conta uma melhor *compliance* do doente à terapêutica) corresponde um melhor equilíbrio psicológico e uma menor necessidade de somatização.

Constatámos assim que os resultados dos estudos quanto ao perfil psicológico dos pacientes com asma serem parcialmente contraditórios, e não se fundamenta a existência duma estrutura específica de personalidade no asmático. Dificilmente o doente asmático pertence exclusivamente a um padrão específico de personalidade, parecendo incorrer heterogeneamente em diferentes tipos de personalidade, embora o traço obsessivo pareça ser mais comum que o habitual.[55] Os nossos resultados apontam, também, nesse sentido. Por outro lado, constituirem-se como áreas de investigação mais promissoras a possível associação entre factores psicológicos e o tipo de asma, a gravidade da doença e o grau de adesão do paciente à terapêutica.

Em resumo, a presente investigação em doentes asmáticos seguidos numa consulta de cuidados primários mostrou que a doença se associa a alterações significativas em diferentes parâmetros psicopatológicos e na qualidade de vida que, independentemente de antecederem ou serem consequência de doença, deverão ser considerados no planos de intervenção terapêutica no âmbito de uma abordagem global da pessoa doente.

BIBLIOGRAFIA

1. **Vaz M.** Reactividade das Vias Aéreas e Alergia Respiratória. In Imunopatologia da Obstrução das Vias Aéreas. *Editores A. Bugalho de Almeida e M. Freitas e Costa,* Lisboa, 95-100, 1992.
2. **Kreisler L.** A Criança Psicossomática. *Editorial Estampa,* Lisboa, 1978.
3. **Alexander F.** Medicina Psicossomática. *Artes Médicas,* Porto Alegre, 1989.
4. **Haynal A, Pasini W.** Manual de Medicina Psicossomática. *Masson, São Paulo,* 1983.
5. **Marty P.** Les Mouvements Individuels de Vie et de Mort. *Petite Bibliothéque Payot, Paris,* 1976.
6. **Marty P.** L'Ordre Psychosomatique. *Payot, Paris,* 1985.
7. **Marty P.** La Psychosomatique de L'Adulte. *Presses Universitaires de France. Paris,* 1990.
8. **Szwec G.** La Psychosomatique de L'Enfant Asthmatique. *Presses Universitaires de France, Paris,* 1993.
9. **Ajuriaguerra J.** Manual de Psiquiatria Infantil. *Masson, São Paulo,* 1980.
10. **Inquérito Nacional de Saúde/83,** Vol II (3), *Zona Urbana de Lisboa*, 1984.
11. **Alves FJP.** Contribuição para o Estudo da Epidemiologia da Asma em Portugal. *Dissertação de Doutoramento, FMP,* 1994.
12. **Ribeiro LB, Sousa JG, Barbosa MAP.** Phadiatop®, Valor de um novo Método para o Diagnóstico de Doença Alérgica na Criança. *Cadernos de Imuno-Alergologia,* :1988, 3, (2): 15-20.
13. **Caseiro AJAR, Chieira MSC.** O Clínico Geral perante a Asma Brônquica. *Acta Médica Portuguesa,* 1988, 2: 153-160.
14. **Sheffer AL.** Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* 1991, 88: 425-534.
15. **International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma.** *European Respiratory Journal,* 1992, 5, 601-641.
16. **Antunes ML, Serra T, Moniz D.** Diagnóstico, Profilaxia e Terapêutica da Asma no Adulto. *Direcção-Geral da Saúde, Lisboa*, 1993.
17. **Almeida AB** - Aspectos Práticos da Terapêutica da Asma Brônquica, 2ª ed., Lisboa, 1992.

18. **Levy M.** Asma. *Update,* 1994 6, (65): 24-29.
19. **Rumbak MJ, Self TH.** A Abordagem Diagnóstica da Asma Dificil. *Postgraduate Medicine,* 1994, 1, (4): 7-12.
20. **Self TH, Rumbak M.J., Kelso T.M.** Uso Correcto dos Inaladores Doseáveis e das Câmaras de Expansão. *Postgraduate Medicine,* 1994, 1, (4): 14-20.
21. **Busse W.** A Asma nos Anos 90. *Postgraduate Medicine,* 1994, 1, (4): 28-34.
22. **Graffard M.** Une Méthode de classification Sociale d'Échantillons de Population. *Courrier de l'Unesco,* 6455. Genéve, 1956.
23. **Implementação dos Novos Suportes de Informação que integram o Processo Clínico.** Circular Normativa nº7/88. *Admnistração Regional de Saúde do Porto,* 1988.
24. **Imperatori E.** Ficha Familiar dos Centros de Saúde: Vantagens e Dificuldades. *Revista Portuguesa de Saúde Pública,* 1985, 3, (3): 51-56.
25. **Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J.** An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry,* 1961, 4: 561-571.
26. **Beck AT, Beamesderger A.** Assessment of Depression: The Depression Inventory. In Psychological Measurements in Psychopharmacology. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry, (edit. P. Pichot),* 7 : 151-169. Karger, Basel, 1974.
27. **Pollitt JD.** Suggestions for a Physiological Classification of Depression. *British Journal of Psychiatry,* 1965, 11 : 489-495.
28. **Steer RA, Beck AT, Garrison B.** Applications of the Beck Depression Inventory. In Assessment of Depression, (edit. N. Sartorins and TA Ban), 123-142, *Springer-Verlag, Berlin,* 1986.
29. **Vaz-Serra AS.** A Influência da Personalidade no Quadro Clínico Depressivo. Dissertação de Doutoramento. *Faculdade de Medicina de Coimbra,* 1972.
30. **Derogatis L:** SCL-90 - Administration, Scoring and Procedures. Manual I. For the R (Revised) Version and Other Instruments of the Psychopathology Rating Scale Series. *Johns Hopkins University School of Medicine, Chicago,* 1977.
31. **Derogatis LR, Rickels K, Rock AF.** The SCL-90 and the MMPI: A Step in the Validation of a New Self-Report Scale. *British Journal of Psychiatry,* 1975, 128 : 280-289.
32. **Derogatis LR.** Description and Bibliography for the SCL-90-R. *Clinical Psychometric Research, Maryland,* 1983.
33. **Coelho, R.** Hipertensão Arterial Essencial-Abordagem Psicossomática de um Modelo Integrado de Desregulação. Dissertação de Doutoramento. *Faculdade de Medicina do Porto,* 1990.
34. **Dupuy HJ.** The Psychological General Well-Being (PGWB) Index. In Assessment of Quality of Life in Clinical Trials of Cardiovascular Therapies (edit. NK Wenger, ME Mattson, CD Furberg and J. Elinson), 170-183, *Le Jacq Publishing Ltd, New York,* 1984.
35. **Bowling A.** Measuring Health - A Review of Quality of Life Measurements Scales. *Open University Press, Milton Keynes,* 1991.
36. **Bendien J.** The Value of Questionnaires Testing the Dimensions of Neuroticism and Extraversion in Psychosomatic Research. *Journal of Psychosomatic Research,* 1963, 7: 1-10.
37. **Eysenck HJ, Eysench SBG.** The Eysenck Personality Inventory. *Hodder and Stoughton, London,* 1964.
38. **Aitken RCB.** Methodology of Research in Psychosomatic Medicine. *Psychother Psychosom* 1973, 22: 80-88.
39. **Angleitner A, Wiggins JS.** Personality Assessment via Questionnaires. Berlin: *Springer-Verlag,* 1986: 35.
40. **Simões M.** Theory of Social Selection and Mental Health of Emigrants. *Acta Psiquiátrica Portuguesa* 1980, 26: 169-173.
41. **Simões M, Binder J.** A Socio-Psychiatric Field Study Among Portuguese Emigrants in Switzerland. *Social Psychiatry* 1980, 15: 1-7.
42. **Vaz Serra AS, Ponciano E, Freitas JF.** Resultados de Aplicação do "Eysenck Personality Inventory" a uma Amostra da População Portuguesa. *Psiquiatria Clínica* 1980, 1: 127-132.
43. **Vaz Serra AS, Pio Abreu JL.** Aferição dos Quadros Clínicos Depressivos: I. Ensaio de Aplicação do "Inventário Depressivo de Beck" a uma Amostra Portuguesa de Doentes Deprimidos. *Coimbra Médica* 1973, 20: 623-644.
44. **Vaz Serra AS, Pio Abreu JL.** Aferição dos Quadros Clínicos Depressivos: II. Estudos Preliminar de Novos Agrupamentos Sintomatológicos para Complemento do "Inventário Depressivo de Beck". *Coimbra Médica* 1973, 20: 713-736.
45. **Mayou P. Sick Role,** Illness Behaviour and Coping. *Br J Psychiatry* 1984, 114: 320-322.
46. **Leigh D, Marley E.** S Psychiatric Assessment of Adult Asthmatics: A Statiscal Study. *Journal of Psychosomatic Research* 1956, 1: 128-136.
47. **Groen JJ, Baastians J.** The Psychosomatic Approach to Bronchial Asthma. In JJ Groen (ed): Psychosomatic Research. *Pergamon Press, Oxford,* 47-70, 1964.
48. **Kelly E, Zeller B.** Asthma and the Psychiatrist. *J. Psychosom. Res* 1969, 13: 377-395.
49. **Knapp PH, Nemetz SJ.** Personality Variations in Bronchial *Asthma. Psychosom.* Med 1957, 19: 445-465.
50. **Hyland ME, Finnis S, Irvine SH.** A Scale for Assessing Quality of Life in Adult Asthma Sufferers. *Journal of Psychosomatic Research* 1991, 35: 99-110.
51 **Christie MJ, French D, Weatherstone L, West A.** The Patients' Perceptions of Chronic Disease and its Management: Psychosomatics, Holism and Quality of Life in Contemporary Management of Childhood Asthma. *Psychother Psychosom* 1991, 56: 197-203.
52. **Bell IR, Jasnoski ML, Kagan J King DS.** Depression and Allergies: Survey of a Nonclinical Population. *Psychother Psychosom* 1991, 56: 24-31.
53. **Wöller W, Kruse J, Winter P, Mans EJ, Alberti L.** Cortisone Image and Emotional Support by Key Figures in Patients with Bronchial Asthma. *Psychother Psychosom* 1993, 59: 190-196.
54. **Hyland ME, Kenyon CAP, Taylor M, Morice AH,** Steroid Prescribing for Asthmatics: Relationship with Asthma Symptom Checklist and Living with Asthma Questionnaire. *British Journal of Clinical Psychology* 1993, 32: 505-511.
55. **Teiramaa E.** Psychosocial Factors in the Onset and Course of Asthma. *Acta Universitatis Ouluensis,* 1977, Oulu.

Enviado para publicação em 15.7.97
Aceite para publicação em 11.12.97

Redefinindo a Rinite - Definição e Aspectos Epidemiológicos

PEDRO LOPES DA MATA*

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Apesar das rinites serem uma patologia muito frequente, não se conhece hoje em dia tanto quanto seria de esperar sobre a sua epidemiologia. Tal facto prende-se com a falta de critérios estandardizados e validados para a sua identificação. Muitos questionários têm sido aplicados e num recente "Editorial" (Allergy) D. Charpin et col. fazem uma revisão crítica a esses questionários.

Como identificar uma rinite ?

Como distinguir uma rinite alérgica de uma não alérgica ?

Estas são questões que diáriamente se colocam a todos os clínicos.

As rinites são normalmente classificadas em alérgicas, se há um alergénio identificável como causador da sintomatologia, ou não alérgicas se esse factor não é identificado. A melhor maneira de confirmarmos o carácter alérgico de uma rinite é através de testes cutâneos e/ou do doseamento de IgE específica, porque os questionários dirigidos para o diagnóstico de rinite têm as suas limitações.

Na consulta de ORL do Hospital de Dona Estefânia foram avaliados em relação à patologia alérgica 198 doentes com uma idade média de 6.8+/- 2.8 anos (quadro I), sendo a atopia definida pela presença de IgE específica para alergénios inalados ("Phadiatop"). Apenas 1 em cada 2 doentes tinha evidência de alergia, pelo que cerca de metade das rinites na criança não serão de origem alérgica

Contudo, melhorada e conseguida a estandardização dos questionários, alguns trabalhos têm sido feitos sobretudo na avaliação da rinite alérgica. É o caso do "International Survey of Asthma and Allergy in Childhood" (ISAAC). Neste questionário são usadas seis perguntas para identificar a existência de rinite através dos sintomas.

Quadro I - Consulta ORL
1.º Semana de cada um de 12 meses consecutivos

Rinite	51.5
Conjutivite	36.4
Alergia	34.8
Fungos	18.2

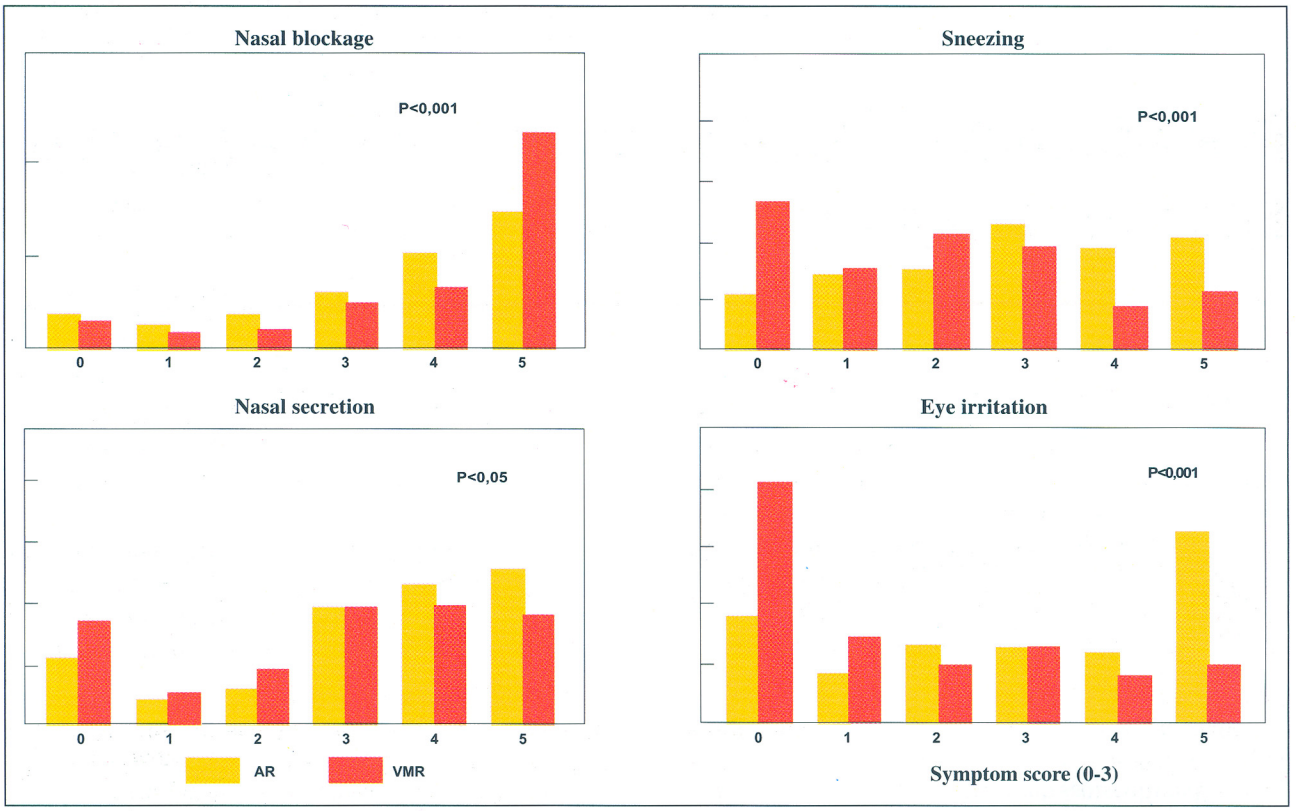
Um outro estudo (quadro II) realizado numa consulta de ORL por S. Lindberg et col., os doentes (n = 678) responderam a um questionário com 134 itens em que cada sintoma era avaliado pelos doentes e classificado usando um "score" de 6 classes (0/1/2/3/4/5) em que 0 era a ausência de sintomas. Ao comparar as respostas dos doentes com rinite alérgica (AR - colunas azuis) com as respostas dos doentes com rinite perene não alérgica ou rinite vasomotora (VMR - colunas amarelas) o autor sugere que através de um interrogatório são muitas as diferenças entre uma rinite alérgica e uma não alérgica. Assim o nariz entupido parece ser o principal sintoma das rinites não alérgicas, enquanto que a irritação nos olhos, os espirros e de certa maneira a rinorreia parecem ser os sintomas mais importantes e mais encontrados na rinite alérgica.

No mesmo estudo (quadro III) verificava-se que a história de asma era mais frequente no grupo com rinite alérgica e a sinusite era mais frequente no grupo de rinite vasomotora. Neste último grupo as infecções respiratórias seriam o factor desencadeante ou de agravamento dos sintomas mais importante quando comparado com os doentes com rinite alérgica. Nestes verificava-se uma maior hipersensibilidade aos alergénios mais comuns (quadro IV).

Um outro estudo realizado em adultos (16 - 65 anos) por Sibbald e Elisabeth Rink correlacionava os sintomas de rinite, atopia e história clínica. Um total de mais de 10.000 doentes, na sua maioria proveniente de uma consulta de Clinica Geral participaram neste estudo. No quadro V estão representados por "A" os doentes "atópicos" e "NA" os "não atópicos". O número de

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
Serviço de Imunoalergologia Hospital D. Estefânia - Lisboa

Quadro II



Quadro III - Other diseases in the medical histories of patients with allergic rhinitis (AR) or vasomotor rhinitis (VMR)

	AR	VMR	X^2
Asthma	40 (15,5%)	25 (7,9%)	7.49
Sinusitis	90 (34,9%)	171 (53,9%)	20.08
Triggered by infection	44 (17,1%)	79 (24,9%)	4.78
Aggravated by infection	91 (35,3%)	159 (50,2%)	12.23

doentes "não atópicos" com rinite sazonal é muito pequeno. Os indivíduos "atópicos" podem diferenciar-se dos "não atópicos" pelo aparecimento mais precoce dos sintomas (15 anos contra 20) e uma maior prevalência de espirros e prurido ocular. Os doentes "atópicos" apresentam uma menor prevalência de cefaleias relacionadas com a sinusite e uma maior prevalência de pieira quando comparados com os "não atópicos". O pó e os pólens são igualmente factores desencadeantes da sintomatologia no grupo dos "atópicos".

O NARIZ

O órgão nasal tem as seguintes funções principais: regulação do débito do fluxo aéreo, aquecimento, humidificação do ar inspirado, primeira linha de defesa epitelial (sistema mucociliar), segunda linha de defesa específica (imunologia das mucosas), efeito anti-inflamatório não específico e, finalmente, para a ressonância da voz e para as funções olfactivas.

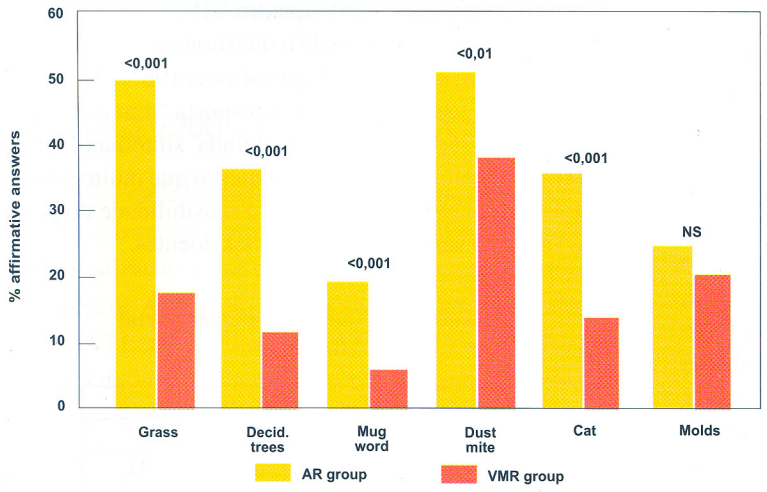
As doenças inflamatórias crónicas da mucosa respiratória dizem respeito à Imunoalergologia, Pneumologia e Otorrinolaringologia. Apesar desta patologia colocar problemas específicos em cada um destes níveis, deve, tanto no plano diagnóstico como no plano terapêutico, merecer a atenção e a articulação das diferentes especialidades, tendo por base a Imunoalergologia.

O nariz funciona como a porta de entrada do aparelho respiratório. A mucosa respiratória tem características similares no nariz e nos brônquios e as relações patológicas que unem estes dois órgãos são bem conhecidas.

DEFINIÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DE UMA RINITE

Quando se fala de rinite desde logo se pensa nas pessoas que se queixam do nariz entupido, dos olhos a arder e dos pólens da Primavera. Contudo rinite é bem mais do que isso e pode ser definida como uma reacção de hipersensibilidade do nosso organismo perante determinadas substâncias - antigénios - que foram inaladas, ingeridas ou injectadas, levando à produção de determinados anticorpos (IgE) e ao consequente desencadeamento de uma reacção alérgica que é caracterizada

Quadro IV



por uma inflamação do revestimento nasal causando os seguintes sintomas: rinorreia, crises esternutatórias e obstrução nasal na ausência de infecções respiratórias altas. Pode também apresentar outros sintomas como: prurido nasal, hipósmia, anósmia, prurido do palato e/ou auricular, conjuntivite (60 % dos casos), anósmia, epífora, edema palpebral (raro), sinusite inflamatória e manifestações brônquicas.

A rinite diz-se atópica quando um alergénio pode ser identificado como causa dos sintomas e não atópica quando tal não acontece.

Sabendo que o melhor meio de diagnóstico são os testes cutâneos e o doseamento das IgE específicas, sob o ponto de vista clínico cinco aspectos deverão ser tidos em conta:

1. Rinite polínica – A pergunta "tem uma rinite polínica?" ou se "acha que os seus sintomas se agravam na Primavera?" revela uma sensibilidade e especificidade muito baixa.
2. Sintomas nasais e oculares – O nariz entupido e a obstrução nasal em báscula dominam a sintomatologia nas rinites vasomotoras, enquanto que a irritação ocular, as crises esternutatórias e a rinorreia são mais frequentes nas rinites alérgicas.
3. Factores desencadeantes - As respostas aos diferentes questionários mostram que o pó da casa, os pólens e o pêlo dos animais são os factores que mais se relacionam com a rinite alérgica e que a rinite vasomotora se relaciona preferencialmente com as infecções e a sinusite.
4. Agravamento sazonal – Os questionários mostram que parece mais indicado perguntar "em que mês a sua rinite sofre um agravamento?" em vez de perguntas do género "em que estação … ou durante a Primavera…"
5. Acreditar ou não nos que dizem que têm uma rinite alérgica – O valor predictivo negativo é mais importante que o valor predictivo positivo.

Assim, em conclusão, diremos que a melhor maneira para se identificar uma rinite alérgica é através das seguintes perguntas: "Excluindo situações de frio intenso e/ou constipações costuma ter crises de espirros e nariz entupido ou que pinga?". Costuma ter os olhos lacrimejantes ou irritados?" ou ainda "Sente-se pior em contacto com pólens, pó ou pêlo dos animais?"

Quadro V

Factor	Seasonal alone		Perennial alone		Seasonal + perennial	
	A (n=40)	NA (n=13)	A (n=63)	NA (n=66)	A (n=93)	NA (n=44)
Principal symptom (moderate or severe)						
Sneeze	27 (68)	4 (31)*	36 (57)	35 (53)	70 (75)	21 (48)**
Other symptoms						
Itchy eyes	37 (93)	9 (69)*	39 (62)	35 (53)*	84 (90)	29 (66)***
Itchy nose	30 (75)	8 (62)	32 (51)	35 (53)	66 (71)	21 (48)**
Sinult headache	15 (38)	6 (46)	24 (38)	40 (61)*	41 (44)	24 (54)
Wheezy chest	11 (28)	1 (8)	23 (37)	11 (17)*	45 (48)	15 (34)
Provoking factors						
Dust	32 (80)	8 (62)	48 (76)	39 (59)*	75 (81)	33 (59)
Pollen	32 (80)	7 (54)	22 (35)	12 (18)*	71 (76)	12 (237)***
Animals	9 (23)	2 (15)	9 (14)	3 (5)	35 (38)	7 (16)*
Food	5 (13)	1 (8)	8 (13)	6 (9)	8 (9)	12 (27)**
Colds and other infections	22 (55)	11 (85)	43 (68)	47 (71)	71 (76)	40 (91)*
Change in air temperature	19 (48)	7 (54)	31 (49)	22 (33)	47 (51)	31 (70)*

FACTORES DESENCADEANTES E FACTORES DE RISCO

A genética e os factores ambienciais são reconhecidamente importantes para o desenvolvimento da doença. Os factores desencadeantes são inúmeros e perante uma manifestação de rinite deve-se pesquisar: a possível relação com a estação polínica, o local de trabalho, a casa, como ocupa os tempos livres, alterações meteorológicas, fumo de tabaco, perfumes e outros odores fortes, ingestão de álcool, determinadas comidas (picantes), luz intensa, infecções respiratórias altas, contacto com animais de estimação e animais domésticos, exercício físico, alguns medicamentos, tintas de impressão (jornais), gases poluentes (fumo automóvel, dióxido de enxofre, ozono, monóxido de carbono, óxidos de azoto), outras doenças sistémicas, gravidez e ainda desequilíbrios hormonais e emocionais.

Os factores de risco para desenvolver uma rinite são igualmente inúmeros, merecendo especial relevo a idade (quadro VI), o sexo, os antecedentes familiares de atopia, a raça, as condições sócio-económicas, o mês de nascimento, o contacto com os diferentes alergénios, as infecções respiratórias, o fumo de cigarro, o tempo de amamentação, o habitar numa região rural ou urbana, o grau de desenvolvimento do país, as parasitoses, a poluição, etc.

Quadro VI - Sintomas e pecentagem de Phadiatop® positivo

	Idade							
	20 - 29		30 - 39		40 - 49		50 - 59	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Rinite alérgica	66	35	47	34	37	24	28	32
Rinite peranual	54	30	25	22	21	12	12	21
Asma	75	45	54	16	45	31	57	40

Um estudo sueco realizado por S. Lindberg e col. (quadro IV) mostrou que os alergénios (árvores, gramíneas, gato, fungos, etc) eram mais vulgarmente incriminados na rinite alérgica (colunas azuis) que no grupo com rinite não alérgica (colunas amarelas). Contudo, havia uma grande percentagem de doentes com rinite não alérgica que responsabilizava o pó pelos seus sintomas (provável factor irritante de outras partículas também presentes no pó). Posteriormente os doentes com rinite alérgica foram sujeitos aos testes cutâneos e os resultados foram comparados com os resultados do questionário, verificando-se uma excelente correlação entre eles, mostrando que os doentes tem noção dos factores que lhes provocam o aparecimento dos sintomas. Assim, o questionário revelava valor diagnóstico. Um exemplo de uma boa correlação entre a existência de rinite por resposta a um questionário e o diagnóstico definitivo de rinite é apresentada no estudo de B. Sibbald e col. (quadro VII). Neste estudo os autores mostram que quando o questionário é positivo, o exame médico confirma o diagnóstico em 96 % dos casos. Contudo, no caso dos fungos, a resposta "sim os fungos provocam o aparecimento da minha sintomatologia", estava hipervalorizada pelos doentes, o que muito provavelmente estará em relação com a sensibilidade do povo sueco para o síndrome dos edifícios doentes.

Quadro VII - Clientela em Clínica Geral (18 - 65 A.)

		Questionário	
		+	-
Ex. Médico	+	330 *(96%)*	11
	-	12	113 *(91%)*

EPIDEMIOLOGIA

No século XIX Charles Blackley considerava a rinite uma doença rara, sendo privilégio de uma classe aristocrata. Para Phoebus tratava-se de uma doença que atingia mais as pessoas idosas reforçando a ideia que as classes sociais mais elevadas seriam as mais atingidas, falando desde logo de pessoas predispostas, as quais seriam o alvo privilegiado desta doença.

Entre as crianças a incidência e a prevalência da rinite é maior no sexo masculino que no feminino, enquanto que nos adultos acontece o inverso.

Apesar de ser uma doença que se tornou comum, poucos são os estudos epidemiológicos da rinite não alérgica, a grande maioria dos estudos são centralizados sobre a rinite alérgica, que se calcula ter uma incidência de 0.5 a 28 % nas crianças e entre 0.5 e 15 % nos adultos. Esta grande variação dos valores da prevalência estariam relacionados com as diferentes metodologias e os grupos etários de que os estudos foram alvo.

Tem-se assistido ao aumento da prevalência da rinite nas últimas décadas, passando a ser nos últimos 25 anos uma doença vulgar na Europa Ocidental. Nos EUA calcula-se que seja a segunda causa de consultas médicas logo após os cuidados dentários. Este aumento pode dever-se a múltiplos factores, entre eles a genética e o ambiente, são da maior importância no desenvolvimento da doença. A hereditariedade poderia explicar cerca de 50% da prevalência da rinite. Outros estudos parecem querer incriminar os factores ambienciais, nomeadamente a poluição industrial, para o desenvolvimento da doença.