

Estratégias para redução e eliminação dos ácaros do pó da casa: Novidades na frente da batalha?

JOSÉ LUÍS PLÁCIDO*, LUÍS DELGADO**, MARIANELA VAZ***

RESUMO

A implementação de medidas de correcção ambiental e a utilização de meios destinados a eliminar a exposição aos ácaros do pó da casa e seus alérgenos desempenham um papel fundamental na prevenção da sensibilização e na abordagem clínica da doença alérgica.

Estes aspectos têm motivado o aparecimento e a divulgação de inúmeros produtos referidos como verdadeiramente eficazes na redução da exposição a estes alérgenos. No entanto, alguns deles não foram objectivamente avaliados quanto à sua eficácia e segurança e, por outro lado, são frequentemente utilizados sem qualquer supervisão médica.

Assim, neste trabalho foi nosso objectivo clarificar a eficácia, as vantagens e inconvenientes da utilização dos diversos métodos e produtos destinados a reduzir e eliminar a exposição aos ácaros do pó da casa.

De acordo com os conhecimentos actuais, classificámos estes métodos e produtos em 3 grupos: 1) Métodos de eficácia comprovada na diminuição da exposição aos ácaros do pó da casa e seus alérgenos, nos quais se incluem: a) remoção das alcatifas, reposteiros, peluches e livros do quarto de dormir b) limpeza cuidadosa do quarto por aspirador (preferencialmente com filtros HEPA) semanalmente b) lavagem semanal das roupas da cama, vestuário e tapetes a temperaturas >55° C d) coberturas para colchões e almofadas. 2) Métodos eficazes mas de difícil aplicação no terreno: a) aplicação de acaricidas, como o benzoato de benzilo ou o ácido tânico, nas suas diversas formas de aplicação (pó, espuma, spray) b) utilização de métodos físicos (azoto líquido,

congelamento, aquecimento) c) manutenção de humidade relativa (<55%) e temperatura (21-22°C) adequadas através de sistemas de ar condicionado e desumidificadores. 3) Métodos de eficácia controversa: a) sistemas de filtração e purificação do ar.

É também fundamental compreender que uma verdadeira evicção aos ácaros do pó não pode nunca ser alcançada com a utilização isolada de um destes métodos, por mais eficaz que ele seja. Estes métodos devem ser utilizados em conjunto, numa estratégia geral de combate aos múltiplos factores que facilitam a proliferação dos ácaros.

PALAVRAS-CHAVE: Alérgenos, ácaros, métodos de evicção, produtos anti-alérgicos.

SUMMARY:

HOUSE DUST MITE CONTROL STRATEGIES: WHAT'S NEW?

Environmental control and house dust mite avoidance measures play an important role in the prevention of sensitization and in clinical management of allergic diseases. However, some recommendations about these allergen avoidance measures are still a matter of discussion. A profusion of products claiming to reduce exposure to mite allergens are currently available for direct sale to the public without an independent evaluation of their efficacy and safety. Furthermore, these products are most often used without medical supervision.

The aim of this paper is to review and critically evaluate the efficacy and safety of the methods and products aimed to reduce mite allergen exposure.

We classified these products and measures in three categories: most important, important but difficult to institute and of questionable importance.

1) The most important include: a) removing carpets, curtains, toys and books from the bedroom b) carefully vacuuming (provided with HEPA filters if possible) the

* Assistente de Imunoalergologia. Unidade de Imunoalergologia, H.S. João

** Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina do Porto. Assistente Hospitalar. Serviço de Imunoalergologia e Unidade de Imunoalergologia do H

*** Directora da Unidade de Imunoalergologia do H.S. João
Chefe de Serviço de Imunoalergologia

bedroom every week c) washing (>55° C) the clothes, carpets and bedding weekly d) cover mattresses and pillows. 2) Important but difficult to institute products and measures include: a) applying an acaricide such as benzyl benzoate and a denaturing agent such as tannic acid b) applying physical methods such as nitrogen, freezing and heating c) dehumidifying the entire home or the bedroom (<50% relative humidity) and keeping the temperature at lowest levels (21-22°C) through air conditioning sets and dehumidifiers. 3) Of questionable importance is the use of air cleaner and filter devices.

Effective house dust mite allergen avoidance will never be achieved using a single control measure; a combination of different methods are required to affect the multiple factors that facilitate high indoor mite allergen levels.

KEY-WORDS: Allergens, house dust mite, eviction methods, anti-allergic products.

I - INTRODUÇÃO

Os ácaros do pó da casa são reconhecidos em todo o mundo, particularmente nos países ocidentais e industrializados, como a principal causa de doença alérgica respiratória¹⁻³ e podem igualmente representar um papel determinante noutras patologias alérgicas como a conjuntivite^{4,5} ou a dermatite atópica.^{6,7}

A exposição a alergénios domésticos durante os primeiros meses de vida aumenta o risco de sensibilização em crianças geneticamente predispostas e de asma brônquica nas que já se encontram sensibilizadas.^{8,9} enquanto a implementação precoce de medidas destinadas a evitar a exposição aos alergénios reduz a incidência das manifestações alérgicas na infância.⁸⁻¹¹ Assim, uma eficaz evicção aos alergénios parece um importante factor a ter em conta na prevenção e tratamento das doenças alérgicas.

Estudos realizados em diversos países vieram confirmar a existência de uma relação directa entre a intensidade da exposição aos seus alergénios e o nível de sensibilização aos ácaros do pó da casa¹²⁻¹⁶ (Fig. 1). Tem sido classicamente proposto que a exposição a níveis de Der p 1 superiores ou iguais a 2 mg/g de pó representa uma limiar de referência para o risco de sensibilização.² Contudo, dados recentes sugerem que níveis substancialmente inferiores, na ordem dos 0,2µg/g, poderão ser suficientes para induzir sensibilização.¹⁷⁻¹⁹ A intensidade da exposição aos alergénios dos ácaros parece estar também relacionada com a gravidade da asma brônquica²⁰⁻²³, sendo também referido que uma exposição superior a 10µg/g de pó acarreta um risco de agudização da asma brônquica.² A exposição crónica a baixos níveis destes alergénios, pode representar igualmente um importante factor de risco ao contribuir para a manutenção da inflamação nas vias aéreas e da hiperreactividade brônquica.^{2,24}

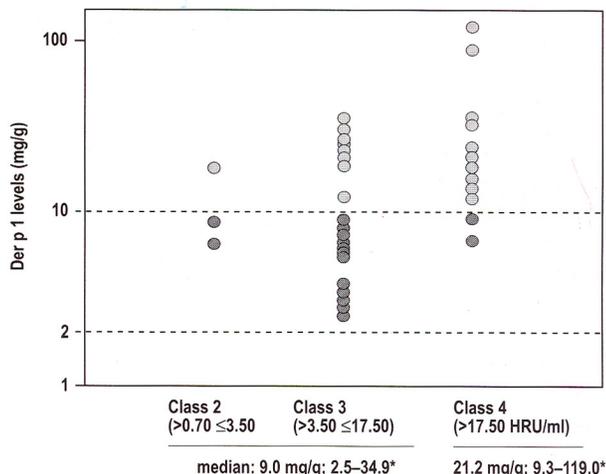


Figura 1 - Relação entre a intensidade da exposição aos alergénios dos ácaros do pó da casa, e o nível de sensibilização a estes alergénios. Os doentes com RAST classe 4, estavam sujeitos a uma exposição significativamente mais elevada ao Der p 1, que os doentes com RAST classe 2 e 3. (*p=0,005) (Adaptado da ref. 15).

Estes aspectos são corroborados por estudos que verificaram a melhoria clínica da asma brônquica em doentes admitidos num ambiente hospitalar livre de ácaros²⁵ ou em doentes que residem a altas altitudes, meio em que a humidade é baixa e os ácaros estão praticamente ausentes.²⁶⁻³¹

Parece também evidente que a prevalência das doenças alérgicas, particularmente a asma brônquica, tem vindo a aumentar, sobretudo nos países mais desenvolvidos.³²⁻³⁹ Apesar das causas deste aumento não estarem ainda completamente estabelecidas^{3,40}, alguns autores têm sugerido que estas poderiam estar relacionadas com as significativas mudanças verificadas no ambiente doméstico e no estilo de vida das populações ao longo dos últimos anos.⁴¹⁻⁴⁵ O aumento da temperatura (por aquecimento central, aquecedores, irradiadores) e da humidade (utilização da água quente, máquinas de lavar roupa e louça, humidificadores), utilização de materiais de construção para conservação da energia, a redução das taxas de ventilação mecânica das habitações, a presença generalizada de alcatifas e sofás são exemplos de modificações que, embora aumentando o conforto das habitações, vieram criar um microclima favorável ao aumento da densidade alérgica^{15,46-53} (Fig.2).

Todos estes factores levaram à firme convicção que a implementação de medidas de correcção ambiental e a utilização de meios destinados a diminuir e controlar a exposição aos ácaros do pó da casa e seus alergénios desempenham um papel fundamental na prevenção da sensibilização e na abordagem clínica da doença alérgica.⁵⁴

Diversos autores têm comprovado os benefícios que a aplicação deste tipo de medidas traz para os doentes alérgicos^{22, 55-65} mas as recomendações acerca dos meios e métodos mais eficazes de evicção a estes alergénios

| Housing characteristics | Patients sensitized to HDM (n=36) | | | Control group (n=323) | | |
|--------------------------|--------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|-------------------|
| | No. of homes | Der p 1 | Der 2 | No. of homes | Der p 1 | Der 2 |
| Old homes (>20 years) | 17 | 14.5 (2.9–119.0)]* | 8.5 (0.7–61.0)]* | 10 | 9.4 (3.7–32.0)]* | 3.3 (1.1–7.4) |
| New homes (>20 years) | 19 | 6.4 (2.5–23.6)]* | 2.5 (0.6–27.1)] | 13 | 4.5 (0.1–26.0)] | 1.3 (0.3–12.4) |
| Private buildings | 10 | 9.3 (3.0–88.0) | 6.6 (0.7–49.0) | 9 | 8.5 (4.9–22.4) | 4.0 (0.6–12.4) |
| Apartament buildings | 26 | 8.7 (2.5–119.0) | 6.2 (0.6–61.0) | 14 | 6.2 (0.1–32.0) | 2.9 (0.3–7.4) |
| First floor | 12 | 14.7 (3.9–88.0) | 7.5 (0.7–49.0) | 8 | 9.6 (1.0–26.0) | 3.0 (0.6–12.4) |
| Upper floor | 24 | 12.0 (2.5–119.0) | 5.4 (0.6–61.0) | 15 | 4.9 (0.1–32.0) | 2.6 (0.3–7.4) |
| More than two rooms | 10 | 5.1 (2.5–88.0) | 4.1 (0.6–61.0) | 6 | 5.2 (0.1–32.0) | 2.2 (0.3–10.3) |
| One or two rooms | 26 | 5.3 (3.1–119.0) | 4.4 (0.8–45.0) | 17 | 4.6 (0.4–22.4) | 2.4 (0.4–12.4) |
| More than four occupants | 15 | 9.2 (2.5–88.0) | 5.7 (0.9–45.0) | 9 | 4.6 (0.1–9.9) | 2.7 (0.3–7.4) |
| Four or fewer occupants | 21 | 7.0 (3.1–119.0) | 6.0 (0.6–61.0) | 14 | 7.2 (1.0–32.0) | 4.0 (0.6–12.4) |
| Carpets | 15 | 22.3 (5.8–119.0)]** | 11.8 (1.9–61.0)]** | 13 | 10.0 (4.9–32.0)]*** | 4.0 (0.6–12.4)]** |
| No carpets | 21 | 9.0 (2.5–35.0)]* | 3.7 (0.6–12.7)]* | 10 | 2.9 (0.1–9.9)]* | 1.1 (0.3–7.4)]* |
| Signs of dampness | 22 | 20.0 (3.5–119.0)]** | 5.9 (0.6–61.0)]** | 11 | 11.3 (4.9–32.0)]** | 4.0 (0.6–12.4)]* |
| No signs of dampness | 14 | 7.2 (2.5–22.0)]* | 3.0 (0.7–31.0)] | 23 | 3.5 (0.1–9.9)] | 1.5 (0.3–7.4)]* |

Figura 2 - Relação entre as condições ambientais e os níveis de exposição aos alergénios dos ácaros do pó da casa, em habitações de doentes sensibilizados aos ácaros (HDM) e um grupo controlo constituído por doentes sensibilizados a pólenes de gramíneas. (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$) (Adaptado da ref. 15).

têm sido objecto de alguma controvérsia.^{66,67} Por um lado, para se observar uma melhoria clínica efectiva é necessário existir uma diminuição acentuada da exposição aos alergénios dos ácaros, propondo alguns autores a redução para um décimo dos valores inicialmente verificados;^{22,66} por outro lado, a standardização dos processos de colheita do pó e sua análise para quantificação e monitorização dos alergénios no interior das habitações está longe de ser consensual.⁶⁷ Também existem estudos que questionam a eficácia clínica de alguns destes métodos⁶⁸⁻⁷¹, enquanto outros que referem resultados positivos apresentam algumas lacunas na sua concepção.^{67,72} Além destes aspectos, têm vindo a contribuir para esta controvérsia a divulgação nos meios de comunicação social de inúmeros produtos referidos como possuidores de propriedades anti-alérgicas, cuja venda pode ser efectuada directamente ao público sem qualquer supervisão médica e sem a apresentação de dados objectivos quanto à sua eficácia e segurança.

Em Portugal, o estudo da sensibilização e da prevalência da doença alérgica têm também motivado um interesse crescente. Diversos trabalhos realizados no nosso país ao longo dos últimos anos, referem de uma forma unânime que os ácaros do pó da casa são os principais alergénios responsáveis pela sensibilização da população portuguesa.⁷³⁻⁷⁷ Já em relação à prevalência da doença alérgica os resultados são divergentes, o que poderá ser explicado pelo facto das populações alvo e a metodologia utilizada serem substancialmente diferentes nos diversos estudos. Assim, *Nunes C. e col*, encontraram na região do Algarve uma prevalência de asma brônquica de 5,5% nas consultas de cuidados primários⁷⁸, enquanto *Marques JA* refere uma prevalência de asma brônquica de 4,3% na população adulta portuguesa.⁷⁹ No âmbito do estudo multicêntrico “European Community Respiratory

Health Survey”, foram referidas prevalências de asma brônquica numa população adulta (20-44 anos) de 6,0% em Coimbra e 4,3 % no Porto.⁸⁰ Estudos realizados em diversos centros do País e incluídos no ISAAC (International Study of Allergies and Asthma in Childhood) apontam prevalências de asma brônquica de 11% nas crianças (6-7 anos) e 11,8% para adolescentes (13-14 anos), enquanto a prevalência de rinite polínica seria nestas faixas etárias, respectivamente de 7,3% e 6,3%.^{81,82} Nestes trabalhos, encontraram uma prevalência 11,2% para a dermatite atópica nas crianças entre os 6 e os 7 anos e 11,7% para os adolescentes com 13-14 anos.³⁹ Destes estudos infere-se que a dimensão dos problemas relacionados com a sensibilização e doença alérgica poderá atingir entre nós proporções preocupantes, pelo que se torna fundamental uma adequada abordagem dos doentes atópicos.⁸³

A evicção alérgica, campo de actuação privilegiado na orientação clínica dos doentes atópicos, tem merecido igualmente a atenção da Sociedade Portuguesa de Imunoalergologia e Imunologia Clínica, nomeando uma Comissão de Controlo de Produtos Anti-Alérgicos para analisar os diferentes sistemas na luta anti-ácaros.⁸⁴ No entanto, são praticamente inexistentes trabalhos que estudem a eficácia dos métodos de evicção no nosso ambiente doméstico. As condições ambientais existentes no nosso país, particularmente os factores climáticos, são substancialmente diferentes daquelas em que se realizaram a maior parte dos trabalhos referenciados, pelo que seria importante incentivar a os autores nacionais a realizarem estudos adaptados às nossas condições ambientais.

Pretende-se com este artigo e de acordo com os conhecimentos actuais, clarificar as vantagens e os inconvenientes dos métodos e produtos destinados a

controlar e diminuir a exposição aos ácaros do pó da casa e seus alérgenos, divulgando os principais produtos actualmente disponíveis entre nós.

II - BIOLOGIA DOS ÁCAROS DO PÓ DA CASA

Para uma melhor compreensão do papel dos ácaros do pó da casa na doença alérgica e dos meios mais adequados para controlar a sua proliferação, é importante que os clínicos tenham alguns conhecimentos genéricos acerca da biologia dos ácaros do pó da casa.

Como é sabido os ácaros pertencem à classe dos Aracnídeos, existindo actualmente várias centenas de espécies identificadas, embora só cerca de meia centena terá importância clínica e/ou económica.⁸⁵ Nos climas temperados os ácaros mais importantes são o *D. pteronyssinus* e *D. farinae* que pertencem à família *Pyroglyphidae*.⁸⁶ Mais recentemente, outras espécies têm sido consideradas importantes, como é o caso do *Euroglyphus maynei*^{86, 87} e dos ácaros de armazenamento, que podem também ser agentes relevantes na sensibilização doméstica de doentes sem exposição ocupacional.⁸⁶⁻⁸⁸ Em regiões tropicais e sub-tropicais os ácaros do género *Blomia* são igualmente importantes.^{89,90}

Os ácaros nascem de ovos e crescem através de diversas fases larvares até atingirem o estadio adulto, no qual atigem dimensões de entre 100-600µm. O ciclo de vida de um ácaro pode ir de algumas semanas até vários meses dependendo das condições de temperatura e humidade⁹¹, durante os quais as fêmeas podem produzir mais de 300 ovos. Podem existir cerca de 100 000 ácaros num metro quadrado de alcatifa.⁴²

Os ácaros domésticos tem uma alimentação variada, mas preferem substâncias ricas em proteínas. Cereais, queijo, frutos secos, presunto e enchidos são os principais nutrientes para os ácaros de armazenamento, enquanto os ácaros do pó da casa preferem os restos epidérmicos provenientes da descamação natural da pele humana e dos fungos que nela crescem.⁹²

Os ácaros possuem um aparelho digestivo bem desenvolvido, com absorção dos alimentos e a reabsorção da água a realizarem-se a nível do intestino médio.⁹² No intestino posterior os alimentos são envolvidos por um fluído que se solidifica para formar uma membrana peritrófica, resultando em “bolinhas” de alimentos digeridos que coalescem para serem excretados sob a forma de paletes fecais.² Estas variam entre 10 a 40µm e cada ácaro produz em média 20 paletes fecais por dia.⁵⁵

Em contraste com o aparelho digestivo, o aparelho respiratório é rudimentar. As trocas gasosas processam-se através da superfície corporal do ácaro num processo extremamente dependente da humidade do ambiente onde se encontram.^{42, 93} Temperaturas à volta dos 25-30°C e taxas de humidade relativa de 75-80% representam as condições ideais para a sua proliferação, embora o

D. farinae seja mais resistente a condições adversas de temperatura e humidade.^{55, 67}

A manutenção do seu balanço hídrico é baseado num processo simples, que consiste na extracção do vapor de água do exterior quando a humidade relativa se encontra acima dos 65% ou na perda de água por evaporação quando desce abaixo dos 55%.⁹² Dado que os ácaros não bebem líquidos nem urinam, a perda de água pelas fezes é compensada pela água que conseguem extrair dos alimentos por processos metabólicos.

No entanto possuem também importantes mecanismos adaptativos. Através das suas glândulas supra-coxais produzem uma solução salina higroscópica e hiperosmótica capaz de extrair água do ar dessaturado. Se a humidade cai para um nível crítico, esta solução cristaliza bloqueando a entrada destas glândulas, diminuindo desta forma a taxa de desidratação.⁶⁷ No entanto, se a humidade desce para baixo deste nível crítico (cerca de 45-50%) este mecanismo de adaptação vai perdendo a sua eficácia, verificando-se então uma diminuição no seu ciclo de vida e taxa de reprodução, bem como um aumento da sua mortalidade.^{42,94}

Até à data foram identificados por imunoelectroforese ou imunoblotting 10 alérgenos dos ácaros do pó da casa, para a maioria dos quais foi também possível estabelecer a sua função biológica⁹⁵ (Quadro I). Estes alérgenos incluem diversas enzimas, como a protease cisteínica ou serínica (Der p 1, Der p 3, Der p 9), a amilase (Der p 4) e a transferase glutatiónase (Der p 8). Actualmente desconhece-se a função do Der p 5 e Der p 7.⁹⁶ Estas enzimas são excretadas em elevadas concentrações nas fezes e actividade biológica destas proteases tem sido identificada tanto nos extractos derivados dos ácaros assim como no pó da casa.^{97,98} Os alérgenos do grupo 2 têm homologia com uma proteína derivada do epidídimo humano, sugerindo que estes alérgenos serão produzidos

Quadro I - Alérgenos purificados derivados do *D. pteronyssinus* e *D. farinae* (Adaptado da referência 96).

| Alergénios | Peso Molecular (kDa) | Função Biológica |
|------------|----------------------|--|
| Grupo 1 | 25 | Protease cisteínica |
| Grupo 2 | 14 | Proteína produzida pelo macho com papel no processo reprodutivo? |
| Grupo 3 | 28-30 | Protease serínica (tripsina) |
| Der p 4 | 60 | Amilase |
| Grupo 5 | 14 | Desconhecida |
| Der p 6 | 25 | Quimiotripsina |
| Grupo 7 | 22 | Desconhecida |
| Der p 8 | 26 | Transferase glutatiónase |
| Der p 9 | 30 | Protease serínica com actividade colagenolítica |
| Grupo 10 | 36 | Tropomiosina |

pelos machos, como parte integrante do seu processo reprodutivo.⁹⁹ A maioria dos doentes tem uma resposta IgE específica elevada aos alergénios do grupo 1 e 2, enquanto a prevalência e magnitude desta resposta a outros alergénios é geralmente baixa. Contudo, alguns estudos têm observado altos níveis de IgE específica para Der p 7 e Der p 10.¹⁰⁰ Na prática, o que interessa reconhecer é que estes alergénios estão presentes no animal vivo, nas suas fezes e na poeira doméstica, o que tem óbvias implicações nas medidas de evicção a aplicar a estes alergénios.

III - MÉTODOS DE EVICÇÃO AOS ÁCAROS DO PÓ DA CASA E SEUS ALERGÉNIOS

Os métodos de evicção aos ácaros do pó da casa e seus alergénios envolvem métodos que eliminam os ácaros por processo químicos (acaricidas) ou físicos (azoto líquido, aquecimento ou congelamento), aqueles que estão relacionados com a sua remoção mecânica (limpeza com aspirador, métodos de lavagem, prevenção da acumulação de poeira, eliminação dos reservatórios de ácaros e sistemas de filtragem e purificação do ar), métodos de “barreira” (coberturas para colchão e almofadas) e os sistemas que modificam as condições ambientais no interior das habitações (p.ex. sistemas de ventilação e aquecimento e os desumidificadores) (Quadro II).

Quadro II - Métodos de evicção aos ácaros do pó da casa e seus alergénios.

| |
|---|
| <p>1) Eliminação dos ácaros:</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Métodos químicos</i>- Acaricidas- Ácido tânico- <i>Métodos físicos</i>- Azoto líquido- Aquecimento- Congelamento <p>2) Remoção dos ácaros e seus alergénios</p> <ul style="list-style-type: none">- Limpeza por aspiração- Métodos de lavagem- Prevenção da acumulação da poeira e eliminação de reservatórios de ácaros- Sistemas de filtração e purificação do ar <p>3) Métodos de “barreira”</p> <ul style="list-style-type: none">- Coberturas para colchão, almofadas e sofás <p>4) Modificação das condições climáticas no ambiente doméstico</p> <ul style="list-style-type: none">- Sistemas de ventilação e aquecimento- Desumidificadores |
|---|

1) Eliminação dos ácaros

a) *Métodos químicos - Acaricidas*

A existência de produtos químicos capazes de matar os ácaros é desde há muito reconhecida.¹⁰¹ No entanto,

enquanto em meio laboratorial é relativamente fácil a produção de substâncias com alto poder acaricida, verifica-se na prática que, quando se aplicam estas substâncias nas habitações existe uma grande variabilidade quanto aos seus efeitos.⁶⁷ A sua eficácia poderá depender do método e da frequência de utilização do acaricida, de factores locais como por exemplo o tipo de alcatifas ou de pavimento que lhe está subjacente, a presença de outros reservatórios importantes de ácaros e diferenças quanto à humidade relativa, e assim, para algumas delas não se chega a verificar um verdadeiro efeito acaricida.² Tal como a palavra indica os acaricidas apenas matam os ácaros não reduzindo por si só a quantidade de alergénios presentes no interior das habitações, pelo que a sua aplicação deve ser seguida de uma limpeza cuidadosa através de um aspirador para remover os ácaros mortos e seu material fecal.^{2,55,67} Estes aspectos devem ser tidos em conta quanto se recomenda a utilização destes produtos.

A eficácia de diversos acaricidas na redução da exposição aos ácaros no ambiente doméstico e/ou na melhoria das manifestações clínicas da doença alérgica tem sido documentada para o benzoato de benzilo^{65,102-107}, derivados dos piretróides^{108,109}, natamicina (um antifúngico)^{110,111}, metil pirimiphos (um insecticida para mosquitos)¹¹² e o ácido tânico^{113,114}. Esta substância não é um verdadeiro acaricida, dado que apenas leva à desnaturação das proteínas major dos ácaros (essencialmente o Der p 1), sendo frequentemente utilizado em associação a outros acaricidas.¹¹⁵ O ácido tânico parece também exercer um efeito inibitório sobre as determinações dos níveis de alergénios que utilizam as técnicas ELISA, podendo contribuir desta forma para uma estimativa exagerada da redução dos níveis de alergénios que foram verificados nalguns trabalhos¹¹⁶

No entanto, existem também estudos duplamente cegos e bem controlados, que obtiveram uma redução pouco significativa e temporária dos níveis de ácaros e seus alergénios com a aplicação dos acaricidas^{69,70,116-123}, moderando assim o entusiasmo dos estudos iniciais e questionando a relação custo/benefício da sua utilização⁵⁴ (Quadro III).

Uma das circunstâncias em que os acaricidas são considerados úteis, refere-se à sua aplicação nas alcatifas quando estas por qualquer razão não podem ser retiradas.^{2,124} Contudo, é necessário ter em conta que mesmo a aplicação cuidadosa e frequente destes produtos na alcatifa, não será nunca uma medida tão eficaz como a sua remoção definitiva.^{2,124}

O tipo de alcatifa pode também influenciar a eficácia dos acaricidas. A espessura da alcatifa e a sua capacidade de reter poeiras ou outros detritos, parecem ser factores “protectores” para os ácaros.^{66,67}

No âmbito do 3º Workshop Internacional sobre alergénios domésticos e asma realizado recentemente foram proferidas diferentes opiniões acerca da utilidade

Quadro III - Estudos mais importantes realizados nos últimos anos acerca da eficácia do benzoato de benzilo na redução da exposição aos alérgenos dos ácaros do pó da casa e sua repercussão sobre a clínica da doença alérgica respiratória.

| Autor | Referência | Ano Publicação | Redução alérgenos | Melhoria clínica |
|-----------------|------------|----------------|-------------------|------------------|
| Brown | (104) | 1991 | + | + |
| Kniest | (105) | 1991 | + | não avaliada |
| Lau-Schadendorf | (118) | 1991 | -/+ | - |
| Tovey* | (114) | 1992 | -/+ | não avaliada |
| Hayden | (119) | 1992 | + | não avaliada |
| Dietemann | (121) | 1993 | -/+ | - |
| Huss | (69) | 1994 | - | - |
| Woodfolk* | (116) | 1995 | - | não avaliada |
| Weeks | (122) | 1995 | - | não avaliada |
| Carswell | (70) | 1996 | - | - |
| Van der Heide | (107) | 1997 | + | + |

* Benzoato de benzilo + Ácido tânico

dos acaricidas.² No entanto, a maioria dos participantes considerou que os acaricidas têm um papel limitado no controle da exposição aos alérgenos dos ácaros.²

A aplicação no interior das habitações de outras substâncias potencialmente acaricidas como o chá, a cafeína, os óleos balsâmicos e alguns óleos vegetais não apresentam actualmente qualquer interesse.^{125,126}

Quanto às diversas formas comercializadas para aplicação dos acaricidas, os resultados obtidos com a aplicação do benzoato de benzilo sob a forma de espuma nos colchões, almofadas, sofás, alcatifas ou noutros revestimentos têxteis foram modestos^{70,121-123,127,128} e sugerem que não há um benefício adicional na sua utilização como complemento às capas para os colchões

e almofadas.^{54,128} Para se obter uma maior eficácia e durabilidade com a aplicação do benzoato de benzilo sob a forma de pó nas alcatifas pode haver a necessidade deste permanecer em contacto com a alcatifa durante mais tempo (mínimo de 12 horas) do que aquele que é indicado pelo fabricante (4 horas)^{69,119,129}, sugerindo que mais estudos serão necessários para testar a eficácia e segurança da sua utilização numa forma mais frequente e prolongada. As formulações em spray são mais fáceis de aplicar e consomem menos tempo (algumas com sistema automático de libertação do produto) comparativamente à aplicação da espuma e pó húmido, podendo representar deste modo uma vantagem adicional e facilitar a adesão dos doentes a este tipo de medidas de evicção.¹³⁰

Além dos acaricidas actualmente disponíveis no nosso mercado (Quadro IV), está igualmente comercializada uma tinta, em cuja composição entra o benzoato de benzilo e o imidazol (um fungicida), destinada à pintura de paredes e tectos (*Artrilin 3A*®), cuja eficácia não tem sido demonstrada.^{67,131}

Relativamente à segurança clínica destes produtos, pode-se afirmar que a sua utilização para uso doméstico apresenta níveis muito reduzidos de toxicidade. No entanto, a erradicação dos ácaros obriga a uma aplicação repetida do acaricida durante períodos prolongados a qual poderá acarretar uma acumulação residual nos locais alvo (sobretudo o quarto de dormir e particularmente na cama). A exposição crónica a estes níveis, levanta algumas questões relacionadas com a sua inocuidade, pelo que alguns autores não recomendam a aplicação destes produtos nas camas e colchões de crianças.^{54,67} São necessários estudos que avaliem esta situação a longo prazo e qual o regime e sistema de aplicação do acaricida mais seguro para o doente (Quadro V).

Quadro IV - Principais características dos acaricidas actualmente disponíveis no nosso mercado. (* dados fornecidos pelo fabricante em Janeiro de 1998)

| Nome Comercial | Composição | Formas de Apresentação | Área de Aplicação | Periodicidade de aplicação | P.V.P. recomendado* |
|--|--|--|--|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Acarosan (Merck®) | Benzoato de Benzilo | Espuma (300ml) Spray (500ml) Pó (750g) | 5 m ² 10 m ² 12 m ² | semestral trimestral semestral | 4 250\$00 4 250\$00 5 100\$00 |
| Acardust (Searle®; Prodome®) | Derivado piretróides; Esbiol; Butóxido de piperonilo | Spray (400ml) | 8 m ² | trimestral | 4 095\$00 |
| Aclocid (Lofarma®) | Benzoato de Benzilo | Espuma (300ml) | 15 m ² | trimestral | 3 000\$00 |
| Anti-AC (C,S Portugal, Comércio Farmacêutico, Lda.®) | Metil pirimiphos | Spray (200ml) | 60 m ² | trimestral | 3 400\$00 |
| Allersearch ADS (Decomed®) | Ácido tânico; Derivado Benzoato de Benzilo | Spray (950ml) | 11 m ² | trimestral | 11 165\$00 |
| NK neutro (Decomed®) | Álcool benzílico; Essência de limão | Spray (300ml) | 10 m ² | mensal | 6 640\$00 |

Quadro V - Principais conclusões acerca da utilização dos Acaricidas.

1. Enquanto os trabalhos iniciais referiam unânime a eficácia dos acaricidas, estudos realizados mais recentemente sugerem que a aplicação dos acaricidas actualmente disponíveis levam apenas a uma modesta redução dos níveis de ácaros e seus alérgenos, questionando a relação custo/benefício da sua utilização.
2. Esta redução é transitória, dependente de vários factores que são variáveis de habitação para habitação e dos sistemas de aplicação do produto.
3. A sua aplicação deve ser sempre seguida de uma cuidadosa limpeza com o aspirador.
4. A aplicação dos acaricidas nos colchões, almofadas e outros revestimentos têxteis parece ter uma eficácia reduzida. A sua associação às coberturas para as camas e almofadas não parece oferecer uma vantagem adicional à utilização isolada das coberturas.
5. Apesar dos acaricidas puderem representar uma arma importante para tratamento das alcatifas quando estas não possam ser retiradas, a sua aplicação nunca será tão eficaz na redução da exposição aos ácaros e seus alérgenos como a sua remoção definitiva.
6. Os acaricidas actualmente comercializados apresentam níveis de toxicidade extremamente reduzidos, mas o contacto prolongado e próximo com estas substâncias, sobretudo entre as crianças, aconselha alguma precaução na sua aplicação nos colchões, camas e almofadas.

No entanto seria útil objectivar estes aspectos com estudos adaptados à nossa realidade.

O aquecimento e redução da humidade nos colchões por meio de cobertores eléctricos foi efectuada com êxito.^{136,137} Mosbech e colaboradores¹³⁶ verificaram uma redução importante do número de ácaros quando os cobertores permaneciam ligados pelo menos durante 12 horas. Este método pode prevenir a infestação por ácaros mas não reduz o pool de alérgenos, enquanto os seus efeitos em colchões previamente infestados são questionáveis.¹³⁸ O mesmo método aplicado às alcatifas apresenta resultados inconclusivos.¹³⁹

Mais recentemente foi testado com resultados positivos um aspirador doméstico que liberta vapor de água super-aquecido, eliminando os ácaros e diminuindo os níveis dos seus alérgenos nos reservatórios.¹⁴⁰ Contudo, além de existir a possibilidade do vapor não penetrar na profundidade das alcatifas e na superfície que lhe fica subjacente, é também tecnicamente difícil remover a água residual deste tipo de revestimentos, pelo que os resultados positivos deste aspirador poderão ser temporários.² Por outro lado, a sua utilização pode enriquecer o meio em humidade, favorecendo o crescimento de ácaros e outros microrganismos.²

2) Remoção dos ácaros do pó da casa e seus alérgenos

a) Limpeza por aspiração

O quarto de dormir é considerado como o local mais importante de exposição aos ácaros. No entanto as outras dependências devem também ser tidas em atenção, pelo facto dos níveis dos ácaros no quarto de dormir estarem relacionados com reservatórios presentes noutras locais da habitação como sejam as alcatifas, reposteiros, sofás² ou até as próprias roupas.¹³⁴ A limpeza cuidadosa do quarto (pavimento, tapetes, sofás, têxteis, estrado do colchão e o próprio colchão) e do resto da casa com aspirador pelo menos uma vez por semana, representa um método importante para a diminuição da exposição aos ácaros.^{2,51}

Já a limpeza das alcatifas com aspirador é pouco eficaz, sendo sempre aconselhável a sua remoção definitiva principalmente no quarto de dormir, para ser obtida uma efectiva diminuição dos níveis de ácaros⁵¹ e minimizar o seu tráfego para os colchões.^{55,60} Com efeito, enquanto nalgumas habitações os ácaros parecem existir em maior número nos colchões, noutras são mais numerosos nas alcatifas, dependendo de diversos factores residenciais e climáticos, existindo um importante tráfego de ácaros entre estes dois importantes reservatórios.¹⁴¹⁻¹⁴³

A aspiração intensiva da alcatifa (2mn/m²) consegue reduzir substancialmente (8 a 10 vezes) a quantidade de pó acumulado, no entanto não é suficiente para a redução significativa dos níveis de ácaros e seus alérgenos.^{2,60,144}

Os doentes devem evitar fazer a limpeza com aspirador, uma vez que este processo ocasiona um maior

b) Métodos físicos

Têm sido estudados vários métodos para a eliminação dos ácaros através de agentes físicos, embora alguns apresentem resultados pouco convincentes e outros sejam pouco práticos para serem recomendados.⁵⁴

O azoto líquido foi utilizado com sucesso na eliminação de ácaros^{54,131-133}, estando comercializado no Reino Unido (*Nitroboost*[®], *Cadogan Medical*[®] e *Lycam*[®]) apresentando contudo a desvantagem de ser um procedimento caro e exigir um técnico para a sua aplicação que esteja familiarizado com a segurança da utilização de gases líquidos.⁶⁷

A colocação de peças de vestuário ou de bonecos de peluche num congelador de uso doméstico entre -20 a -30°C por períodos superiores a 24 horas é uma medida eficaz na eliminação dos ácaros¹³⁴ mas pouco prática para ser recomendada.

A exposição ao sol de tapetes, alcatifas, roupas, almofadas, colchão (embora dependente da intensidade do sol, humidade relativa, número de horas de exposição e da espessura dos tapetes e alcatifas, materiais de revestimento do colchão, etc.) é um meio prático e eficaz para a eliminação dos ácaros¹³⁵, sobretudo se fizer parte dum plano geral de combate a estes alérgenos. No nosso país esta medida poderá ter grande importância dado o nosso clima temperado e elevado número de dias com sol por ano. Por outro lado, esta medida poderá ter maior impacto do que por exemplo a aquisição de coberturas para almofadas/colchões que é um método eficaz mas dispendioso para a grande maioria da nossa população.

número de partículas em suspensão (essencialmente Der p 1), motivada pelos movimentos de agitação dos locais onde elas se encontram depositadas pela acção da gravidade. Habitualmente, na ausência de perturbações e agitação dos seus depósitos, as concentrações dos alergénios dos ácaros do pó da casa são indetectáveis em suspensão dadas as suas dimensões e peso das suas partículas (>10µm).^{145,146} Uma outra explicação reside no facto destas partículas passarem através do filtro dos aspiradores clássicos sendo então facilmente inaladas.^{50,147,148} Os aspiradores clássicos podem também contribuir para o aumento selectivo de partículas em suspensão em função do seu peso e dimensão.¹⁴⁹

Os aspiradores providos com filtros de alta eficiência como por exemplo os HEPA (high efficiency particulate air) (por exemplo o *Medivac*[®] e o *Nilfisk-Allergy VAC GS90*[®]) que retêm as partículas com diâmetro superior a 1 µm, são mais eficazes na prevenção de partículas em suspensão que os aspiradores convencionais, além de possuírem motores mais potentes que permitem a aspiração de maior quantidades de pó^{147,149,150} (Quadro VI). Por exemplo, o *Medivac*[®] pode reter até 99,99% de partículas até 0,3µm, mantendo níveis praticamente constantes de Der p 1 em suspensão antes e após a aspiração, enquanto um aspirador clássico (*Hoover Junior*[®]) pode quintuplicar estes níveis após a sua utilização.¹⁴⁸ Embora estes aspiradores representem um avanço importante na prevenção da agudização das doenças respiratórias, o benefício clínico da sua utilização não está ainda inteiramente definido.^{67,149}

Uma vez que o Der p 1 é uma proteína altamente solúvel, seria de esperar que o uso de aspiradores dotados de sistemas de lavagem a água ou vapor de água, associados ou não a detergentes e acaricidas, seria um método importante de controlo da evicção aos ácaros e mais eficaz que os aspiradores clássicos (Quadro VI). A utilização com *Allerit*[®] (produto constituído por solventes e agentes humidificantes), indicado para a utilização com o aspirador *Vax*[®] na limpeza de alcatifas, sofás, colchões, foi capaz de reduzir os níveis de Der p 1 em cerca de 62% e 66% ao fim respectivamente de 1,5 e 6 meses, enquanto a limpeza a “seco” com aspirador resultou durante o mesmo período numa redução de 38% e 23%, sendo estas diferenças estatisticamente significativas.¹⁵¹ Já noutro trabalho a utilização de um detergente na limpeza de tapetes não foi mais eficaz que a aspiração clássica intensiva.¹⁵² Por outro lado, há também autores que verificaram um aumento rápido do *D. pteronyssinus* e seus alergénios após a utilização de aspiradores com filtros de água (*Rainbow*[®], *Big Power*[®]) ou de aspiradores com sistemas de lavagem por água e/ou vapor de água (*Vax*[®]), explicado provavelmente pelo aumento subsequente das condições de humidade nas alcatifas e pela remoção selectiva do seu principal predador, os ácaros do género *Cheyletus*.¹⁵³

Quadro VI - Recomendações e conclusões sobre os métodos de remoção dos ácaros do pó da casa. Entre parêntesis estão assinalados alguns dos aparelhos que foram referenciados no texto e que se encontram disponíveis no nosso país.

a) Limpeza por aspiração

- A limpeza do quarto e do resto da casa com aspirador pelo uma vez por semana é importante para a redução da exposição aos ácaros
- A limpeza das alcatifas por aspirador é pouco eficaz
- Os aspiradores com filtros HEPA (*Nilfisk Allergy GS 90*[®]) são mais eficazes que os convencionais na prevenção do aparecimento de partículas em suspensão
- Os aspiradores dotados de sistemas de lavagem a água/vapor de água (*Vax*[®]) que utilizam também detergentes/acaricidas, assim como os aspiradores com filtros de água (*Rainbow*[®], *Big Power*[®]) têm apresentado resultados contraditórios. Pode surgir um efeito paradoxal a curto prazo devido ao aumento das condições de humidade que estes sistemas acarretam.

b) Métodos de lavagem da roupa da cama, vestuário e tapetes

- Só a lavagem a temperaturas >55°C é eficaz na remoção dos ácaros e seus alergénios
- A associação de acaricidas aos processos de lavagem a “frio” pode ser promissora
- A limpeza a seco tem revelado resultados contraditórios

c) Prevenção da acumulação de poeira e eliminação de reservatórios de ácaros

- Quarto de dormir o mais simples possível
- A exposição directa aos sol de potenciais reservatórios (tapetes, roupas, colchão) pode ser importante
- A remoção das alcatifas é fundamental
- A renovação periódica do colchão pode não ser um factor decisivo
- A lavagem a quente ou a colocação periódica no congelador dos bonecos de peluche pode ser importante.

d) Sistemas de filtração e purificação do ar

- Os aparelhos de filtração com filtro HEPA (*Enviraicare*[®]) são eficazes na redução das partículas em suspensão
- No entanto, dadas as características farmacocinéticas dos alergénios dos ácaros, a utilização destes sistemas será seguramente limitada se não for complementada com outras medidas de evicção
- Os aparelhos de filtração e purificação do ar com filtros electrostáticos (*Sterilair*[®]) apresentam resultados contraditórios
- Não há, até à data, evidência científica que comprove o benefício clínico dos ionizadores

b) Métodos de lavagem

É indiscutível que só a lavagem dos diferentes tecidos a temperaturas superiores a 55°C é eficaz na eliminação dos ácaros e dos seus alergénios, já que a lavagem a temperaturas mais baixas, mesmo quando são usados detergentes, pode eliminar os alergénios mas não mata os ácaros.^{55,67,154,155} Contudo, muitas fibras naturais (lã, seda) e sintéticas não podem ser lavadas a elevadas temperaturas.

Têm sido estudados produtos, essencialmente acaricidas, que adicionados às lavagens a “frio” parecem aumentar a sua eficácia na eliminação dos ácaros do pó da casa.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ *McDonald* e colaboradores¹⁵⁶ utilizaram baixas concentrações de benzoato de benzilo (0,8%) e

alguns óleos essenciais (derivados do eucalipto, menta, chá) com bons resultados, sugerindo que estes últimos poderiam oferecer vantagens relativamente ao benzoato de benzilo por serem produtos mais baratos, seguros e ecológicos, merecendo deste modo mais atenção por parte dos investigadores. Já o grupo alemão ligado à Allergopharma^{157,158}, registou a patente de um aditivo composto entre outras substâncias por benzoato de benzilo, que atinge na solução de lavagem concentrações muito inferiores (0,03%) às utilizadas por *McDonald*, sendo também um produto seguro e eficaz na eliminação dos ácaros e seus alérgenos. Argumentam que a utilização do benzoato de benzilo nas concentrações testadas por *McDonald* são incomportáveis quer nos aspectos financeiros quer nos aspectos ecológicos, aliás como os próprios autores reconhecem. São contudo necessários mais estudos para avaliar a eficácia clínica e segurança da utilização deste tipo de produtos (Quadro VI).

Os estudos dos efeitos da limpeza a seco na eliminação dos ácaros têm revelado resultados contraditórios. *McDonald* e colaboradores¹⁵⁵ verificaram que a limpeza a seco matava quase todos os ácaros mas não reduzia significativamente os níveis de Der p 1, enquanto *Vandenhove* e colaboradores¹⁵⁹ encontraram uma redução superior a 80% dos níveis de Der p 1 e Der f 1. Mais recentemente *Watanaba* e colaboradores¹⁶⁰ não encontraram vantagens na limpeza a seco relativamente aos processos clássicos de lavagem (detergente e temperatura da água a 55°C).

c) Prevenção da acumulação de poeira e eliminação dos reservatórios de ácaros

É recomendado que a decoração da casa e principalmente do quarto deve sempre ser o mais simples possível, retirando sofás, reposteiros, roupas, livros, brinquedos (principalmente peluches), sendo preferível as superfícies lisas para evitar a acumulação de pó e facilitar a sua limpeza.² No entanto, segundo alguns autores, este aconselhamento não tem na prática grande eficácia uma vez que os níveis de alérgenos por unidade de volume permanecem constantes apesar da redução dos níveis de pó.^{161,162} Por outro lado, é preciso ter em conta que pode haver uma importante variação dos níveis de alérgenos em diferentes áreas da mesma alcatifa.¹⁶³

Como já foi referido a remoção das alcatifas deverá ser sempre o objectivo principal (Quadro VI) (Fig. 2). No entanto, as alcatifas de fibras sintéticas parecem contribuir para uma menor quantidade de alérgenos em suspensão do que as confeccionadas com fibras de lã, devido à sua maior carga electrostática.¹⁶⁴ No entanto este aspecto não parece ter grande relevância clínica. As recomendações aos doentes para mudança de um colchão antigo poderão não ter grande interesse, uma vez que a colonização dos novos colchões é rápida e ao fim de 4 meses podem já ser uma importante fonte de

exposição.¹⁶⁵ Por outro lado, o tipo de colchão (molas, esponja ou água) não parece influenciar os níveis de ácaros.¹⁶⁶ A limpeza dos colchões com aspirador é importante, porque além de diminuir os níveis de alérgenos que se encontram à superfície, parece reduzir também os reservatórios de ácaros que se encontram no seu interior.¹⁶⁷

Nas crianças a exposição aos alérgenos dos ácaros presentes nos bonecos de peluche pode ser importante^{2,67,168}, sendo esta situação agravada pelas implicações psicológicas que a remoção do(s) peluche(s) favorito(s) pode acarretar. A lavagem dos bonecos com detergentes parece ser mais eficaz na remoção dos alérgenos do que a sua limpeza com aspirador¹⁶⁸, enquanto a sua colocação no congelador por períodos prolongados (superiores 24 horas) e posterior lavagem pode ser útil.¹³⁴

d) Sistemas de filtração e purificação do ar

Os sistemas de filtração podem ser úteis para a remoção de alérgenos em suspensão. O uso de aparelhos de filtração com filtros HEPA têm demonstrado eficácia na redução das partículas em suspensão e alguns estudos clínicos têm igualmente comprovado a sua eficácia clínica.¹⁶⁹⁻¹⁷³ Num destes estudos um filtro HEPA (*Enviracare*®) reduziu as partículas em suspensão com diâmetro $\geq 0,3\mu\text{m}$ em quase 100%¹⁷¹, enquanto um outro trabalho utilizando exactamente o mesmo filtro obteve uma eficácia de 70% sem uma melhoria clínica significativa.¹⁷⁴

Os alérgenos dos ácaros (ao contrário dos alérgenos do gato, cão e dos fungos) estão habitualmente depositados apresentando baixas concentrações em suspensão, sendo particularmente dependentes dos movimentos de agitação dos locais onde se depositam, como por exemplo os que surgem durante as actividades de limpeza.¹⁷⁵ Assim, para os doentes alérgicos aos ácaros o benefício clínico da remoção dos alérgenos que se encontram em suspensão com estes filtros, será seguramente muito limitado se não for efectuada uma redução concomitante de outras formas de exposição mais importantes (como p.ex. a eliminação dos ácaros e seus alérgenos depositados nas alcatifas e colchões) (Quadro VI).

Já em relação aos aparelhos que utilizam filtros electrostáticos os resultados obtidos são contraditórios.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸

Apesar dos aparelhos com filtros HEPA terem demonstrado eficácia superior aos filtros electrostáticos, nenhum destes sistemas deve ser utilizado como único sistema de controlo ambiental mas sim como um complemento a outros métodos de evicção.¹⁷⁹

Não existem, até à data, evidências científicas claras a apoiarem o benefício clínico dos ionizadores nos doentes

asmáticos alérgicos aos ácaros do pó da casa.^{60,67,180-182} Alguns estudos iniciais não controlados, em doentes asmáticos, obtiveram uma melhoria sintomática e temporária da sintomatologia,^{183,184} enquanto outros autores não obtiveram qualquer efeito.¹⁸⁵ Apenas quatro estudos foram efectuados numa forma controlada.^{180,182,186} *Ben-Dov* e colaboradores¹⁸⁶ verificaram uma importante atenuação da asma induzida pelo exercício em doentes que inalaram partículas ionizadas carregadas negativamente em comparação com o grupo controlo. No entanto não houve diferenças entre os dois grupos relativamente à prova de histamina. Os outros três estudos realizados não foram capazes de demonstrar a utilidade clínica destes dispositivos.¹⁸⁰⁻¹⁸² Num destes estudos verificou-se uma importante diminuição dos níveis de Der p 1 em suspensão mas que não foi correspondida pela diminuição dos sintomas, necessidades terapêuticas ou valores do DEMI.¹⁸² Por outro lado, a gênese de cargas positivas pela ionização pode pelo contrário exercer um certo efeito irritativo nas vias aéreas¹⁸¹, particularmente durante o período nocturno.¹⁸²

3) Métodos de “barreira”

A utilização de coberturas para colchões, almofadas e sofás são consideradas unânimemente como um método eficaz na prevenção da exposição aos ácaros do pó da casa.^{2,54,67}

Dado o aparecimento recente de diversas coberturas no nosso mercado (Quadro VII), importa esclarecer que para elas serem verdadeiramente úteis têm que apresentar as seguintes propriedades: a) resistentes b) duráveis c) facilmente laváveis d) cobrir completamente os colchões e almofadas e) microporosidade: os poros devem ser

inferiores a 7µm para impedir a passagem de partículas fecais (muitas das coberturas apresentam poros com 40µm que impedem de facto a passagem dos ácaros mas não das suas fezes) f) permeabilidade ao vapor de água: devem apresentar uma taxa de permeabilidade pelo menos superior a 40%.

Diversos estudos têm confirmado a utilidade deste método.^{57,62,70,120,122,187-191} *Owen* e colaboradores¹⁹⁰ verificaram que a quantidade de Der p 1 recolhida de colchões com cobertura correspondia a cerca de 1% dos valores obtidos de colchões controles, enquanto *Wickman* e colaboradores⁵⁷ encontraram uma redução dos níveis de alérgenos para um décimo do seu valor inicial. *Enhart* e colaboradores¹²⁰ demonstraram num estudo duplamente cego uma eficaz redução dos níveis de alérgenos, melhoria do VEMS e diminuição da hiperreactividade brônquica em crianças asmáticas que utilizaram coberturas, ao contrário do grupo de crianças que aplicaram placebo ou acaricidas nos colchões, cujos efeitos na redução dos alérgenos foi marginal e sem evidência de benefícios clínicos (ver acima no capítulo dos acaricidas).

Pelo menos um estudo não conseguiu demonstrar uma redução significativa dos níveis dos alérgenos dos ácaros com a utilização das coberturas de protecção.¹⁹² Diferenças quanto às propriedades das coberturas, reinfestação dos colchões a partir de outros reservatórios de ácaros que não foram eliminados (p.ex. as alcatifas), factores residenciais (condições de temperatura e humidade das habitações), lavagem da roupa da cama (p.ex. a temperaturas <55°C), são exemplos de situações que influenciam a capacidade das coberturas em reduzir a exposição aos ácaros e seus alérgenos e explicar alguns resultados divergentes.

Quadro VII - Principais características das coberturas actualmente disponíveis no nosso mercado.

(n.r.: dados não referidos pelo fabricante/representante.*: dados fornecidos pelo fabricante/representante - Janeiro de 1998)

| Nome Comercial | Material | Porosidade | Permeabilidade ao vapor de água | Outras características | P.V.P. recomendado* |
|----------------------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|--|---|
| Aclobed (Lofarma®) | 100% Polipropileno | n.r. | n.r. | descartável (6 meses de validade) não é lavável | Criança (60x138): 6 900\$00 Solteiro (105x205): 8 400\$00 Casal (205x205): 13 500\$00 |
| Allergo-Cover (Merck®) | 100% poliéster | 0,1 mm | 19,8g/m2/h | lavagem: 60° C tempo de secagem: 4-5h passagem a ferro: 110° C | Criança (60x120x10): 18 000\$00 Solteiro (90x190x20): 27 500\$00 Casal (150x190x20): 31 000\$00 |
| Cotton-Guard (Decomed®) | 50% poliéster + 50% algodão | 0,1 mm | 12,5g/m2/h | n.r. | Criança (76x132x20): 13 595\$00 Solteiro (99x190x20): 20 390\$00 Casal (152x203x20): 27 675\$00 |
| FlomyCover (CBF Leti, SA®) | 50% poliéster + 50% algodão | 0,1 mm | n.r. | lavagem: 60° C não devem ser engomadas | Criança (60x120x20): 13 733\$00 Solteiro (90x190x20): 19 875\$00 Casal (150x190x20): 22 249\$00 |
| Mitex (Prodome®) | 100% Polipropileno | 0,19 mm | n.r. | lavagem: 60° C | Criança (70x140x12): 11 115\$00 Solteiro (95x195x18): 16 965\$00 Casal (150x195x18): 22 815\$00 |

Apesar da grande utilidade e eficácia das coberturas de protecção, elas não devem nunca ser utilizadas como um método isolado na estratégia geral da evicção aos ácaros do pó da casa (Quadro VIII).

Quadro VIII - Recomendações relativamente à utilização de coberturas na evicção aos ácaros do pó da casa.

- As coberturas para colchões, almofadas e sofás são consideradas unânimes como um método eficaz na prevenção da exposição aos ácaros do pó da casa
- No entanto, para se verificar esta eficácia, as coberturas devem possuir propriedades específicas que nem sempre são referidas pelos respectivos fabricantes
- Apesar de tudo, não devem nunca ser utilizadas como um método isolado na estratégia geral de combate aos ácaros do pó da casa

4) Modificação das condições climáticas no ambiente doméstico

É sabido que as características climáticas “indoor” e “outdoor” influenciam decisivamente os níveis de alergénios.^{193,194} Entre estas variáveis, a humidade absoluta e a relativa no interior das habitações representam um factor crucial para a proliferação e sobrevivência dos ácaros do pó da casa, pelo que a redução da humidade por aumento da ventilação ou sistemas de ventilação mecânica pode desempenhar um papel muito importante.^{58,195,196}

Foi observada uma redução para um décimo do número de ácaros e seus alérgenos após a utilização continuada de ar condicionado¹⁹⁷ e uma correlação inversa entre a concentração de ácaros e as taxas de renovação do ar no interior das casas dinamarquesas de doentes asmáticos.¹⁹⁸

Com efeito, nos países com clima frio e seco, como é característico na Escandinávia, a utilização de sistemas de ventilação mecânica que mantenham baixos níveis de humidade no interior das habitações (<7g água/m³ ar, o que corresponde a uma taxa de humidade relativa de cerca 45% a uma temperatura de 20-22°C), pode representar um sistema eficaz para manter baixos níveis de exposição aos ácaros do pó da casa.^{141,198-201} Nestes países, para se obterem estes baixos níveis de humidade, as taxas de ventilação têm que ser superiores a pelo menos 0,5 Ach (*air changes per hour*).^{202,203}

No entanto, em climas temperados e com elevada humidade relativa no exterior das habitações, como por exemplo em certas áreas geográficas da França, na Inglaterra, Nova Zelândia ou no nosso País, esta medida não terá necessariamente grande alcance.^{15,204-206}

Já em zonas desérticas ou de clima muito seco que são tradicionalmente pobres em ácaros, como por exemplo no Arizona ou Colorado, a utilização de aparelhos de ventilação mecânica que humidificam o ar (ao contrário

dos convencionais que o desumidificam) está associado ao aumento da humidade no interior das habitações a níveis que facilitam a proliferação dos ácaros.²⁰⁷⁻²⁰⁸

Outras medidas mais simples que podem ser preconizadas para redução da humidade no interior das casas, como sejam a abertura das janelas, extracção do vapor de água da cozinha e casa de banho, serão também tanto mais eficazes quanto menor for a temperatura e o grau de humidade no exterior da habitação.

Dentro do possível, a utilização de sistemas mecânicos de extracção do vapor de água e o maior isolamento possível das dependências nas quais as tarefas domésticas são capazes de gerar mais vapor de água como a cozinha e lavandaria (lavagem e secagem mecânica da louça e/ou roupa, lavagem tradicional, utilização de ferro de passar/engomar a roupa, cozedura a vapor), casas de banho (duches, banhos de imersão) podem ser importantes para a redução da humidade no interior das habitações.²⁰⁴ (Quadro IX). Da mesma forma o hábito de pôr a roupa a secar no interior das habitações deve ser desaconselhado.

Quadro IX - Conclusões sobre as medidas tendentes a modificar as condições climáticas no interior das habitações.

- A redução da humidade relativa no interior das habitações por sistemas de ventilação mecânica têm grande importância nos climas frios e secos, característicos dos países Escandinavos. No nosso País, com clima temperado e húmido esta medida não terá grande alcance.
- Sistemas de extracção de vapor de água e um maior isolamento da dependências da habitação onde a sua produção é maior, podem ser importantes na redução da humidade no interior das habitações e, conseqüentemente, nos níveis de ácaros
- O uso de desumidificadores (*Ebac*®), principalmente em climas temperados e húmidos, não terá grande eficácia.

Estudos que avaliaram os benefícios da utilização de desumidificadores conduziram a resultados contraditórios. Numa região sub-tropical (Ilhas Canárias), *Cabrera* e col²⁰⁹ obtiveram uma redução superior a 50% nos níveis dos alergénios dos ácaros ao colocarem durante 3 meses desumidificadores nos quartos de dormir, sem avaliarem contudo a sua repercussão a nível das manifestações respiratórias dos doentes. *Custovic* e col²¹⁰ verificaram que no noroeste de Inglaterra a utilização de desumidificadores portáteis (*Ebac Humidex*®) durante igual período e também nos quartos de dormir, não foi capaz de reduzir a humidade ao ponto de influenciar os níveis de exposição aos ácaros.

CONCLUSÃO

Após a revisão dos numerosos métodos que têm sido desenvolvidos para a redução dos níveis de ácaros e seus alergénios no ambiente doméstico, de acordo com os conhecimentos actuais classificámos estes diferentes métodos e produtos em 3 grupos:

1) *Métodos de eficácia comprovada na diminuição da exposição aos ácaros do pó da casa e seus alérgenos, nos quais se incluem:*

- a) remoção das alcatifas, reposteiros, peluches e livros do quarto de dormir
- b) limpeza semanal do quarto por aspirador (preferencialmente com filtros HEPA)
- c) lavagem semanal das roupas da cama, vestuário e tapetes a temperaturas >55° C
- d) coberturas para colchões e almofadas.

2) *Métodos eficazes mas de difícil aplicação no terreno:*

- a) utilização de acaricidas, como o benzoato de benzilo ou o ácido tânico, nas suas diversas formas de aplicação (pó, espuma, spray)
- b) utilização de métodos físicos (azoto, congelamento, aquecimento)
- c) manutenção de condições ambientais adequadas no interior das habitações, nomeadamente humidade relativa <50% e temperaturas de 21-22°C, através de sistemas de ar condicionado e desumidificadores, particularmente nos climas temperados e húmidos.

3) *Métodos de eficácia controversa:*

- a) sistemas de filtração e purificação do ar.

É também fundamental compreender que uma verdadeira evicção aos ácaros do pó não pode nunca ser alcançada com a utilização isolada de um destes métodos, por mais eficaz que ele seja. Estes métodos devem ser utilizados em conjunto, numa estratégia geral de combate aos múltiplos factores que facilitam a proliferação dos ácaros.

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Platts-Mills TAE, de Weck A.** Dust mite allergens and asthma: a worldwide problem. International Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 416-27.
- 2) **Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD.** Indoor allergens and asthma: Report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: S2-S24.
- 3) **Burney PGJ.** Evidence for an increase in atopic diseases and possible causes. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 484-92.
- 4) **Mumcough Y, Zavaro A, Samra Z, Lazarowitz Z.** House dust mites and vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologica* 1988; 196: 175-81.
- 5) **Palmares J, Delgado L.** Alergia Ocular. Medisa - Edições e Divulgações Científicas, Lda. Porto. 1996.
- 6) **Beltrani V.** The role of dust mites in atopic dermatitis. *ACI International* 1997; 9 : 37-40.
- 7) **Tupker RA, de Monchy JGR, Coenraads PJ, Homan A, van der Meer JB.** Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1064-70.
- 8) **Sporik R, Holgate S, Platts-Mills TAE, Cogswell J.** Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-7.
- 9) **Arshad S, Matthews S, Matthews L, et al.** Effect of food and house-dust mite allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339: 1493-7.
- 10) **Hide D, Matthews S, Matthews L, et al.** Effect on allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 842-6.
- 11) **Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH.** Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996; 51: 89-93.
- 12) **Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, Korsgaard J, Johansen N.** Sensitization to domestic mites in a cold temperate region. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 58-62.
- 13) **De Lovinfosse S, Charpin D, Dornelas A, Birnbaum J, Vervloet D.** Can mite-specific IgE be used as a surrogate for mite-exposure? *Allergy* 1994; 49: 64-6.
- 14) **Plácido JL, Moreira da Silva JP, Miranda M, Cuesta C, Ventas P, Vaz M.** Exposição a Alérgenos dos ácaros em doentes com alergia respiratória aos ácaros do pó da casa. *Rev Port Imunoalergol* 1995, 3: 141-7.
- 15) **Plácido JL, Cuesta C, Delgado L, et al.** Indoor mite allergens in patients with respiratory allergy living in Porto, Portugal. *Allergy* 1996; 51: 633-9.
- 16) **Dreborg S.** Allergen levels causing sensitisation, bronchial hyperreactivity and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6 (Suppl): 22-26.
- 17) **Bjorksten B, Holt BJ, Baron-Hay MJ, Munir AKM.** Low-level exposure to house-dust mites stimulates T-cell responses during early childhood independent of atopy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 775-9.
- 18) **Dotterud LK, Van TD, Kvammen B, Dybendal T, Elsayd S, Falk ES.** Allergen content in dust from homes and schools in northern Norway in relation to sensitization and allergy symptoms in schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 252-61.
- 19) **Munir AKM, Kjellman N-IM, Bjorksten B.** Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 177-81.
- 20) **van der Heide S, de Monchy JGR, de Vries K, Bruggink TM, Kauffman HF.** Seasonal variation in airway hyperresponsiveness and natural exposure to house dust mite allergens in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 470-5.
- 21) **Platts-Mills TAE, Sporik RB, Wheatley LM, Heymann PW.** Is there a dose-response relationship between exposure to indoor allergens and symptoms of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 435-40.
- 22) **Carswell F.** The relationship between mite allergen exposure and asthma severity. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 99-101.
- 23) **Custovic M, Taggart SCO, Francis HC, Chapman MD, Woodcock A.** Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 64-72.
- 24) **Gelber LE, Seltzer LH, Bouzoukis JK, et al.** Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 573-8.
- 25) **Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR.** Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-8.
- 26) **Boner AL, Niero E, Antolini I, Valetta EA, Gaburro D.** Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurina 1756m). *Ann Allergy* 1985; 54: 42-5.
- 27) **Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaume A, et al.** Asthma and allergy to house dust mites populations living in high altitudes. *Chest* 1988; 93: 7598-61.

- 28) Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, et al. Altitude and allergy to house-dust mites: a paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 983-6.
- 29) Piacentini GL, Martinati L, Fornari, et al. Antigen avoidance in a mountain environment: influence on basophil releasability in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 644-50.
- 30) Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1442-6.
- 31) Boner AL, Peroni D, Valetta A, Piacentini G. Effects of high altitude on bronchial reactivity and inflammatory changes in the lung of allergic children. Basomba A, Sastre J, eds. *Proceedings of the XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology*, Madrid 1995; 227- 232.
- 32) Evans RI, Mullally DJ, Wilson RW. National trends in the morbidity and mortality of asthma in US: Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades 1965-1984. *Chest* 1987; 91: 65S-74S.
- 33) Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M, Peckham C. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. *Lancet* 1984; 2: 1255-7.
- 34) Aberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 59-63.
- 35) Haahtela T, Lindholm H, Bjorksten F, Kodkenvuo K, Laitinen LA. Prevalence of asthma in Finnish young men. *Br Med J* 1990; 301: 266-8.
- 36) Robertson CF, Heycock E, Bishop J, et al. Prevalence of asthma in Melbourne school children: changes over 26 years. *Br Med J* 1991; 302: 1116-8.
- 37) Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen school-children: evidence from two surveys 25 years apart. *Br Med J* 1992; 304: 873-5.
- 38) Nakagomi T, Itaya H, Tominaga T, et al. Is atopy increasing? *Lancet* 1994; 343: 121-2.
- 39) European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem in Europe. *The UCB Institute of Allergy, Belgium*, 1997: 14-47.
- 40) Peat JK. The rising trend in allergic illness: which environmental factors are important? *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 797-800.
- 41) Dowse G, Turner K, Stewart G, Alpers M, Woolcock A. The association between Dermatophagoides mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within Papua New Guinea highlands. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 75-83.
- 42) Platts-Mills TAE, Sporik RB, Chapman MD, Heymann PW. The role of indoor allergens in asthma. *Allergy* 1995; 50 (Suppl 22): 5-12.
- 43) Feather IH, Warner JA, Holgate ST, Thompson PJ, Stewart GA. Cohabiting with domestic mites. *Thorax* 1993; 48: 5-9.
- 44) Custovic A, Taggart SCO, Woodcock A. House dust mite and cat allergens in different indoor environments. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1164-8.
- 45) Platts-Mills TAE, Woodfolk JA, Chapman MD, Heymann PW. Changing concepts of allergic disease: The attempt to keep up with real changes in lifestyles. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: S297-306.
- 46) Pollart S, Smith TF, Morris EC, et al. Environmental exposure to cockroach allergens: analysis with monoclonal antibody-based enzyme immunoassays. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 505-10.
- 47) Warner JA. Creating optimal home conditions for the house dust mite. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 207-9.
- 48) van Strien RT, Verhoeff AP, Brunekreef B, van Wijnen JH. Mite antigens in house dust: relationship with different housing characteristics in the Netherlands. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 843-53.
- 49) Munir AKM, Bjorksten B, Einarsson R, et al. Mite allergens in relation to home conditions and sensitization of asthmatic children from three climatic regions. *Allergy* 1995; 50: 55-64.
- 50) Custovic A, Green R, Taggart SCO, et al. Domestic allergens in public places II: dog (Can f 1) and cockroach (Bla g 2) in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1246-52.
- 51) Cuesta C, Plácido JL, Delgado L, et al. Níveis de alergénios no ambiente doméstico em doentes com alergia respiratória. *Rev Port Imunoalergol* 1996; 4: 23-33.
- 52) Dotterud LK, Korsgaard J, Falk ES. House-dust mite content in mattresses in relation to residential characteristics and symptoms in atopic and nonatopic children living in northern Norway. *Allergy* 1995; 10: 788-93.
- 53) Garrett MH, Hooper BM, Hooper MA. Indoor environmental factors associated with house-dust-mite allergen (Der p 1) levels in south-eastern Australian houses. *Allergy* 1998; 53: 1050-65.
- 54) Wickman M. Prevention and nonpharmacologic treatment of mite allergy. *Allergy* 1997; 52: 369-73.
- 55) Platts-Mills TAE, Chapman MD. Dust mites: immunology, allergic diseases, and environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 755-74.
- 56) Bessot JC, Pauli G. Réduire la charge allergénique. Pourquoi? *Rev Fr Allergol* 1992; 32: 175-8.
- 57) Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, Korsgaard J, Johansen N, Sundell J. Mite allergens during 18 months of intervention. *Allergy* 1994; 49: 114-9.
- 58) Colloff MJ. Dust mite control and mechanical ventilation: when the climate is right. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:94-6.
- 59) Munir AKM, Einarsson R, Dreborg S. Allergen avoidance in a day-care center. *Allergy* 1996; 51: 36-41.
- 60) Siebers RW, Fitzharris P, Crane J. Beds, bedrooms, bedding, and bugs: anything new between the sheets? *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1225-7.
- 61) Gustafsson D, Andersson K, Fagerlund I, Kjellman NIM. Significance of indoor environment for the development of allergic symptoms in children followed up to 18 months of age. *Allergy* 1996; 51: 789-95.
- 62) Hill DJ, Thompson PJ, Stewart GA, et al. The Melbourne House Dust Mite Study: Elimination of house dust mites in the domestic environment. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 323-9.
- 63) Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of house-dust mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-18.
- 64) Lau-Schadendorf S, Ehnert C, Cremer B, et al. Mite allergen avoidance in sensitized patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 220.
- 65) Cloosterman SGM, Hofland ID, Lukassen HGM, et al. House dust mite avoidance measures improve peak flow and symptoms in patients with allergy but without asthma: a possible delay in the manifestation of clinical asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 313-9.
- 66) Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: Report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1046-60.
- 67) Colloff MJ, Ayres J, Carswell F, et al. The control of allergens of dust mites and domestic pets: a position paper. *Clin Exp Allergy* 1992; 22 (Supl 2): 1-28.

- 68) Fletcher AM, Pickering CAC, Custovic A, Simpson J, Kennaugh J, Woodcock A. Reduction in humidity as a method of controlling mites and mite allergens: the use of mechanical ventilation in British dwellings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1051-61.
- 69) Huss RW, Huss K, Squire EN, et al. Mite allergen control with acaricide fails. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 27-32.
- 70) Carswell F, Birmingham K, Oliver J, Crewes A, Weeks J. The respiratory effects of reduction of mite allergen in the bedrooms of asthmatic children - a double-blind controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 396.
- 71) Colloff MJ. House dust mite control with acarosan - an extreme test? *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 657-8.
- 72) Marks GB, Tovey ER, Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Variability and repeatability of house dust mite allergen measurement: implications for study design and interpretation. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1190-7.
- 73) Castel-Branco MG, Cunha L, Miranda M, et al. Casuística infantil na Consulta de Imunoalergologia do H. S. João. *Rev Port Imunoalergol* 1995; 2 (Supl): 20.
- 74) Bonito Vitor A, Ferreira P, Castro Tavares I, et al. Principais aeroalergénios na sensibilização de crianças e adolescentes atópicos na região do Porto. *Rev Port Imunoalergol* 1997; 5 (2): 211.
- 75) Morais Almeida M, Santa Marta C, Câmara R, et al. Sensibilização a alergénios indoor em crianças asmáticas na ilha da Madeira. *Rev Port Imunoalergol* 1998; 6 (2): 166.
- 76) Fontes L, Neuparth N, Malta Macedo H, Lopes da Mata P. Frequência de sensibilização a aeroalergénios em doentes de uma consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergol* 1998; 6 (2): 166.
- 77) Coimbra A, Plácido JL, Silva JPM, Sousa B, Feiteira A, Vaz M. Sensitization to aeroallergens in Porto, north of Portugal. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 43): 39.
- 78) Nunes C, Ladeira S, Albuquerque J. Asma em cuidados de Saúde Primários no Algarve. *Rev Rev Port Imunoalergol* 1992; 1: 93-100.
- 79) Marques JA. Epidemiologia da asma em Portugal. *Arq Med* 1993; 7: 116-20.
- 80) European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95.
- 81) Rosado Pinto J, Drummond Borges F, Carlos Nunes, Lopes dos Santos J, Chieira L, Manuela Correia. Prevalence of rhinitis and asthma in Portuguese teenagers (ISAAC). *Eur Respir J* 1996; 9 (Suppl 23): 233.
- 82) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
- 83) Castel-Branco MG. Editorial. *Rev Port Imunoalergol* 1993; 1 (4): 143-4.
- 84) Rosado Pinto JE. Editorial. *Rev Port Imunoalergol* 1998; 6 (2): 77-9.
- 85) Spieksma FThM. Domestic mites: their role in respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 655-60.
- 86) Fernández-Caldas E. Mite species of allergologic importance in Europe. *Allergy* 1997; 52: 383-7.
- 87) Colloff MJ. A review of biology and allergenicity of the house-dust mite *Euroglyphus maynei* (Acari: Pyroglyphidae). *Exp Appl Acarol* 1991; 11: 177-98.
- 88) Tee RD. Allergy to storage mites. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 636-40.
- 89) Fernández-Caldas Puerta L, Mercado D, Lockey R, Caraballo L. Mite fauna, Der p 1, Der f 1, and *Blomia tropicalis* allergen levels in a tropical city. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 292-7.
- 90) Neffen HE, Baena-Cagnani CE. Sensitivity and allergen exposure to mites in America. Proceedings of the XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology. Eds A Basomba, de Rojas MDH. Madrid 1995: 73-7.
- 91) Colloff MJ. Age, structure and dynamics of house dust mite populations. *Exp Appl Acarol* 1992; 16: 15-35.
- 92) Spieksma FThM. Domestic mites from an acarologic perspective. *Allergy* 1997; 52: 360-8.
- 93) Arlian LG. Water balance and humidity requirements of house dust mites. *Exp Appl Acarol* 1992; 16: 15-35.
- 94) Colloff MJ. Effects of temperature and relative humidity on development times and mortality of eggs from laboratory and wild populations of the European house-dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* (Acari: Pyroglyphidae). *Exp Appl Acarol* 1987; 3: 279-89.
- 95) Tovey ER, Baldo BA. Comparison by electroblotting of IgE-binding components in extracts of house dust mite bodies and spent mite culture. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 93-102.
- 96) Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK. Recombinant mite allergens. *Allergy* 1997; 52: 374-9.
- 97) Robinson C, Kalsheker NA, Srinivasan N, et al. On the potential significance of the enzymatic activity of mite allergens to immunogenicity. Clues to structure and function revealed by molecular characterization. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 10-21.
- 98) Valenta R, Vrtala S, Laffer S, Spitzauer S, Kraft D. Recombinant allergens. *Allergy* 1998; 53: 552-61.
- 99) Thomas WR, Chua KY. The major mite allergen Der p 2 - a secretion of the male mite reproductive tract? *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 666-9.
- 100) Shen HD, Cua KY, Lin KL, Hsieh KH, Thomas WR. Molecular cloning of a house dust mite allergen with common antibody binding specificities with multiple components in mite extracts. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 934-40.
- 101) Penaud A, Nourit J, Timon-David P, Charpin J. Results of a controlled trial of the acaricide Paragerm on *Dermatophagoides* in dwelling houses. *Clin Allergy* 1977; 7: 49-53.
- 102) Pauli G, Dieteman A, Hoyet C, Eckert F, Bessot JC. Effects d'un nouvel acaricide sur les symptômes des asthmatiques allergiques aux acariens et influence de l'environnement domestique. *Rev Fr Allergol* 1989; 29: 175-80.
- 103) Elixmann JH, Bishcoff E, Jorde W, Liskens HF. Changements during 2 years in populations of different mite species in house dust before and after a single acaricidal treatment. *Acarologia* 1991; 32:385-98.
- 104) Brown HM, Merret TG. Effectiveness of an acaricide in management of house dust mite allergy. *Ann Allergy* 1991; 67: 25-31.
- 105) Knies FM, Young E, van Praag MCG, et al. Clinical evaluation of a double-blind dust-mite avoidance trial with mite-allergic rhinitic patients. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 39-47.
- 106) Dietmann A, Hoyet C, Bessot JC, de Blay F, Pauli G. Effects of acaricide application on mite allergen levels and symptoms of *Dermatophagoides pteronyssinus* allergic asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 263.
- 107) van der Heide S, Kauffman HF, Dubois AEJ, de Monchy JGR. Allergen-avoidance measures in homes of house-dust-mite-allergic asthmatic patients: effects of acaricides and mattresses encasing. *Allergy* 1997; 52: 921-7.
- 108) Jean Pastor MJ, Vervloet D, Thibaudon M, Belaube P. Destruction des acariens de la poussière de maison: efficacité et tolérance d'un nouvel acaricide en aerosol. *Rev Fr Allergol* 1986; 26: 15-9.

- 109) **Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, N'Guyen A, Fondari J, Vervloet D.** Evaluation de l'efficacité d'un acaricide Acardust, dans le traitement de l'allergie aux acariens. *Rev Fr Allergol* 1990; 30: 149-55.
- 110) **De Saint-Georges-Grèdelet D.** Optimal efficacy of a fungicide preparation, Natamycin, in the control of the house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Exp Appl Acarology* 1988; 4: 63-72.
- 111) **Colloff MJ, Lever RS, McSharry C.** A controlled trial of house dust mite eradication using natamycin in homes of patients with atopic dermatitis: effects on clinical status and mite populations. *Brit J Dermatol* 1989; 121: 199-208.
- 112) **Mitchell EB, Wilkins S, Deighton J, Platts-Mills TAE.** Reduction of house dust mite allergen levels in the home: use of the acaricide, pirimiphos-methyl. *Clin Allergy* 1985; 15: 235-40.
- 113) **Green WF, Nicholas NR, Salome CM, Woolcok AJ.** Reduction of house dust mites and allergens: effects of spraying carpets and blankets with Allersearch agent. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 203-7.
- 114) **Tovey ER, Marks GB, Matthews M, Green WF, Woolcock A.** Changes in mite allergen Der p I in house dust following spraying with a tannic acid/acaricide solution. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 67-74.
- 115) **Hart BJ, Guérin B, Nolard N.** *In vitro* evaluation of acaricidal and fungicidal activity of the house dust mite acaricide, Allerbiocid. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 923-8.
- 116) **Woodfolk JA, Hayden ML, Couture N, Platts-Mills TAE.** Chemical treatment of carpets to reduce allergen: comparison of the effects of tannic acid and other treatments on proteins derived from dust mite and cats. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 325-33.
- 117) **Rieser J, Ingram D, Mitchell EB, Warner JO.** House-dust mite allergen levels and an anti-mite mattress spray (natamycin) in the treatment of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 561-7.
- 118) **Lau-Schadendorf S, Rusche AF, Weber AK, Buetner-Goetz P, Wahn U.** Short term effect of solidified benzyl benzoate on mite allergen concentrations in house dust. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 41-7.
- 119) **Hayden ML, Rose G, Diduch KB, et al.** Benzyl benzoate moist powder: investigation of acaricidal activity in cultures and reduction of dust mite allergens in carpets. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 536-45.
- 120) **Enhert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buetner P, Schou C, Wahn U.** Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:135-8.
- 121) **Dietmann A, Bessot J-C, Hoyet C, Ott M, Verot A, Pauli G.** A double-blind, placebo controlled trial of solidified benzyl benzoate applied in dwellings of asthmatic patients sensitive to mites: clinical efficacy and effect on mite allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 738-46.
- 122) **Weeks J, Oliver J, Birmingham K, Crewes A, Carswell F.** A combined approach to reduce mite allergen in the bedroom. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1179-83.
- 123) **Rebmann H, Weber AK, Focke I, Rusche A, Lau S, Ehnert B, Wahn U.** Does benzyl benzoate prevent colonization of new mattresses by mites? A prospective study. *Allergy* 1996; 51: 876-82.
- 124) **Wood RA.** Indoor allergens: thrill of victory or agony of defeat? *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 290-2.
- 125) **Kalpaklioglu AF, Ferizli AG, Misirligil Z, Demirel YS, Gürbüzlü L.** The effectiveness of benzyl benzoate and different chemicals as acaricides. *Allergy* 1996; 164-170.
- 126) **Russel DW, Fernández-Caldas E, Swanson MC, et al.** Caffeine, a natural acaricide. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 107-10.
- 127) **Wahn U, Lau-Schadendorf S.** Strategies for indoor elimination. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6 (Suppl): 42-46.
- 128) **Sporik R, Hill DJ, Thompson PJ, et al.** The Melbourne House Dust Mite Study: long-term efficacy of house dust mite reduction strategies. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 451-6.
- 129) **Platts-Mills TAE.** Environment control of house-dust mites-new products, what they are and how to use them. *Immunol Allergy Prac* 1991; 13: 156-8.
- 130) **Kniest FM, Wolfs BJ, Vos H, et al.** Mechanisms and patient compliance of dust-mite avoidance regimens in dwellings of mite-allergic rhinitic patients. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 681-9.
- 131) **Schober G, Kniest F, Kort HSM, De Saint Georges Grèdelet OG, van Bronswijk JE.** Comparative efficacy of house dust mite extermination products. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 618-26.
- 132) **Colloff MJ.** Use of liquid nitrogen in the control of house dust mite populations. *Clin Allergy* 1986;16: 411-7.
- 133) **Dorward AJ, Colloff MJ, MacKay NS, McSharry C, Thompson NC.** Effect of house dust mite avoidance measures in adult atopic asthma. *Thorax* 1988; 43: 98-102.
- 134) **Tovey RE, Mahmic A, McDonald LG.** Clothing - an important source of mite allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 999-1001.
- 135) **Tovey ER, Woolcock SJ.** Direct exposure of carpets to sunlight can kill all mites. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1072-4.
- 136) **Mosbech H, Korsgaard J, Lind P.** Control of house dust mites by electrifying heating blankets. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 736-42.
- 137) **Boer R de, van der Geest LPS.** House dust mite (*Pyroglyphidae*) populations in mattresses and their control by electric blankets. *Exp Appl Acarol* 1990; 9: 113-22.
- 138) **Fernández-Caldas E.** Environment control for mite allergens. *Proceedings XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology*. Eds A Basomba, de Rojas MDH. Madrid 1995: 291-7.
- 139) **Shibasaki M, Takita H.** Effect of electrifying heating carpet on house dust mites. *Ann Allergy* 1994; 72: 541-5.
- 140) **Colloff MJ, Taylor C, Merret TG.** The use of domestic steam cleaning for the control of house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1061-6.
- 141) **Wickman M, Emenius G, Egmar AC, Axelsson G, Pershagen G.** Reduced mite allergen levels in dwellings with mechanical exhaust and supply ventilation. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 109-14.
- 142) **Arlian LG, Bernstein IL, Gallagher JS.** The prevalence of house dust mites, *Dermatophagoides spp* and associated environment conditions in Ohio. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 527-32.
- 143) **Sagakuchi M, Inouye S, Yasueda H, Irie T, Yoshizawa S, Shida T.** Measurement of allergens associated with dust mite allergy. II. Concentrations of airborne mite allergens (Der I and Der II) in the houses. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 90: 190-3.
- 144) **Neary M, Shattock AG, Mitchell EB.** Dust mite exposure is it ug/g or ug/m²? *Allergy* 1993; 48 (Suppl 16): 108.
- 145) **Tovey ER, Chapman MD, Wells CW, Platts-Mills TAE.** The distribution of dust mite allergen in the houses of patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 630-5.
- 146) **de Blay F, Heymann PW, Chapman MD, Platts-Mills TAE.** Airborne dust mite allergens: comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat allergen Fel d I. *Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 919-26.

- 147) **Karla S, Owen SJ, Hepworth J, Woodcock A.** Airborne house dust mite antigen after vacuum cleaning. *Lancet* 1990; 336: 449.
- 148) **Luczynska C, Ly Y, Chapman, Platts-Mills TAE.** Airborne concentrations and particle distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*): measurements using a cascade impactor, liquid impinger and a two site monoclonal antibody assay for Fel d I. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 361-7.
- 149) **Woodfolk JA, Luczynska CM, de Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TAE.** The effect of vacuum cleaners on the concentration and particle size distribution of airborne cat allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 829-37.
- 150) **Munir AKM, Einarsson R, Dreborg SKG.** Vacuuming cleaning decreases the levels of mite allergens in house dust. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 3: 136-43.
- 151) **Fell P, Mitchell B, Brostoff J.** Wet vacuum-cleaning and house dust-mite allergens. *Lancet* 1992; 340: 788-89.
- 152) **de Boer R.** The control of house dust mite allergens in rugs. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 808-14.
- 153) **Wassenaar DPJ.** Effectiveness of vacuum cleaning and wet cleaning in reducing house-dust mites, fungi and mite allergen in a cotton carpet: a case study. *Exp Appl Acarol* 1989; 4: 53-62.
- 154) **Anderson A, Roesen J.** House dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*, and its allergens: effects of washing. *Allergy* 1989; 44: 396-400.
- 155) **McDonald LG, Tovey E.** The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content in bedding. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 599-608.
- 156) **McDonald LG, Tovey E.** The effectiveness of benzyl benzoate and some essential plant oils as laundry additives for killing house dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 771-2.
- 157) **Kniest FM, Bischoff ERC.** Efficacy and safety of mite management by a new benzyl benzoate containing wash additive. *Proceedings XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology*. Eds A Basomba, de Rojas MDH. Madrid 1995: 73-7.
- 158) **Bischoff ERC, Fisher A, Lienberg B, Kniest FM.** Mite control with low temperature washing. I. Elimination of living mites on carpet pieces. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 945-52.
- 159) **Vandenhove T, Soler M, Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D.** Effect of dry cleaning on mite allergen levels in blankets. *Allergy* 1993; 48: 264-66.
- 160) **Watanaba M, Masahiro S, Inouye S, et al.** Removal of mite allergens from blankets: comparison of dry cleaning and hot water washing. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 1010-2.
- 161) **Dybendal T, Hetland T, Vik H, Apold J, Elsayed SW.** Dust from carpeted and smooth floors. I. Comparative measurements of antigenic and allergenic proteins in dust vacuumed from carpeted and non-carpeted classrooms in Norwegian schools. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 217-24.
- 162) **Dybendal T, Vik H, Elsayed SW.** Dust from carpeted and smooth floors. II. Antigenic and allergenic content of dust vacuumed from carpeted and smooth floors in schools under routine cleaning schedules. *Allergy* 1989; 44: 401-11.
- 163) **Simpson A, Hassall R, Custovic A, Woodcock A.** Variability of house-dust-mite allergen levels within carpets. *Allergy* 1998; 53: 602-7.
- 164) **Wassenaar DPJ.** Reducing house dust mites by vacuuming. *Exp Appl Acarol* 1988; 4: 167-71.
- 165) **Custovic A, Green R, Smith A, Chapman MD, Woodcock A.** New mattresses: how fast do they become a significant source of exposure to house dust mite allergens? *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1243-45.
- 166) **Mosbech H, Jensen A, Heing JH, Schou C.** House dust mite allergen on different types of mattresses. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 351-3.
- 167) **Wickman M, Paues S, Emenius G.** Reduction of the mite-allergen reservoir within mattresses by vacuum-cleaning. A comparison of three vacuum-cleaning systems. *Allergy* 1997; 52: 1123-7.
- 168) **Nagakura N, Yasueda H, Obata T, et al.** Major *Dermatophagoides* mite allergen, Der 1, in soft toys. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 585-9.
- 169) **Villaveces JW, Rosengren H, Evan J.** Use of laminar flow portable filter in asthmatic children. *Ann Allergy* 1977; 38: 400-4.
- 170) **Bowler SD, Mitchell CA, Miles J.** House dust mite control and asthma: a placebo control trial of cleaning air-filtration. *Ann Allergy* 1985; 55: 498-500.
- 171) **Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, Georgitis JM, DeMasi JM.** A double-blind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 1050-57.
- 172) **Sanda T, Yasue T, Oohashi M, Yasue A.** Effectiveness of house dust-mite allergen avoidance through clean room therapy in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 653-7.
- 173) **De Blay F, Richard MC, Ott M, Verot A, Pauli G.** Effects of air cleaners on the concentrations of airborne major allergen (Fel d I). *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 250 (abstract).
- 174) **Antoniceili L, Biló MB, Pucci S, Schou C, Bonifazi F.** Efficacy of an air-cleaning device equipped with a high efficiency particulate air filter in house dust mite respiratory allergy. *Allergy* 1991; 46: 594-600.
- 175) **Platts-Mills TAE, Heyman PW, Longbottom JL, Wilkins SR.** Airborne allergens associated with asthma: particle sizes carrying dust mite and rat allergens measured with a cascade impactor. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 850-7.
- 176) **Mitchell EA, Elliott RB.** Controlled trial of an electrostatic precipitator in childhood asthma. *Lancet* 1980; 2: 559-61.
- 177) **Faria E, Tomás ER, Alendouro P, et al.** Novo método de controlo ambiental para evicção alérgica. *Livro de Resumos da Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica*. Curia 1992.
- 178) **Miranda M, Moreira Silva JP, Castel-Branco MG, Vaz M.** Níveis de alérgenos domésticos e utilização do Sterilair. *Rev Port Imunoalergol* 1995; 2 (Supl): 37.
- 179) **Nelson HS, Hirsh R, Ohman JL, Platts-Mills TAE, Reed CE, Solomon WR.** Recommendations for the use of residential air-cleaning devices. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 661-9.
- 180) **Nogrady SG, Furnass SB.** Ionisers in the management of bronchial asthma. *Thorax* 1983; 38: 919-22.
- 181) **Lipin I, Gur I, Amitari Y, Bar Yishay E, Godfrey S.** Effect of negative ionisation of inspired air on the response of asthmatic children to exercise. *Thorax* 1984; 39: 594-6.
- 182) **Warner JA, Marchant JL, Warner JO.** Double-blind trial of ionisers in children with asthma sensitive to the house dust mite. *Thorax* 1993; 48: 330-3.
- 183) **Zylberg B, Loveless MH.** Preliminary experiments with ionised air in asthma. *J Allergy* 1960; 31: 370-8.
- 184) **Palti Y, De Nour E, Abrahamor A.** The effect of atmospheric ions on the respiratory system of infants. *Pediatrics* 1966; 38: 404-11.
- 185) **Kreuger AP.** Air ions and physiological function. *J Gen Physiol* 1962; 45: 233-4.
- 186) **Ben-Dov I, Amiram I, Scochina M, Auritai I, Bar-Yishay E, Godfrey S.** Effect of negative ionisation of inspired air on the response of asthmatic children to exercise and inhaled histamine. *Thorax* 1983; 38: 584-8.

- 187) Sarsfield JK, Gowland G, Toy R, Norman ALE. Mite sensitive asthma of childhood. Trial of avoidance measures. *Arch Dis Child* 1974; 49: 716-21.
- 188) Burr ML, Neale E, Dean BV, Verrier-Jones ER. Effect of a change to mite-free bedding on children with mite-sensitive asthma: a controlled trial. *Thorax* 1980; 35: 513-4.
- 189) Gillies DRN, Littlewood JM, Sarsfield JK. Controlled trial of house dust mite avoidance in children with mild to moderate asthma. *Clin Allergy* 1987; 105-11.
- 190) Owen S, Morganstern M, Hepworth J, Woodcock A. Control of house dust mite antigen in bedding. *Lancet* 1990; 335: 396-7.
- 191) Howarth PH, Lunn A, Tomkins S. Bedding barrier intervention in house dust mite respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:140 (Abstract).
- 192) Marks GB, Tovey ER, Green W, et al. House dust mite allergen avoidance: a randomized controlled trial of surface chemical treatment and encasement of bedding. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1078-83.
- 193) Munir AKM, Bjorkstén B, Einarsson R, et al. Cat (Fel d I), dog (can f I) and cockroach allergens in homes of asthmatic children from three climatic zones in Sweden. *Allergy* 1994; 49: 508-16.
- 194) Echechípia S, Ventas P, Audicana M, et al. Quantitation of major allergens in dust samples from urban populations collected in different seasons in two climatic areas of the Basque region (Spain). *Allergy* 1995; 50: 478-82.
- 195) Korsgaard J. House dust mite and absolute indoor humidity. *Allergy* 1983; 38: 85-92.
- 196) De Boer R, Kuller K. Mattresses as a winter refuge for house-dust mite populations. *Allergy* 1997; 52: 299-305.
- 197) Lintner TJ, Brame KA. The effect of season, climate, and air-conditioning on the prevalence of *Dermatophagoides* mite allergens in house dust. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 862-7.
- 198) Harving H, Korsgaard J, Dahl R. House-dust mites and associated environmental conditions in Danish homes. *Allergy* 1993; 48: 106-9.
- 199) Korsgaard J, Iverson M. Epidemiology of house dust mite allergy. *Allergy* 1991; 46 (Supl 11): 14-8.
- 200) Harving H, Hansen LG, Korsgaard J, et al. House dust mite allergy and anti-measures in the indoor environment. *Allergy* 1991; 46 (Supl 11): 33-8.
- 201) Harving H, Korsgaard J, Dahl R. Clinical efficacy of house-dust mite exposure reduction in specially designed, mechanically ventilated "healthy" homes. *Allergy* 1994; 10: 866-70.
- 202) Munir AKM. Environment factors influencing the levels of indoor allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6 (Supl 7): 13-21.
- 203) Sundell J, Wickman M, Pershagen G, Nordvall SL. Ventilation in homes infested by house-dust mites. *Allergy* 1995; 50: 106-112.
- 204) Dornelas de Andrade A, Birnbaum J, Lanteaume A, et al. Housing and house-dust mites. *Allergy* 1995; 50: 142-6.
- 205) Fletcher AM, Pickering CAC, Custovic A, Simpson J, Kennaugh J, Woodcock A. Reduction in humidity as a method of controlling mites and mite allergens: the use of mechanical ventilation in British dwellings. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1051-6.
- 206) Crane J, Ellis I, Siebers R, Grimmet D, Lewis S, Fitzharris. A pilot study of the effect of the mechanical ventilation and heat exchange on house-dust mites and Der p 1 in New Zealand homes. *Allergy* 1998; 53: 755-62.
- 207) Moore CL, O'Rourke MK, Arlian LG. House dust mites from homes in Tucson, Arizona. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 314 (abstract).
- 208) Ellingson AR, LeDoux RA, Vedanthan PK, Weber RW. The prevalence of *Dermatophagoides* mite allergens in Colorado homes utilizing central evaporative coolers. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 473-9.
- 209) Cabrera P, Julia-Serda G, de Castro FR, et al. Reduction of house dust mite allergens after dehumidifier use. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 635-6.
- 210) Custovic A, Taggart SCO, Kennaugh JH, Woodcock A. Portable dehumidifiers in the control of house dust mites and mite allergens. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 312-6.

Urticária crónica e auto-imunidade tiroideia

I CARRAPATOSO⁽¹⁾, AC PEREIRA⁽²⁾, M LOURENÇO⁽¹⁾, A TODO -BOM⁽²⁾, VHR BONIFÁCIO⁽³⁾, C CHEIRA⁽⁴⁾

RESUMO

Numa série de 13 doentes, (12 do sexo feminino) com o diagnóstico prévio de urticária crónica associada à preseça de auto-anticorpos anti-tiroideus, pretendeu-se avaliar a resposta à terapêutica com levotiroxina. A caracterização laboratorial efectuada consistiu, no doseamento de imunoglobulinas séricas, determinação das fracções do complemento, testes cutâneos de alergia, biópsia cutânea e estudo da função tiroideia (T_3 , T_4 , TSH). Procedeu-se, ainda, à determinação de anticorpos anti-tiroideus (anti-HTG, anti-TMS), estudo ecográfico e cintigráfico da glândula tiróide. Todos os doentes iniciaram terapêutica oral com levotiroxina e procedeu-se a reavaliações clínicas e laboratoriais periódicas.

Após 1 ano de terapêutica as manifestações cutâneas regrediram em 10 dos 13 doentes e observou-se uma redução significativa dos doseamentos dos auto-anticorpos e de TSH (teste emparelhado de Wilcoxon).

Estes resultados atestam que as lesões clínicas de urticária crónica podem surgir como manifestações inaugurais de auto-imunidade tiroideia.

O tratamento com levotiroxina poderá resultar na remissão da sintomatologia cutânea.

PALAVRAS-CHAVE: Urticária crónica, auto-imunidade tiroideia, anticorpos anti-tiroideus, levotiroxina.

SUMMARY

CUTANEOUS MANIFESTATIONS ON THYROID AUTOIMMUNITY

We've studied 13 patients, (12 female), with chronic urticaria and associated thyroid autoimmunity. All patients had increased thyroglobulin (TGA) and/or thyroid microsomal antibodies (TMA) and we investi-

gated the effect of levothyroxine sodium therapy. The following parameters were assessed in all patients: Serum Igs; C_3 , C_4 , CH_{100} ; skin prick tests; skin biopsy; thyroid function (T_3 , T_4 , TSH) and thyroid antibodies. Ultrasonography and Scintigraphy of thyroid gland were also performed.

After diagnosis all patients were treated with levothyroxine sodium. One year after treatment 10 patients reported complete resolution of skin symptoms. We also observed a significant decrease in thyroid antibodies and TSH levels (Wilcoxon test).

This study confirms that chronic urticaria can be an early manifestation of thyroid autoimmunity. A treatment with levothyroxine sodium can result in clinical remission.

KEY WORDS: Chronic urticaria, thyroid auto-immunity, thyroid antibodies, levothyroxine sodium.

INTRODUÇÃO

As manifestações de urticária decorrentes da libertação de mediadores vasoactivos e pró-inflamatórios caracterizam-se por eritema, pápula e prurido com resolução espontânea em menos de 24 horas para cada lesão e regressão sem marca residual. Quando associada a angioedema, são ainda referidas lesões dolorosas ou descritas como sensação de queimadura, na área de edema dos tecidos moles da derme inferior e hipoderme. A histamina constitui o mediador central libertado após activação e desgranulação dos mastócitos e basófilos. Outros mediadores como a serotonina, produtos resultantes da activação dos sistemas do complemento e das cininas, citocinas e quimiocinas exercem importantes efeitos vasculares, quimiotácticos e de activação celular.^{1,2}

Num número significativo de casos, a urticária pode assumir um carácter crónico, caracterizando-se pela recorrência de lesões, num período mínimo de 4 a 6 semanas. Estas situações exigem habitualmente estudo exaustivo, pela dificuldade de identificação de um factor causal e pela responsabilização de mecanismos diversos de activação mastocitária.¹⁻⁴

Estudos recentes apontam para um papel importante da doença auto-imune em algumas formas de urticária crónica. Nalguns casos foi descrita a existência de auto-

Unidade de Imuno-Alergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

(1) Interna do Internato Complementar de Imuno-alergologia, HUC

(2) Assistente Hospitalar de Imuno-alergologia, HUC

(3) Assistente Convidado do Departamento de Física da Universidade de Aveiro

(4) Chefe de Serviço de Imuno-Alergologia, HUC

anticorpos anti-IgE e dirigidos ao receptor de alta afinidade para a IgE, implicados na activação e desgranulação dos basófilos e mastócitos.^{1,2,5} Os mecanismos auto-ímmunes poderão, assim, estar envolvidos em alguns casos de urticária, anteriormente classificados como idiopáticos.^{5,6}

Vários investigadores têm relatado casos de associação de urticária e angioedema crónicos com doença tiroideia.^{1,2} Doentes com hipertiroidismo podem ter manifestações de urticária como sintoma inicial, observando-se melhoria após normalização da função tiroideia.⁷ Por outro lado, o hipotiroidismo também aparece associado com um aumento da incidência de urticária. Numa percentagem apreciável de casos (14% na série de Leznoff), a presença de anticorpos anti-tiroideus positivos poderá constituir a primeira alteração laboratorial detectável em doentes eutiroides, com manifestações cutâneas de urticária e/ou angioedema crónicos.^{8,9} O tratamento com supressão tiroideia parece resultar na remissão da sintomatologia cutânea.¹⁰

Com base nestes trabalhos, iniciámos um estudo prospectivo que decorreu nos anos de 1992 a 1995. Nesse sentido, foram seleccionados doentes da consulta de Urticária e Alergia Cutânea da Unidade de Imunoalergologia dos H.U.C., com o diagnóstico de urticária crónica, que exibiam resposta clínica insuficiente à terapêutica e que simultaneamente apresentavam anticorpos anti-tiroideus positivos - anti-TMS e/ou anti-HTG. Todos os doentes incluídos no estudo apresentavam controlo deficiente da sintomatologia, apesar do uso diário de anti-histamínicos e do recurso frequente à corticoterapia sistémica. Pretendeu-se avaliar a evolução clínica das lesões de urticária durante um período de 12 meses, após início de terapêutica oral com levotiroxina.

DOENTES E MÉTODOS

Seleccionaram-se 13 doentes previamente investigados clínica e laboratorialmente na Consulta de Urticária e Alergia Cutânea dos H.U.C. Constituíram critérios para a inclusão no estudo: o diagnóstico de urticária crónica; a resposta clínica insuficiente à terapêutica com anti-histamínicos e corticóides; a presença de anticorpos antitiroideus positivos. O estudo complementar de diagnóstico efectuado anteriormente na consulta incluía realização de hemograma com leucograma; bioquímica sanguínea; proteinograma electroforético; doseamento de imunoglobulinas séricas; pesquisa de auto-anticorpos antinucleares, por imunoflorescência indirecta (células Hep 2); estudo do complemento; testes cutâneos de alergia por método de *Prick* para aeroalergénios (extractos ALK abelló®); biópsia cutânea; estudo tiroideu por radioimunoensaio: T₃ livre (140-440 pg/%), T₄ livre (0,8-2,0 ng/%), TSH (0,4-4,5 uUI/ml), determinação de auto-anticorpos antitiroideus TMS e HTG.

Todos os doentes seleccionados apresentavam positividade de um dos auto-anticorpos TMS (>100UI/ml: positivo), ou HTG (>200 UI/ml: positivo), determinados por radioimunoensaio. Ainda que a sintomatologia tiroideia não tenha constituído critério de selecção, os doentes apresentavam ausência de sintomas ou sinais de hipo/hipertiroidismo.

Os doentes seleccionados efectuaram ainda ecografia e cintigrafia da glândula tiróide. Após a inclusão iniciaram tratamento com levotiroxina na dose média de 0,1 mg/dia e projectou-se a duração do estudo sob esta terapêutica para 1 ano.

Procedeu-se em todos os doentes a avaliações clínicas e laboratoriais periódicas e acompanhamento simultâneo em consultas de Endocrinologia.

RESULTADOS

Os 13 doentes estudados (12 do sexo feminino), apresentavam média de idades de 38±14 anos e duração média da sintomatologia cutânea de 3,2±2,0 anos (Quadro I). Salienta-se a impossibilidade de identificação de um factor condicionante do início dos sintomas em 12 doentes. Somente o doente 5 referenciava a toma de anti-inflamatórios não esteróides como responsável pelos primeiros episódios de urticária. No entanto, e apesar da evicção total destes medicamentos, manteve manifestações clínicas de urticária na ausência de desencadeantes específicos.

Relativamente aos exames complementares de diagnóstico efectuados, para além das alterações no estudo tiroideu, não se encontravam outras anomalias dignas de registo (Quadro II). As alterações ecográficas detectadas em 3 doentes consistiram num aumento difuso e discreto da tiróide para 1 doente e alterações na textura da glândula em 2 doentes. Nestes a tiróide apresentava-se heterogénea, esboçando micronodulação.

Em todos os doentes a cintigrafia da tiróide foi considerada normal (Quadro II).

A TSH encontrava-se alterada em 2 doentes, apresentando-se diminuída no doente n.º 2 e aumentada no doente n.º 10 (Quadro II).

O Quadro III expõe os doseamentos hormonais dos doentes, após 12 meses de tratamento com levotiroxina. A comparação com os valores iniciais (Quadro II) parece revelar uma diminuição importante de T₄ e TSH.

No quadro IV apresentam-se as determinações de auto-anticorpos no início e no final do período terapêutico. Todos os doentes apresentam valores alterados de pelo menos um dos auto-anticorpos considerados. Em 8 casos encontraram-se valores alterados para ambos os auto-anticorpos. Em todos os doentes os resultados, obtidos

Quadro I - Caracterização clínica dos doentes incluídos na amostra e da evolução da sintomatologia durante os 12 meses de tratamento com levotiroxina. Na primeira coluna representam-se entre parêntesis o sexo (F- feminino; M- masculino) e a idade dos doentes que participaram no estudo.

| Doentes | Duração da urticária (anos) | Clínica e medicação (início do estudo) | Resposta à levotiroxina (12 meses) |
|------------|-----------------------------|---|------------------------------------|
| 1 (F, 21) | 4,0 | Urt. Semanal; terfenadina, metilprednisolona | Remissão completa |
| 2 (F, 15) | 3,0 | Urt. Diária; cetotifeno., loratadina, deflazacort | Remissão completa |
| 3 (F, 34) | 8,0 | Urt. Mensal; cetirizina, metilprednisolona | Remissão completa |
| 4 (F, 60) | 2,0 | Urt. Semanal; hidroxizina, metilprednisolona | Remissão completa |
| 5 (F, 50) | 1,0 | Urt. Diária; hidroxizina, loratadina, metilprednisolona | Remissão completa |
| 6 (F, 44) | 5,0 | Urt. Diária; hidroxizina, loratadina, deflazacort | Resposta incompleta. Urt. semanal |
| 7 (F, 62) | 2,0 | Urt. Diária; hidroxizina, cetirizina, metilprednisolona | Resposta incompleta. Urt. semanal |
| 8 (F, 27) | 3,0 | Urt. semanal; loratadina, metilprednisolona | Remissão completa |
| 9 (F, 44) | 2,0 | Urt. semanal; cetirizina, doxepina, metilpred. | Resmissão completa |
| 10 (F, 35) | 1,0 | Urt. mensal; cetirizina, metilprednisolona | Remissão completa |
| 11 (M, 34) | 2,0 | Urt. semanal; cetirizina, metilprednisolona | Remissão completa |
| 12 (F, 34) | 3,0 | Urt. mensal; astemizol, metilprednisolona | Remissão completa |
| 13 (F, 37) | 5,0 | Urt. semanal; cetirizina, doxepina, deflazacort | Resposta incompleta. Urt. mensal |

por radioimunoensaio, foram posteriormente confirmados por imunofluorescência indirecta (Figuras 1 e 2).

Treze doentes efectuaram terapêutica com levotiroxina durante doze meses. Ao fim de 1 ano, 10 doentes relataram regressão completa das manifestações cutâneas, e em 3 doentes observou-se redução da sua frequência e gravidade (Quadro I). Não foram descritos, durante o período em que decorreu o estudo, quaisquer efeitos adversos ou secundarismos farmacológicos.

No final do período em análise, apenas no doente 6 (Quadro IV) foi observada elevação no doseamento de anti-TMS. Quanto aos anticorpos anti-HTG verificou-se elevação em 2 doentes.^{6 e 9} Os 2 doentes que apresentavam inicialmente alterações nos doseamentos de TSH (doentes 2 e 10) evidenciaram no final do período terapêutico valores normais de TSH (Quadro III).

Utilizamos o teste emparelhado de Wilcoxon para analisar a variação de T₃, T₄, TSH e dos auto-anticorpos TMS e HTG ao fim de 1 ano de tratamento com levotiroxina. Verificou-se uma redução significativa de T₄ inferior a 5% e nos doseamentos dos auto-anticorpos TMS e HTG a níveis de 1%. T₃ não sofreu alteração significativa. Obteve-se paralelamente uma redução pouco significativa de TSH ao nível de 10%. (Quadro V).

Quadro II - Estudo tiroideu realizado no momento da inclusão. Ecografia e cintigrafia da glândula tiróide: N- normal. Doseamentos das hormonas tiroideas, por radioimunoensaio. Val. ref.- T₃ livre: 140-440 pg/%; T₄ livre: 0,8-2,0 ng/%; TSH: 0,4-4,5uUI/ml.

| Doentes | Ecografia | Cintigrafia | T ₃ (pg/%) | T ₄ (ng/%) | TSH (uUI/ml) |
|---------|---|-------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| 1 | ↑volume tiroide padrão homogénio | N | 332,00 | 0,90 | 1,8 |
| 2 | Dimensões N; padrão heterogén.; micronod. | N | 169,00 | 7,96 | 0,0 |
| 3 | N | N | 468,00 | 0,60 | 2,1 |
| 4 | Dimensões N; padrão heterogén.; micronod. | N | 350,00 | 0,70 | 1,3 |
| 5 | N | N | 120,00 | 7,00 | 1,8 |
| 6 | N | N | 512,00 | 1,40 | 1,4 |
| 7 | N | N | 314,00 | 1,60 | 2,3 |
| 8 | N | N | 270,00 | 1,10 | 0,7 |
| 9 | N | N | 115,70 | 6,50 | 0,9 |
| 10 | N | N | 111,00 | 7,80 | 6,5 |
| 11 | N | N | 141,40 | 7,10 | 1,3 |
| 12 | N | N | 272,00 | 1,50 | 0,7 |
| 13 | N | N | 121,20 | 7,10 | 1,8 |

Quadro III- Estudo tiroideu realizado após 12 meses de tratamento com levotiroxina. Doseamentos das hormonas tiroideas, por radioimunoensaio.

Val. ref.- T₃ livre: 140-440 pg/%; T₄ livre: 0,8-2,0 ng/%;
TSH: 0,4-4,5uUI/ml.

| Doentes | T ₃ final (pg/%) | T ₄ final (ng/%) | TSH final (uUI/ml) |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| 1 | 461,00 | 1,2 | 2,4 |
| 2 | 435,00 | 1,8 | 1,8 |
| 3 | 220,00 | 0,8 | 0,0 |
| 4 | 247,00 | 1,0 | 1,8 |
| 5 | 116,00 | 7,2 | 1,0 |
| 6 | 414,00 | 0,9 | 0,1 |
| 7 | 214,00 | 0,9 | 1,3 |
| 8 | 209,00 | 0,8 | 1,3 |
| 9 | 162,00 | 4,2 | 1,0 |
| 10 | 214,00 | 1,0 | 1,0 |
| 11 | 182,00 | 3,4 | 0,0 |
| 12 | 312,00 | 0,9 | 0,2 |
| 13 | 118,00 | 8,6 | 1,2 |

Quadro V - Cálculo da probabilidade de não haver decréscimo nos valores de T3, T4, TSH, TMS e HTG, ao fim de 1 ano de tratamento com levotiroxina, utilizando o teste emparelhado de Wilcoxon.

| | Teste de Wilcoxon |
|-----|-------------------|
| T3 | >20% |
| T4 | <5% |
| TSH | <10% |
| TMS | <1% |
| HTG | 1% |



Fig. 1 - Positividade de anticorpos antimicrosomais, por imunofluorescência indirecta em tiróide de ratinho. Estudo referente ao doente 3.

Quadro IV - Determinação por radioimunoensaio dos auto-anticorpos anti-TMS e anti-HTG no início do estudo(1) e após 12 meses de terapêutica(2). TMS<100 UI/ml: negativo; >100 MI/ml: positivo; HTG>100 MI/ml: negativo; >200 UI/ml: positivo

| Doentes | TMS-1 UI/ml | TMS-2 UI/ml | HTG-1 UI/ml | HTG-2 UI/ml |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | 1597 | 199 | 108 | 6 |
| 2 | 6364 | 2960 | 3497 | 427 |
| 3 | 1136 | 815 | 755 | 165 |
| 4 | 328 | 213 | 36 | 0 |
| 5 | 590 | 500 | 2000 | 1720 |
| 6 | 1800 | 2452 | 1400 | 3040 |
| 7 | 2034 | 1132 | 934 | 362 |
| 8 | 1015 | 952 | 802 | 204 |
| 9 | 304 | 204 | 163 | 168 |
| 10 | 192 | 44 | 212 | 140 |
| 11 | 22 | 0 | 2000 | 192 |
| 12 | 9000 | 137 | 9 | 0 |
| 13 | 1378 | 79 | 290 | 0 |

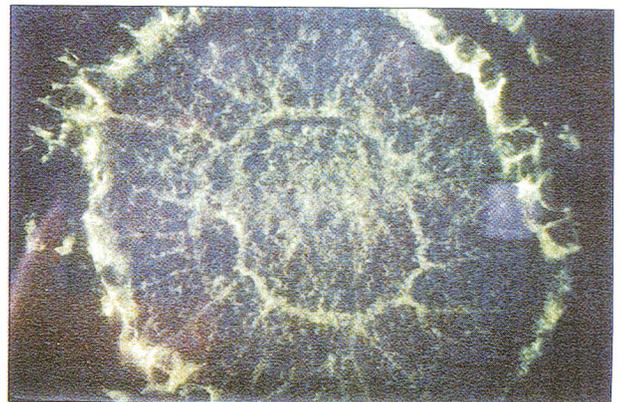


Fig. 2 - Positividade de anticorpos anti-tiroglobulina, por imunofluorescência indirecta em tiróide de ratinho. Estudo relativo ao doente 3.

DISCUSSÃO

A urticária e o angioedema constituem manifestações clínicas muito frequentes. Vários autores demonstraram que cerca de 15 a 20% da população sofre, pelo menos, um episódio agudo de urticária e ou angioedema ao longo da sua vida. Apesar de poderem manifestar-se em qualquer idade, o pico de incidência ocorre nas 3.^a e 4.^a décadas,

particularmente nas formas crónicas.^{1,2,11} Estas situações obrigam a um estudo clínico-laboratorial exaustivo e abrangente, pela impossibilidade de identificação de um factor causal e pelo envolvimento de mecanismos fisiopatológicos múltiplos implicados nestes processos.^{1,2,4,12}

Estudos histológicos de biópsias cutâneas, efectuadas em indivíduos com urticária crónica idiopática, demonstraram um aumento do número de mastócitos em pele lesada, bem como o aumento dos níveis de histamina em pele sã e lesada, delineando o papel central desta célula no mecanismo fisiopatológico da lesão dermovasculard de urticária.^{3,13} Para além da histamina, outros mediadores dos mastócitos como metabolitos do ácido araquidónico, citocinas e quimiocinas exercem importantes efeitos fisiopatológicos. Estes mediadores promovem e amplificam o processo inflamatório pelas suas acções vasculares e de activação celular. Resulta, assim, interacção entre múltiplas células inflamatórias, queratinócitos e células endoteliais.^{1,2,4,12} A activação mastocitária depende de mecanismos imunológicos e não imunológicos amplamente descritos. Múltiplos mecanismos fisiopatogénicos estão implicados simultaneamente no desencadeamento das lesões cutâneas, em doentes com esta patologia.^{1,2,4}

As manifestações de urticária e angioedema crónicas estão muitas vezes associadas a patologia subjacente complexa e diversa. A participação de auto-imunidade foi salientada recentemente pela identificação de auto-anticorpos anti-IgE ou anti-receptor de alta afinidade para a IgE e de outros agressores auto-ímmes como anticorpos anti-tiroideus.^{5,6,8} No entanto o papel funcional destes auto-anticorpos no desencadeamento das lesões cutâneas não foi ainda esclarecido.^{5,6,9,14} Por outro lado discute-se se existe entre as duas entidades uma relação de causa e efeito.¹⁵ Admite-se que um subgrupo de doentes com urticária e/ou angioedema crónicos apresentam uma doença auto-ímmune da pele e membranas mucosas que, quando associada a auto-imunidade tiroideia, poderá também associar-se a outra patologia auto-ímmune poliendócrina.⁹

Os doentes incluídos neste estudo apresentavam uma evolução relativamente longa para as suas queixas cutâneas. As lesões cutâneas com carácter recorrente exibiam uma má resposta à terapêutica anti-histamínica requerendo, frequentemente, corticoterapia para controlo sintomático em fase de crise aguda. O predomínio do sexo feminino e em idades superiores a 30 anos encontrado na nossa série de doentes está de acordo com trabalhos publicados por outros autores.^{9,16}

Para além da urticária os 13 indivíduos estudados não apresentavam outras manifestações de doença. Excepto para o estudo tiroideu não foram encontradas outras alterações laboratoriais que permitissem a identificação de um factor responsável pela ocorrência das mani-

festações cutâneas. Por isso e no nosso entender, no estudo da urticária crónica, particularmente no sexo feminino, a auto-imunidade tiroideia deverá ser sistematicamente ponderada. Do estudo da função tiroideia, a determinação dos auto-anticorpos parece ser o método mais sensível e específico para detecção da existência de auto-imunidade tiroideia. O doseamento das hormonas tiroideias, embora importante para a caracterização clínica e seguimento dos doentes, não constitui critério sensível para investigar a existência de agressão tiroideia. Onze dos treze doentes estudados exibiam valores normais para a TSH. A ecografia e a cintigrafia tiroideias apresentaram, no nosso entender, reduzida rentabilidade diagnóstica, encontrando-se alterações ecográficas inespecíficas nas dimensões e textura da glândula apenas em 3 dos 13 doentes estudados, sendo a cintigrafia normal em todos eles.

A terapêutica com levotiroxina foi eficaz na remissão das manifestações cutâneas e controlo da agressão auto-ímmune. Dos treze doentes que efectuaram terapêutica com levotiroxina durante um ano, dez relataram regressão completa das manifestações cutâneas. Os doseamentos dos auto-anticorpos apresentaram em termos globais uma redução significativa. Neste estudo, ainda que a demonstração de auto-anticorpos anti-tiroideus sugira uma possível agressão auto-ímmune glandular, não permite uma eficaz relação com a actividade da doença. Nalguns casos obteve-se melhoria clínica apesar da persistência de títulos elevados.

Um potencial mecanismo, responsável pela melhoria clínica observada nos nossos doentes, é a supressão da estimulação crónica da tiróide e da inflamação glandular. O tratamento com hormonas tiroideias diminui a estimulação da glândula através de um mecanismo de retrocontrolo negativo do eixo hipófise-tiróide, com consequente redução da produção de TSH.¹⁰ O nosso estudo indica uma redução do valor de TSH com um nível de significância inferior a 10%.

Pensamos, por isso, que os auto-anticorpos deverão ser utilizados como indicadores de uma possível agressão auto-ímmune, não estando relacionados com a actividade da doença.

Os mecanismos responsáveis pela ocorrência de manifestações cutâneas de urticária e de angioedema crónicos associados a auto-imunidade tiroideia não foram ainda identificados. No entanto, este tema tem constituído foco de discussão com grande actualidade. Para alguns autores, a elevação de anticorpos anti-tiroideus não significa mais do que um contexto de auto-imunidade em que a urticária e o angioedema crónicos se integram.^{9,16} Leznoff e colaboradores encontraram uma frequência aproximada de 14% de doentes com auto-imunidade tiroideia associada a manifestações de urticária e angioedema crónicos, previamente classificados como idiopáticos.

Em outras doenças auto-imunes os anticorpos anti-tiroideus estão muitas vezes presentes, estimando-se a sua prevalência em 3 a 6 % na população geral.^{10,16} Aproximadamente 50% de doentes com anemia perniciosa e 30% de doentes com vitiligo têm tireoidite autoimune. Nestes doentes a determinação de anticorpos anti-tiroideus poderá também constituir um método de rastreio de uma possível patologia auto-imune coexistente.⁹

Alguns autores admitem que numa situação de auto-imunidade em que a resposta imunológica está muito amplificada, com produção contínua de múltiplos mediadores, as manifestações de urticária e angioedema podem surgir associadas a mecanismos inflamatórios inespecíficos.^{8,9,10}

Acreditamos que num futuro próximo os mecanismos responsáveis pela indução de manifestações cutâneas na auto-imunidade tiroideia sejam definitivamente desvendados. De qualquer forma, preconizamos, tal como Leznoff e colaboradores,^{8,9} a determinação sistemática de anticorpos anti-tiroideus nas formas severas de urticária crónica e angioedema de causa não esclarecida. A terapêutica com hormonas tiroideias, mesmo em estadio eutiroideu, deverá ser sempre ponderada. Os doentes devem manter vigilância periódica, tendo presente a detecção de outras formas de agressão auto-imune extra-glandular.

BIBLIOGRAFIA

1. **Kaplan A.** P Urticaria and Angiodema. In *Allergy: Principles and Practice*. Middleton E, Reed CE et al Eds. St. Louis, CV Mosby, 4.^a Ed., 1993: 1553-80.
2. **Ernest N. Charlesworth.** Urticaria. *Immunology and Allergy clinics of North America*, November 1995; 15 (4): 641-801.
3. **Phanuphat P, Schocket AL, Arrayave CM, Kohler PF.** Skin histamine in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1980; 65:371.
4. **Armenaka M, Rosenstreich DL.** The pathophysiology of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy* 1992; 10: 257.
5. **Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW.** Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1599-1604.
6. **Fine RM.** The Fine page. Autoimmune basis for chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol*, 1994; 33: 164.
7. **Pace JL, Garrets M.** Urticaria and hyperthyroidism. *Br J Dermatol*; 1975: 93-97.
8. **Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J.** Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*, 1983; 119:636.
9. **Leznoff A, Sussman GL.** Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 1989; 84:86.
10. **Rumbyrt JS, Katz JL, Schocket AL.** Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 96(6): 901-905.
11. **Kaplan AP.** Acute and chronic urticarias. *Insights in Allergy*, 1989; 4.
12. **Brunnet C, Bedard PM, Herbert J.** Analysis of compound 48/80 - induced skin histamine release and leukotriene production in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1988; 82: 398.
13. **Natbony SE, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP.** Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1986; 71: 177.
14. **Gruber BL, Barza ML.** Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*, 1988; 90: 213-217.
15. **Altud P, Blandon R.** Case report: The spectrum of autoimmune thyroid disease with urticaria. *Am J Med Sci*, 1993; 306: 379-380.
16. **Collet E, Petit JM, Lacroix M, Bensa AF, Morgan C, Lambert D.** Urticaire chronique et pathologie thyroïdienne auto-immune. *Dermatol Venereol*, 1993; 122: 413-416.
17. **Doniach D, Bottazzo GF, Russel RC.** Goitrous autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol Metab*, 1979; 8: 63-80.
18. **Weetman AP.** Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. *Clinical Endocrinology*, 1992; 86: 307-323.

Sibilância recorrente na infância. Estudo prospectivo

MÁRIO MORAIS DE ALMEIDA*, ÂNGELA GASPAR**, GRAÇA PIRES*, SARA PRATES**, RITA CÂMARA***, JOAQUIM ABREU NOGUEIRA****, JOSÉ EDUARDO ROSADO PINTO*****

RESUMO

Efectuou-se um estudo prospectivo com 3 anos de duração, com o objectivo de relacionar a evolução clínica da sibilância recorrente nos primeiros anos de vida, com eventuais factores de prognóstico associados com a persistência da sintomatologia. Em 1993, incluiu-se uma população de 308 crianças asmáticas com idade ≤ 6 anos (questionário, testes cutâneos por *prick* e doseamento sérico de IgE total). Em 1996 foi efectuada reavaliação clínica a 287 e repetidos os testes cutâneos em 120 das crianças em que estes tinham sido inicialmente negativos. Encontrou-se uma elevada prevalência de atopia (48%): 32% nas crianças com < 3 anos e 57% nas crianças com ≥ 3 anos. Verificou-se a existência de relação entre a presença de sensibilização alérgica e a persistência de sintomatologia ($p < 0.0001$); as crianças atópicas permaneciam na quase totalidade (97%) sintomáticas na reavaliação, *versus* menos de 40% das não atópicas. Encontrou-se ainda relação entre a manutenção de sintomas e a presença de antecedentes pessoais de rinite e/ou eczema ($p < 0.0001$), o início das queixas após os 3 anos de idade ($p = 0.0009$) e a existência de níveis elevados de IgE total ($p < 0.0001$). Encontrou-se também relação com o desenvolvimento de sensibilização alérgica ($p < 0.0001$); 58% das crianças não atópicas que mantinham sintomatologia, desenvolveram sensibilização em 1996. A manutenção da sintomatologia não se relacionou com a existência de antecedentes familiares de alergia ou de asma. Concluindo, foram identificados como factores de mau prognóstico: a existência de antecedentes pessoais de patologia alérgica, o início dos sintomas na segunda infância, a

presença de sensibilização alérgica, particularmente aos ácaros do pó doméstico e os níveis elevados de IgE total. A idade não deve ser considerada como um factor de limitação à realização dos testes cutâneos por *prick*, com valor diagnóstico e prognóstico da asma brônquica nos primeiros anos de vida. Num número significativo de crianças, os sintomas clínicos podem preceder a sensibilização alérgica.

PALAVRAS - CHAVE: Asma brônquica, atopia, criança, factores de risco, prognóstico, prevenção primária.

ABSTRACT

CHILDHOOD RECURRENT WHEEZING. PROSPECTIVE STUDY

We performed a 3 years prospective study, in order to correlate clinical outcome of recurrent wheezing in the first years of life, with prognostic factors related to the persistence of symptoms. In 1993, a group of 308 children with bronchial asthma aged ≤ 6 years was enrolled (questionnaire, skin prick tests and serum total IgE levels). In 1996, 287 patients were clinically reevaluated and it was performed skin prick tests to 120 of those who had previously shown negative results. A high prevalence of atopy (48%) was found: 32% in children aged < 3 years and 57% in those aged ≥ 3 years. It was observed a relation between allergen sensitisation and persistence of symptoms ($p < 0.0001$); 97% of the atopic patients remained with symptoms vs less than 40% of the non atopics. It was also found a relation between persistence of symptoms and personal history of rhinitis and/or atopic dermatitis ($p < 0.0001$), beginning of symptoms ≥ 3 years ($p = 0.0009$) and raised levels of total IgE ($p < 0.0001$). A relationship between new sensitisation and clinical outcome was found ($p < 0.0001$); 58% of non atopic children with persistence of symptoms become sensitised in 1996. Persistence of symptoms was not related with family history of allergy or bronchial asthma. As conclusion, worse prognosis factors were identified: personal history of allergic disease, beginning of symptoms ≥ 3 years, allergen sensitisation, namely

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de D. Estefânia

** Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de D. Estefânia

*** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Centro Hospitalar do Funchal

**** Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia do Hospital de D. Estefânia

***** Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de D. Estefânia

house dust mites and raised levels of total IgE. Age should not be considered as a limiting factor to perform skin prick tests, with diagnostic and prognostic value for asthma in the first years of life. In a significant number of patients clinical symptoms can precede allergen sensitisation.

KEY WORDS: *Bronchial asthma, atopy, children, risk factors, prognosis, primary prevention.*

INTRODUÇÃO

A asma brônquica constitui a doença crônica mais frequente na criança, associando-se a apreciáveis taxas de morbidade e mortalidade.^{1,2,3,4,5,6} Apesar dos avanços recentes no conhecimento da fisiopatologia da doença, muito se encontra ainda por esclarecer em relação à sua epidemiologia, história natural e evolução.⁷

A importância do diagnóstico precoce de asma brônquica, é reconhecida pela generalidade dos autores, embora seja discutida a possibilidade desse diagnóstico antes dos 2 anos de idade. Diversos estudos retrospectivos têm revelado que numa percentagem significativa de asmáticos a sintomatologia tem início nos primeiros anos de vida.^{8,9,10,11,12} No entanto, apenas alguns estudos prospectivos recentes têm procurado esclarecer a relação entre a ocorrência precoce de sibilância e o diagnóstico de asma.^{13,14,15,16,17} A sibilância recorrente, entidade clínica complexa e heterogênea, prevalente nos primeiros anos de vida, terá subjacente etiopatogenias distintas, relacionadas com diferentes factores de risco e de prognóstico. Wright et al,¹⁸ encontraram uma prevalência de sibilância no primeiro ano de vida de 20%. Martinez et al,¹⁵ num estudo prospectivo incluindo 826 recém-nascidos, identificaram uma prevalência de 33.6% de sibilância nos primeiros três anos de vida. De um modo geral, a existência de sibilância nos primeiros anos de vida parece ter um bom prognóstico, encontrando-se no entanto ainda sintomáticas aos 6 anos de idade, cerca de um terço destas crianças. Estes dados permitem-nos considerar a existência de dois subgrupos, com uma mesma apresentação clínica, mas distintos quanto à sua

evolução e prognóstico. Os resultados deste estudo, realizado no Arizona, onde a exposição a ácaros é desprezível, deverão ser confirmados em regiões com diferentes condições ambientais.

Um dos problemas no seguimento e orientação tera-

pêutica das crianças sibilantes nos primeiros anos de vida será a distinção das crianças pertencentes a cada um dos subgrupos, de forma a permitir a instituição de medidas terapêuticas adequadas, prevenindo assim, por um lado, o aparecimento de sequelas pulmonares¹ e a própria morbidade da asma não controlada e, por outro lado, a instituição de medidas terapêuticas desnecessariamente agressivas no subgrupo de melhor prognóstico. O atraso frequente no reconhecimento da asma infantil, reflecte as dificuldades inerentes a este diagnóstico.

Embora a bibliografia seja escassa em estudos efectuados nos primeiros anos de evolução de sintomas respiratórios, vários factores de risco com valor prognóstico para a persistência dos mesmos têm sido considerados, nomeadamente: história familiar de doenças alérgicas^{15,19,20} e mais concretamente asma, história pessoal de rinite e/ou eczema,^{15,21,22,23,24} IgE total elevada,^{15,25} sensibilização a aeroalergenos,^{14,23,24,26} tabagismo passivo,^{15,27,28,29,30,31,32,33} nomeadamente materno, sexo masculino^{15,19,24} e aparecimento das queixas após os 2 anos de vida.^{13,16} Variando na sua relevância conforme a população considerada, realça-se a importância do conhecimento aprofundado de dados epidemiológicos nacionais.

A atopia, propensão para produzir quantidades elevadas de IgE específica em resposta à exposição alérgica, parece ser um factor de risco *major* para o desenvolvimento de asma brônquica na criança,^{1,13,14,24,26} sendo reconhecido que a detecção de sensibilização alérgica poderá apoiar o diagnóstico precoce da asma infantil. De um modo geral, existe consenso reconhecendo que os testes cutâneos por *prick* são o melhor método de diagnóstico para a detecção de IgE específica,^{34,35} existindo no entanto muita controvérsia quanto à utilidade destes testes nos primeiros anos de vida. Alguns autores questionam a sua utilização dada a hiporreactividade cutânea da criança,^{36,37} enquanto outros advogam a sua execução, utilizando no entanto critérios de positividade inferiores (valores de limiar de positividade de 1 ou 2mm de diâmetro das pápulas).^{14,23,26,38,39} Escasseiam estudos quanto ao eventual valor diagnóstico e prognóstico dos testes cutâneos na criança asmática.

Por esclarecer está a hipótese, se em crianças de risco atópico, a clínica poderá preceder a sensibilização.¹⁴

Baseados nos pressupostos anteriores, pretendeu-se com este trabalho prospectivo avaliar, numa população de crianças nos seis primeiros anos de vida, com fenótipo de asma brônquica, referenciadas a uma consulta de especialidade, a relevância dos dados clínicos (demografia, idade de início dos sintomas, antecedentes familiares de alergia e asma, antecedentes pessoais de alergia), da sensibilização alérgica e dos níveis séricos de IgE total, como marcadores de prognóstico. Adicionalmente, pretendeu-se estudar a rentabilidade

Abreviaturas usadas:

| | |
|------|----------------------------------|
| TC: | Testes cutâneos |
| CAD: | Desenho assistido por computador |
| VPP: | Valor predictivo positivo |
| VPN: | Valor predictivo negativo |
| VP: | Verdadeiros positivos |
| FP: | Falsos positivos |
| VN: | Verdadeiros negativos |
| FN: | Falsos negativos |
| M: | Masculino |
| F: | Feminino |
| DP: | Desvio padrão |
| FI: | Coefficiente fi |
| Dpt: | Dermatophagoides pteronyssinus |
| Df: | Dermatophagoides farinae |
| PLV: | Proteínas de leite de vaca |

diagnóstica dos testes cutâneos na avaliação de atopia em crianças desde os primeiros anos de vida.

MATERIAL E MÉTODOS

I. População

Foi seleccionada uma amostra de 308 crianças, observadas consecutivamente em primeiras consultas no ano de 1993, com idades compreendidas entre os 6 meses e os 6 anos e com o diagnóstico clínico de asma brônquica. Considerou-se como critério para diagnóstico de *asma brônquica*⁴⁰ a existência de pelo menos 3 episódios de dificuldade respiratória, no último ano, com resposta à terapêutica broncodilatadora e intervalos livres de sintomas entre as agudizações, para além das queixas relacionadas com esforço físico. Para cada caso clínico, outras causas, eventualmente relevantes de dificuldade respiratória, foram excluídas após investigação diagnóstica apropriada.

Todas as crianças foram avaliadas clinicamente e efectuaram testes cutâneos por *prick*. Em 211 crianças (68.5%) foram determinados os níveis séricos de IgE total.

A população estudada foi dividida em dois grupos, de acordo com a idade: 108 crianças com <3 anos (**Grupo A**) e 200 crianças com ≥3 anos (**Grupo B**).

As crianças mantiveram-se em observação com uma regularidade mínima semestral. Todas as crianças efectuaram terapêutica preventiva com anti-alérgicos orais e anti-inflamatórios tópicos, inalados, por um período inicial de 3 meses, com reavaliação posterior e manutenção da terapêutica nas crianças com persistência de sintomas respiratórios. Em 1996, três anos após o início do estudo, foi efectuada reavaliação clínica da população estudada e repetidos os testes cutâneos nas crianças em que estes tinham sido inicialmente negativos (Quadro).

Em termos clínicos, avaliou-se a manutenção da sintomatologia em 287 crianças (93.2% da amostra estudada); 21 crianças não cumpriram com o acompanhamento programado. Considerou-se como

critério para definição de *assintomático* a ausência de sintomas nos últimos seis meses em crianças não submetidas a terapêutica preventiva. Em 120 das crianças (75%) que apresentavam testes cutâneos negativos em 1993, foi efectuada a sua repetição.

II. Questionário

A todas as crianças da amostra estudada foi aplicado um questionário normalizado, adaptado a partir dos questionários da Organização Mundial de Saúde, da *American Thoracic Society* e da Comunidade Europeia, para detecção de patologia respiratória/alérgica, em crianças. Este questionário foi efectuada por um médico treinado na sua aplicação, avaliando os seguintes parâmetros:

- sintomatologia respiratória, incluindo início dos sintomas;
- história pessoal de doenças alérgicas (rinite e/ou eczema); *rinite* definida pela existência de prurido nasal/rinorreia/crises esternutatórias e/ou obstrução nasal, ocorrendo de uma forma persistente por um período mínimo de 4 semanas, excluídos processos infecciosos; *eczema* definido pela evidência clínica de dermatite atópica, de acordo com o grupo etário;²³
- história familiar de patologia alérgica (familiares directos).

III. Testes cutâneos

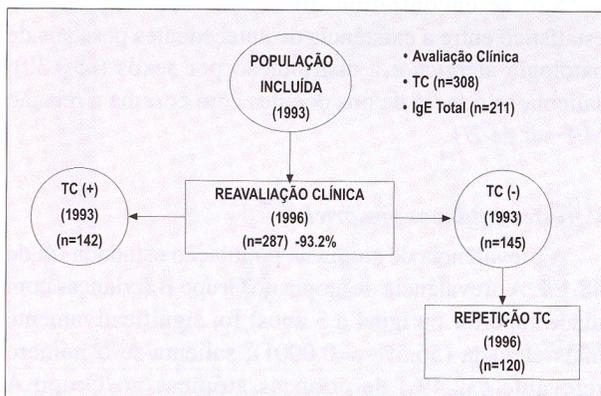
Em 1993 foram efectuados testes cutâneos por *prick* a todas as crianças da amostra estudada. Os testes cutâneos foram efectuados por uma enfermeira especializada, com supervisão médica, respeitando-se os períodos de evicção habitualmente recomendados para os medicamentos relevantes e utilizando sempre a mesma metodologia.

Os testes cutâneos foram realizados na face anterior do antebraço, respeitando uma distância mínima de 2cm entre cada extracto alergénico e utilizando lancetas metálicas de aplicação perpendicular na pele com 1mm de penetração (Prick Lancetter - Dome Hollister Stier).⁴¹ Foram utilizados os seguintes extractos alergénicos:

- aeroalergenos (Merck Allergopharma - standardização biológica): Dpt, Df, mistura de pólenes de gramíneas, mistura de pólenes de árvores, fungos, cão e gato;
- alergenos alimentares (UCB Stallergenes): proteínas de leite de vaca, ovo, peixe e trigo.

Como referência positiva foi utilizado o cloridrato de histamina a 10mg/ml⁴² e como referência negativa uma solução de fenol a 0.5%, não se encontrando qualquer positividade com esta referência. A leitura dos resultados foi efectuada aos 15 minutos, avaliando-se a área das pápulas⁴² e considerando como *cut off* de positividade

Quadro - População incluída



7mm². O método de leitura utilizado consistiu numa mesa digitalizadora gráfica conectada a um micro-computador com software CAD - método previamente validado pelo nosso grupo.⁴³

Considerou-se como critério de *atopia* a existência de pelo menos um teste cutâneo positivo.

IV. IgE Total

A determinação sérica de IgE total foi efectuada em 211 crianças (84 do Grupo A e 127 do Grupo B). Foi utilizado um método de radioimunoensaio em microplacas - AlaSTAT® (Amerlab/Diagnostic Products Corporation). Os resultados foram expressos em UI/ml.

V. Análise estatística

- **Qui-quadrado** para avaliar as frequências relativas das características estudadas, numa tabela de contingência de 2 entradas; foi efectuada correcção de Yates quando dentro da tabela de contingência uma frequência relativa fosse <5%; considerou-se significativo um $p < 0.05$; foi efectuada *coeficiente fi* quando p significativo.
- **T de Student** para amostras independentes, para avaliar a distribuição dos valores de IgE em diferentes amostras, após utilizar o teste de *Lilliefors* para verificar a normalidade da distribuição e o teste de Levene para a homogeneidade das amostras; considerou-se significativo um $p < 0.05$.
- Determinação de **valor predictivo positivo e negativo**:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 \quad VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100$$

RESULTADOS

I. Distribuição etária e por sexo

Em 1993 foram observadas 308 crianças com diagnóstico clínico de asma brônquica. Apresentavam uma média de idade (DP) de 3.7 anos (1.7 anos), com uma idade mínima de 6 meses e uma idade máxima de 83 meses. A relação sexo masculino/feminino foi de 1.5/1.

A maioria das crianças (64.9%) tinha 3 ou mais anos (Grupo B); 35.1% tinham menos de 3 anos (Grupo A) - (figura 1). Nas crianças do Grupo A observou-se uma relação M/F de 1.9/1 e nas crianças do Grupo B uma relação M/F de 1.4/1, sem diferenças estatisticamente significativas ($p=0.18$).

II. Início da sintomatologia

Relativamente à idade de início da sintomatologia respiratória, um número elevado de crianças (43.5%),

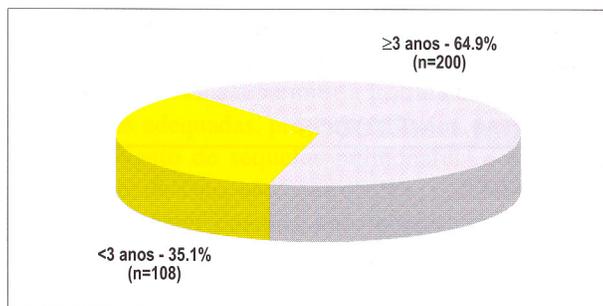


Figura 1 - Distribuição por grupos etários

iniciou os sintomas antes dos 12 meses de idade, correspondendo a uma média de 1.5 anos; 20.5% iniciaram os sintomas após os 36 meses de idade. Não se encontrou relação entre o início mais precoce da sintomatologia e a distribuição por sexos ($p=0.28$).

III. Antecedentes familiares

A maioria da população estudada (84.4%) tinha antecedentes familiares de patologia alérgica, em 51.2% dos casos em pelo menos um dos pais; salienta-se a maior percentagem de mães alérgicas relativamente aos pais alérgicos (31.9 vs 21.9%). A maioria das crianças (74.4%) apresentava antecedentes familiares de asma, em 44.1% dos casos em pelo menos um dos pais, mantendo-se a maior percentagem de mães com asma em relação aos pais asmáticos (25.8 vs 20.5%).

Não se encontrou qualquer relação entre a existência de antecedentes familiares de asma e a distribuição por sexos ($p=0.06$) ou a precocidade da sintomatologia ($p=0.31$).

IV. Antecedentes pessoais

Uma percentagem significativa das crianças (59.1%) tinha antecedentes pessoais de patologia alérgica: rinite (50.3%) e eczema (15.6%). Em 6.8% dos casos coexistiam rinite e eczema. Cinco crianças, com menos de 3 anos de idade, tinham história de alergia às proteínas de leite de vaca.

Não se encontraram diferenças com significado estatístico entre a existência de antecedentes pessoais de patologia alérgica e a distribuição por sexos ($p > 0.30$); salienta-se o facto de nos doentes com eczema a relação M/F ser de 2/1.

V. Testes cutâneos por prick

A prevalência de atopia na população estudada foi de 48.1%. A prevalência de atopia no Grupo B (crianças com idade superior ou igual a 3 anos) foi significativamente mais elevada (56.5% - $p=0.0001$); salienta-se o número relevante (32.4%) de crianças atópicas no Grupo A

(crianças com idade inferior a 3 anos) - (figura 2). Não se encontraram diferenças em relação à distribuição por sexos ($p=0.62$).

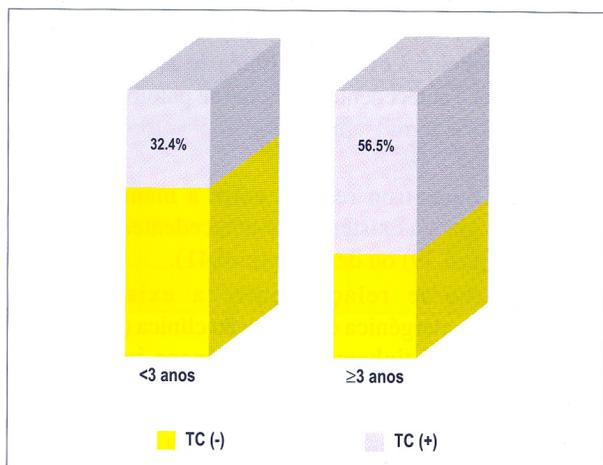


Figura 2 - Prevalência de atopia

Das 308 crianças que efectuaram testes cutâneos em 1993, 148 estavam sensibilizadas, na sua quase totalidade (>90%) aos ácaros do pó doméstico, sem diferenças em ambos os grupos etários. Os outros alérgenos encontrados foram os pólenes de gramíneas e de árvores, as faneras animais e os fungos predominantemente nas crianças do Grupo B (respectivamente 13.3%, 6.2% e 2.7%) e os alérgenos alimentares, nomeadamente as proteínas do leite de vaca nas crianças do Grupo A (14.3%), conforme documentado na figura 3. A maioria destas crianças estava monossensibilizada (82.4%), na quase totalidade aos ácaros do pó doméstico (96.8%), sem diferenças nos dois grupos etários ($p>0.30$); 2 crianças do Grupo B estavam

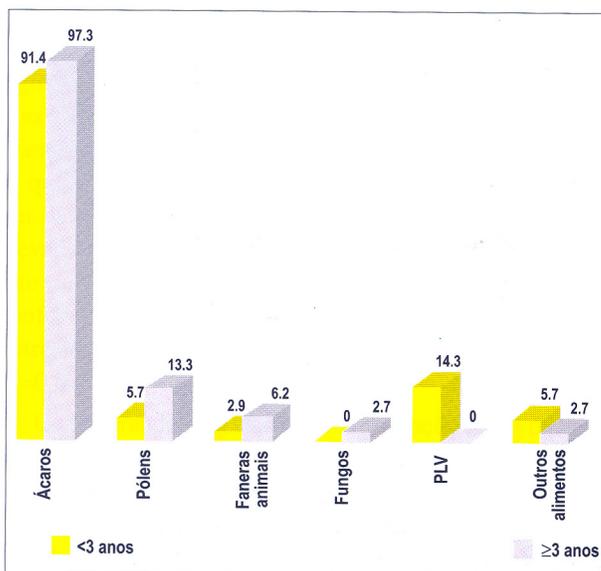


Figura 3 - Sensibilização alérgica / Distribuição por grupos etários (%)

monossensibilizadas a pólenes de gramíneas e 2 crianças do Grupo A às proteínas de leite de vaca. A distribuição das sensibilizações alérgicas por sexos não revelou diferenças ($p>0.20$), quer para aeroalérgenos, quer para alérgenos alimentares.

Encontrou-se relação entre o início mais tardio da sintomatologia respiratória (≥ 3 anos) e a presença de sensibilização alérgica ($p=0.0003$). A maioria das crianças (68.3%) com início tardio dos sintomas eram atópicas; salienta-se no entanto que 42.9% das crianças com início mais precoce, antes dos 3 anos, estavam sensibilizadas.

De igual modo, a existência de antecedentes pessoais de doenças alérgicas relacionou-se com a sensibilização alérgica ($p<0.0001$); 62.6% das crianças com rinite e/ou eczema apresentavam testes cutâneos positivos, relativamente a 27% das crianças com asma, sem outra patologia alérgica (figura 4).

A presença de sensibilização alérgica não mostrou qualquer relação com a existência de antecedentes familiares de alergia ($p=0.75$) ou de asma ($p=0.99$).

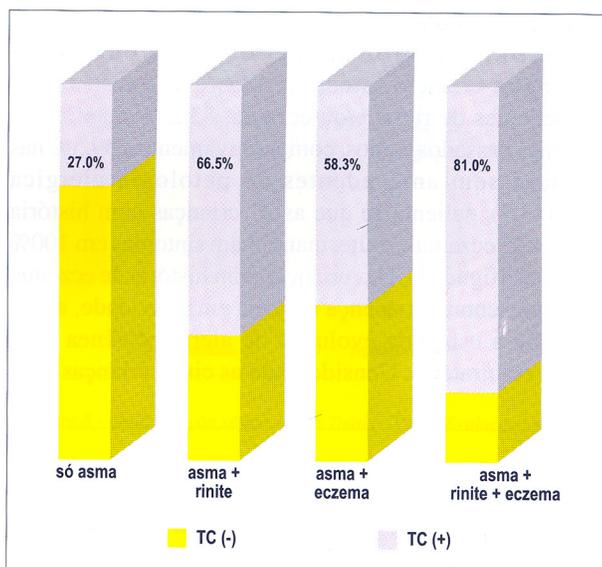


Figura 4 - Antecedentes pessoais de doenças alérgicas / Testes cutâneos por "prick"

VI. IgE total

Das crianças observadas em 1993, 211 (68.5%) efectuaram determinação sérica de IgE total. O valor médio de IgE total na população estudada foi de 287.4UI/ml, sendo o valor mínimo de 2UI/ml e o valor máximo de 2350UI/ml. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em relação à distribuição por sexos ($p=0.56$). A média de idade ($\pm DP$) das crianças que efectuaram determinação de IgE total foi 3.5 anos (± 1.7 anos).

Para as crianças do Grupo A, o valor médio de IgE total foi de 176.4UI/ml, enquanto que para o Grupo B foi de 360.8UI/ml ($p=0.03$).

Nas crianças com testes cutâneos positivos, o valor médio de IgE total foi de 445.0UI/ml, enquanto que nas crianças não atópicas foi de 139.9UI/ml ($p<0.0001$); salienta-se que a média de idade das crianças atópicas era superior à das não atópicas.

VII. Evolução clínica

Três anos depois, em 1996, efectuou-se reavaliação clínica em 287 (93.2%) das crianças inicialmente estudadas: 104 (96.3%) do Grupo A e 183 (91.5%) do Grupo B. Em ambos os grupos etários, a maioria das crianças mantinha-se sintomática: 56.7% no Grupo A e 71% no Grupo B; apresentando esta diferença significado estatístico ($p=0.014$). Não se encontrou relação entre a evolução clínica e a distribuição por sexos ($p=0.78$).

Em relação à idade de início da sintomatologia respiratória, constatou-se que mantinham sintomas 85.7% das crianças com início mais tardio das queixas (≥ 3 anos), relativamente a 60.6% das crianças com início antes dos 3 anos de vida ($p=0.0009$).

De igual modo, encontrou-se relação entre a existência de antecedentes pessoais de doenças alérgicas e a evolução clínica das crianças estudadas. Nas que apresentavam antecedentes de rinite e/ou eczema, 83.2 % mantinham sintomas passados 3 anos, comparativamente a 39.5% nas crianças sem antecedentes de patologia alérgica ($p<0.0001$); salienta-se que as 21 crianças com história anterior de eczema e rinite, mantinham sintomas em 100% dos casos (figura 5). Das crianças com história de eczema, 34% apresentavam doença cutânea em actividade, o que confirma a esperada evolução de alergia cutânea para alergia respiratória. Considerando as cinco crianças com

história de alergia às proteínas de leite de vaca, três mantinham sintomatologia respiratória, com tolerância a produtos lácteos (todas sensibilizadas concomitantemente aos ácaros do pó doméstico) e duas encontravam-se assintomáticas (monossensibilizadas às proteínas de leite de vaca).

Relativamente à evolução clínica de asma brônquica, a existência de antecedentes pessoais de patologia alérgica (rinite e/ou eczema) apresentou um valor predictivo positivo de 83.2 %.

Não se encontrou relação entre a manutenção da sintomatologia e a existência de antecedentes familiares de alergia ($p>0.49$) ou de asma ($p>0.41$).

Encontrou-se relação entre a existência de sensibilização alérgica e a evolução clínica ($p<0.0001$). As crianças que tinham testes cutâneos inicialmente positivos (1993), permaneciam na quase totalidade ($>96\%$) sintomáticas na reavaliação efectuada 3 anos mais tarde; pelo contrário, nas crianças inicialmente não sensibilizadas, menos de 40% permaneciam sintomáticas - resultados sobreponíveis em ambos os grupos etários (tabela 1 e figura 6).

Tabela 1 - Testes cutâneos por *prick* / Evolução clínica

| | | n | Sintomáticas (%) | Assintomáticas (%) | p | FI |
|---------|------|-----|------------------|--------------------|---------|------|
| Global | TC + | 142 | 96.5 | 3.5 | <0.0001 | 0.41 |
| | TC - | 145 | 35.9 | 64.1 | | |
| Grupo A | TC + | 34 | 97.1 | 2.9 | <0.0001 | 0.32 |
| | TC - | 70 | 37.1 | 62.9 | | |
| Grupo B | TC + | 108 | 96.3 | 3.7 | <0.0001 | 0.45 |
| | TC - | 75 | 34.7 | 65.3 | | |

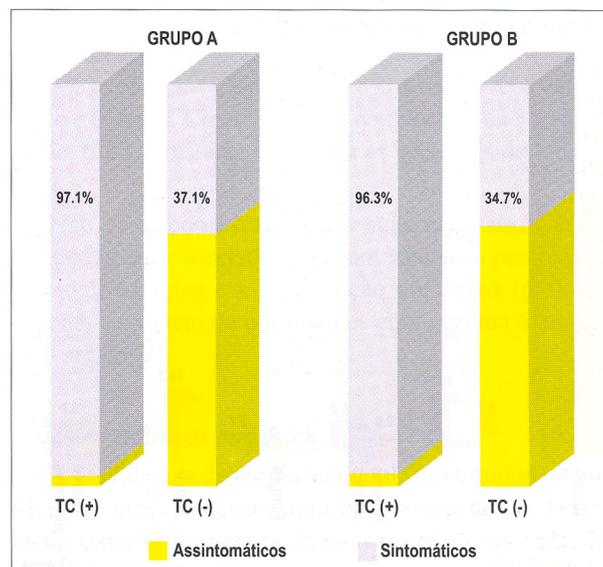
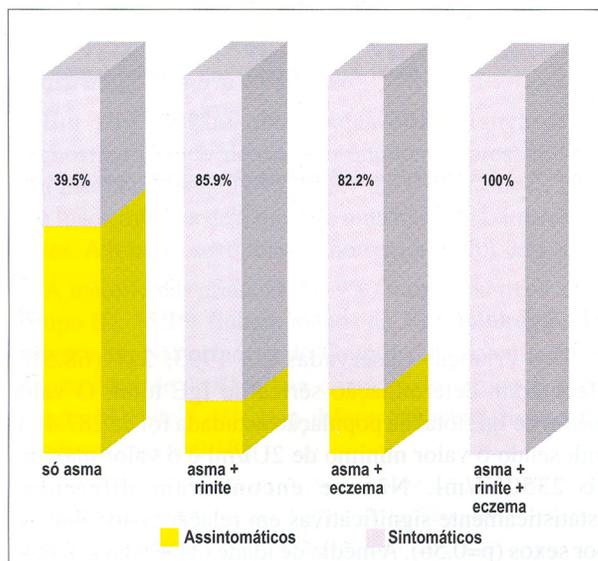


Figura 5 - Antecedentes pessoais de doenças alérgicas / Evolução clínica

Figura 6 - Testes cutâneos por "prick" / Evolução clínica

Relativamente à evolução clínica da asma brônquica, os testes cutâneos por *prick* apresentaram um valor predictivo positivo de 96.5% e negativo de 64.1% para a totalidade das crianças estudadas, sobreponível aos valores encontrados nos dois grupos etários (tabela 2).

Tabela 2 - Valor predictivo dos testes cutâneos

| | Valor predictivo positivo | Valor predictivo negativo |
|---------|---------------------------|---------------------------|
| Global | 96.5% | 64.1% |
| Grupo A | 97.1 | 62.9% |
| Grupo B | 96.3 | 63.5% |

Avaliou-se em separado a importância dos antecedentes pessoais de patologia alérgica na evolução clínica das crianças sensibilizadas e não sensibilizadas, constatando-se que mesmo nas crianças com testes cutâneos negativos se encontrou relação entre a existência de antecedentes pessoais de patologia alérgica e a evolução clínica. Nas 145 crianças com testes cutâneos negativos reavaliadas em 1996, as que apresentavam história anterior de rinite e/ou eczema mantinham sintomas em 55% dos casos, comparativamente a 22.4% nas crianças sem antecedentes de patologia alérgica ($p < 0.0001$).

Relativamente ao doseamento sérico de IgE total, verificou-se que as crianças que permaneceram sintomáticas apresentavam um valor médio de IgE total significativamente mais elevado (377.5UI/ml- $p < 0.0001$), relativamente às crianças que se apresentavam assintomáticas há pelo menos seis meses (102.8UI/ml). A média de idade das crianças que mantinham sintomas foi ligeiramente superior ($p = 0.045$).

Como se constatou, o valor médio de IgE total diferiu significativamente entre as crianças sensibilizadas e não sensibilizadas. Analisando a evolução clínica das crianças inicialmente não sensibilizadas (1993), verificou-se que as que mantinham sintomatologia (1996) apresentavam um valor médio de IgE total significativamente mais elevado (211.8UI/ml- $p = 0.018$) comparativamente às que se apresentavam assintomáticas (77.8UI/ml), conforme documentado na figura 7. A média de idade entre estes dois grupos de crianças foi sobreponível ($p = 0.87$).

Considerando intervalos de concentração sérica de IgE total, relacionando-os com a evolução clínica, verificou-se que nas crianças com concentrações de IgE total ≥ 50 UI/ml a probabilidade da clínica persistir foi superior a 72%, contra valores inferiores a 34% nas crianças com concentrações de IgE total < 50 UI/ml (figura 8).

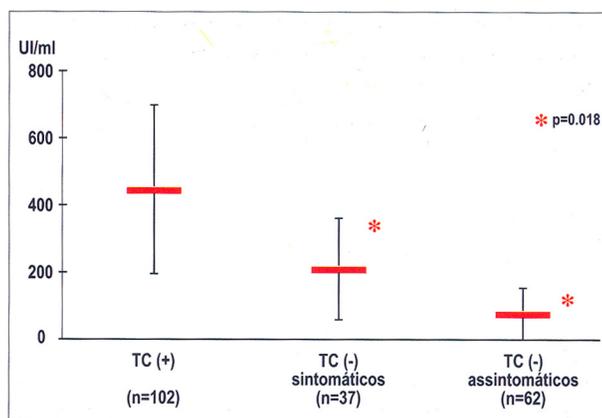


Figura 7 - IgE Total / Evolução clínica nas crianças com testes cutâneos negativos

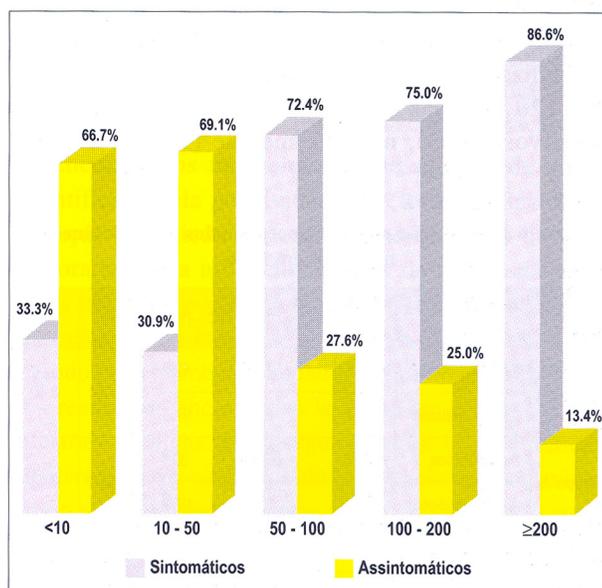


Figura 8 - Concentração sérica de IgE Total (UI/ml) / Evolução clínica

VIII. Repetição dos testes cutâneos negativos

Em 1996 foi efectuada repetição dos testes cutâneos em 120 (75%) das crianças com testes cutâneos negativos em 1993: 50% (n=60) destas crianças pertenciam ao Grupo A e 50% (n=60) ao Grupo B.

Desenvolveram sensibilização alérgica 28 (23.3%) das crianças reavaliadas. Os ácaros do pó doméstico foram os alérgenos predominantes (82.1%). As outras sensibilizações alérgicas foram os pólenes de gramíneas e de árvores (39.3%) e as faneras animais (3.6%).

Das crianças sensibilizadas 23 estavam monossensibilizadas, na sua grande maioria aos ácaros do pó doméstico (78.3%); quatro estavam monossensibilizadas a pólenes de gramíneas e de árvores e uma ao gato. As cinco crianças polissensibilizadas estavam na sua totalidade sensibilizadas aos ácaros do pó doméstico.

A distribuição de sensibilizações alérgicas foi homogênea para os dois grupos etários (A e B) e entre sexos.

Encontrou-se relação entre o desenvolvimento de sensibilização alérgica (1996) e a existência de antecedentes pessoais de doenças alérgicas: 64.3% das crianças que desenvolveram sensibilização tinham história anterior de rinite e/ou eczema, comparativamente a 35.7% sem antecedentes de patologia alérgica (p=0.004).

As crianças que desenvolveram sensibilização alérgica apresentavam um valor médio de IgE total significativamente mais elevado (191.2UI/ml-p=0.018), comparativamente às crianças que mantiveram os testes cutâneos negativos (84.8UI/ml); estas crianças apresentavam uma média de idade semelhante entre si (p=0.59).

Encontrou-se relação entre o aparecimento de sensibilização alérgica e a evolução clínica (p<0.0001). Das 120 crianças com testes cutâneos inicialmente negativos (1993), mais de metade (57.8%) das que

mantinham sintomatologia desenvolveram sensibilização (1996); as que estavam assintomáticas há pelo menos seis meses permaneceram na sua quase totalidade (>97%) com testes cutâneos negativos; os resultados foram semelhantes em ambos os grupos etários (tabela 3 e figura 9).

Não se encontrou relação entre o aparecimento de sensibilização alérgica e a distribuição por sexos (p=0.36), a idade de início da sintomatologia respiratória (p=0.74) ou os antecedentes familiares de alergia (p=0.76) e de asma (p=0.70).

DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo com a duração de três anos, versando a evolução das queixas de sibilância recorrente/ asma brônquica nos seis primeiros anos de vida, foram identificados como factores de mau prognóstico, relacionados com a persistência de sintomatologia respiratória, a existência de antecedentes pessoais de doenças alérgicas (rinite e/ou eczema), o início dos sintomas na segunda infância, a comprovação de sensibilização alérgica, particularmente aos ácaros do pó doméstico e os níveis elevados de IgE total. A distribuição por sexo e a história familiar de alergia ou de asma não foram identificadas como factores de risco para a manutenção dos sintomas.

Encontram-se na literatura diversos estudos, que procuraram identificar factores de risco para o aparecimento de sintomas respiratórios nos primeiros anos de vida, estudando populações seleccionadas logo após o nascimento ou após o primeiro episódio de sibilância.^{13,15,23,26,44} Factores como a história familiar de atopia, o sexo, a idade de aparecimento de sintomas, a exposição/sensibilização alérgica, a exposição tabágica, incluindo aquela ocorrida durante a gestação, o padrão alimentar no primeiro ano de vida e a função pulmonar anterior ao início das queixas, têm sido responsabilizados pelo aparecimento de sibilância persistente nos primeiros anos de vida. Não estava no entanto disponível informação referente à importância destes atributos na persistência das queixas em crianças referenciadas a uma consulta de especialidade, com uma clínica e gravidade semelhantes, referindo múltiplos episódios anteriores de dificuldade respiratória, com resposta, pelo menos parcial à terapêutica broncodilatadora. A selecção da amostra numa consulta de especialidade, se bem que possa estar associada a alguns factores de enviesamento, será uma condicionante de homogeneidade relativamente à gravidade.

Em múltiplos estudos retrospectivos, identificou-se um início precoce das queixas, isto é antes dos 3 anos de idade, na grande maioria das crianças asmáticas que se mantinham sintomáticas. Apenas estudos prospectivos

Tabela 3 - Evolução clínica / Repetição dos testes cutâneos negativos em 1996

| | | n | TC + (%) | TC - (%) | p | FI |
|---------|----------------|----|----------|----------|---------|------|
| Global | Sintomáticos | 45 | 57.8 | 42.2 | <0.0001 | 0.40 |
| | Assintomáticos | 75 | 2.7 | 97.3 | | |
| Grupo A | Sintomáticos | 23 | 60.9 | 39.1 | <0.0001 | 0.43 |
| | Assintomáticos | 37 | 2.7 | 97.3 | | |
| Grupo B | Sintomáticos | 22 | 54.5 | 45.5 | <0.0001 | 0.37 |
| | Assintomáticos | 38 | 2.6 | 97.4 | | |

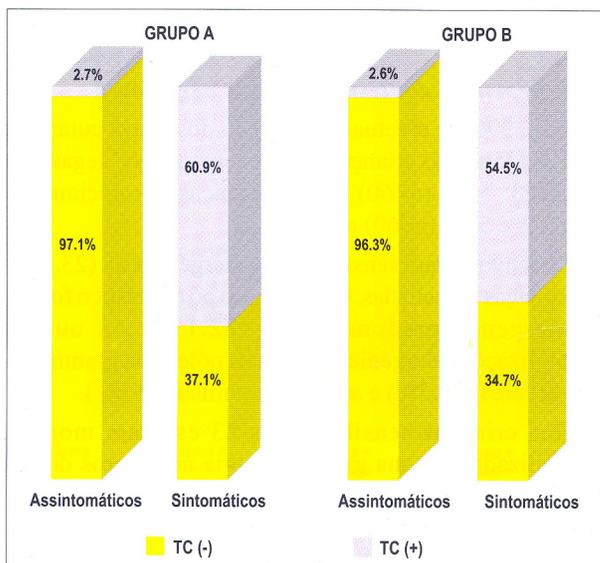


Figura 9 - Evolução clínica / Repetição dos testes cutâneos negativos em 1996

recentes,^{13,15,16} incluindo crianças desde o período neonatal, permitiram esclarecer a relação entre a precocidade do início e a persistência das queixas, considerando-se que quanto mais precoce o início da sintomatologia, melhor o prognóstico, o que leva a questionar a importância das infecções virais como factor predisponente das doenças atópicas.

No nosso estudo o início mais tardio dos sintomas, após os 3 anos de idade, relacionou-se com uma pior evolução clínica, independentemente do sexo e da história familiar de doenças alérgicas.

Um número significativo dos quadros de sibilância ocorridos nos dois primeiros anos de vida, estará relacionado com um menor calibre das vias aéreas, tendo na sua etiologia agentes infecciosos virais, cuja resposta imunitária poderá ter um efeito protector relativamente ao desenvolvimento de atopia.^{45,46,47,48} Estudos comparando populações da Europa Ocidental com populações da Europa de Leste, parecem apoiar estes dados,^{49,50} embora outros factores ligados ao estilo de vida de cada sociedade, possam estar também implicados. Nos indivíduos que mantêm sintomas na adolescência e na idade adulta, a sua precocidade de início, relaciona-se no entanto com maior gravidade da doença.^{8,44,51}

A prevalência de asma e de atopia é significativamente superior nos indivíduos do sexo masculino (risco relativo aproximado de 2), parecendo relacionar-se com um menor calibre das vias aéreas na infância (traduzido na relação calibre brônquico/volume pulmonar), que se vai progressivamente atenuando até à adolescência.^{19,52}

Neste estudo encontrou-se um predomínio de crianças do sexo masculino que foi mais evidente no grupo de crianças com idade inferior a 3 anos, o que está de acordo com os dados referidos. Quando se analisou a idade de início da sintomatologia, não se encontrou no grupo com início mais precoce dos sintomas um predomínio do sexo masculino superior ao da globalidade da população. O facto de se tratar de uma amostra seleccionada numa consulta de especialidade e, conseqüentemente com maior gravidade clínica, poderá explicar estes resultados.

No nosso estudo, um número significativo das crianças tinha já referido clínica de outras doenças alérgicas (rinite e/ou eczema), sendo este um factor intimamente relacionado com a persistência das queixas brônquicas. A associação de sintomas das vias aéreas superiores e cutâneos, observada em 21 crianças, relacionou-se na sua totalidade com a persistência das queixas. Resultados contraditórios têm sido encontrados por diferentes autores;^{13,15,21,22,23,24,53} em alguns estudos tem sido identificado o diagnóstico prévio de eczema como factor de mau prognóstico embora associado à existência de

sensibilização a alimentos, o que não se verificou no nosso estudo.

Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado um aumento de prevalência das doenças alérgicas das vias respiratórias, especialmente em países ocidentais, sugerindo-se uma relação causa-efeito entre exposição a alérgenos do interior dos edifícios, sensibilização e asma. A exposição e sensibilização a aeroalérgenos é considerada como factor de risco *major* para o aparecimento de asma brônquica, podendo a sensibilização primária ocorrer a partir das 22 semanas de gestação, como foi demonstrado por Warner,⁵⁴ precedendo de modo significativo o início das queixas.

Os nossos resultados não permitiram confirmar a totalidade deste pressuposto, pois em 9% das crianças observou-se uma sequência inversa, em que a clínica precedeu claramente a identificação de sensibilização alérgica, apesar de ter sido utilizado o método de diagnóstico mais sensível para a sua caracterização.

Encontrámos uma elevada prevalência de atopia (identificada pela positividade dos testes cutâneos) em crianças asmáticas nos seis primeiros anos de vida, embora se tenha utilizado critérios de positividade dos testes cutâneos por *prick* superiores aos recomendados para este grupo etário.^{14,23,26,38,39} Ao termos usado um método correctamente validado, exclui-se a possibilidade dos resultados encontrados se poderem relacionar com questões técnicas. Os alérgenos mais frequentemente positivos foram os ácaros do pó doméstico, mesmo no grupo etário de idade inferior, tendo-se encontrado outras sensibilizações, nomeadamente às proteínas de leite de vaca, mas quase sempre associadas com testes cutâneos positivos para os ácaros. Estes resultados estão em desacordo com alguns estudos que mostraram não haver associação entre asma e sensibilização a aeroalérgenos nos primeiros anos de vida e que salientam a importância dos alérgenos alimentares.^{37,55}

A elevada agressividade dos ácaros do pó doméstico como agentes sensibilizantes tem sido realçada por vários autores. Sporik et al⁵⁶ confirmaram através dos resultados de um estudo prospectivo, que a sensibilização a ácaros é um risco *major* para o aparecimento de asma, sugerindo que a exposição precoce a elevadas concentrações antigénicas, estaria relacionada com um início mais precoce da sintomatologia; Kuehr et al,²⁴ em estudo longitudinal mais recente, referiram ainda que na maioria dos novos casos de doença, a sensibilização alérgica antecedeu a clínica. O risco de sensibilização relaciona-se com a exposição a níveis superiores a 2 microgramas de antigénio de Der pl por grama de pó,^{56,57} valor que deverá ser considerado como referência na instituição de

medidas de prevenção primária, embora estes valores sejam actualmente discutidos.⁵⁸

No nosso estudo, a existência de um elevado valor predictivo positivo dos testes cutâneos relativamente à evolução clínica da asma brônquica, mesmo abaixo dos 3 anos de idade (sobreponível ao encontrado no grupo de idade superior), sugere que a sensibilização a aeroalergenos é um factor que favorece a manutenção da sintomatologia, embora muitas agudizações possam ser desencadeadas por infecções virais, tal como é defendido por Silverman et al.¹⁴ A sibilância recorrente nos primeiros anos de vida teria um melhor prognóstico se não associada a sensibilização alérgica.^{13,14,15,26}

Atendendo a que a maioria das crianças estudadas se sensibilizou a ácaros do pó doméstico, estará por definir a relevância das medidas de controlo ambiental na prevenção da sensibilização, associada a um prognóstico mais desfavorável. Poucos estudos têm considerado a prevenção primária de sensibilização a ácaros em crianças de elevado risco atópico, embora tenham revelado resultados promissores.^{59,60,61,62}

O baixo valor predictivo negativo encontrado poderá estar relacionado com a existência nesta população de um grupo de asmáticos em que a sensibilização alérgica se fez mais tardiamente, bem como com alguns casos de asma brônquica não atópica. Como proposto por Burrows et al⁶³ o diagnóstico de asma estaria geralmente associado a reacções IgE mediadas, confirmada pela análise dos resultados dos testes cutâneos por *prick*. Burrows estudou uma população (n=2657) com idades compreendidas entre os 6 anos e a idade adulta; os nossos resultados parecem confirmar a mesma tendência mesmo em idades mais precoces, isto é, abaixo dos 6 anos.

Estes dados sugerem que a idade não deverá ser um factor limitante à execução de testes cutâneos por *prick* na criança, devendo pelo contrário ser considerados como rotina na investigação de atopia neste grupo etário, tendo em conta o referido anteriormente quanto aos critérios de positividade. A demonstração de sensibilização deverá ser mais um elemento a favor do diagnóstico de asma.^{23,26}

A realização dos testes cutâneos por *prick*, baseados num método adequadamente normalizado, deve ser encarada como um meio auxiliar de diagnóstico desde o lactente, devendo constituir a abordagem inicial de despiste de sensibilização alérgica em centros diferenciados, com experiência na sua aplicação e interpretação. De fácil execução, pouco invasivos, de elevada segurança e de baixo custo, são no entanto influenciados por uma série de variáveis que determinam o resultado final do exame, tendo implicações óbvias na conduta perante o doente alérgico.^{64,65}

Os níveis de IgE no cordão umbilical foram propostos e utilizados como factor predictivo da ocorrência de doença alérgica, revelando-se no entanto um método pouco sensível apesar de muito específico, não permitindo também prever o tipo de doença alérgica.⁵⁸

Burrows,⁶³ estudando uma população de adultos, demonstrou pela primeira vez uma íntima relação entre o diagnóstico de asma e as concentrações séricas de IgE total, independentemente do sexo, do grupo etário e do estatuto atópico (quantificado pelo resultado dos testes cutâneos). Posteriormente, o mesmo autor obteve resultados semelhantes em idades pediátricas.²⁵ O nosso grupo, demonstrou a mesma tendência numa população de indivíduos de raça negra, onde se encontraram prevalências significativas de asma brônquica associadas a muito baixas prevalências de atopia.⁶⁶

No nosso estudo, tal como havia sido referido por Martinez et al,¹⁵ demonstrou-se a relação entre os níveis mais elevados de IgE total e a persistência dos sintomas, incluindo nas crianças sem sensibilização alérgica. Concentrações séricas de IgE total ≥ 50 UI/ml relacionaram-se com um prognóstico mais desfavorável, mesmo nas crianças com testes cutâneos negativos. Estes resultados sugerem uma forma diversa de transmissão genética em que a síntese de IgE total terá um determinismo essencialmente genético, enquanto que a síntese de IgE específica será fundamentalmente influenciada pela exposição ambiental.⁶⁷

Os estudos de prevalência de asma brônquica em familiares em primeiro grau de asmáticos previamente identificados (atópicos e não atópicos), têm revelado uma concentração familiar de casos, superior à esperada para a população em estudo.⁶⁸ Segundo Kjellmann,²⁰ os descendentes de pais atópicos terão a maior probabilidade de doença (80%), se os progenitores partilharem a mesma doença alérgica, contra apenas 20% se estes tiverem diferentes patologias. O risco de atopia será superior nos filhos de mães alérgicas, nomeadamente asmáticas comparativamente aos pais alérgicos;^{19,69} uma forma particular, assimétrica, de partilha de alelos provenientes dos pais, explicará este dado epidemiológico. Estima-se no entanto que cerca de 25% das crianças alérgicas não têm antecedentes familiares.⁶⁸

No nosso estudo, apenas cerca de 16% e 26% das crianças não referiam, respectivamente, antecedentes familiares de alergia e de asma, sendo a mãe mais frequentemente alérgica e com história de asma brônquica. No entanto, a existência de antecedentes familiares de alergia não influenciou a probabilidade de aparecimento de novas sensibilizações durante o período de seguimento, bem como a evolução clínica.

Em Portugal não existem muitos dados disponíveis sobre os factores relacionados com a evolução clínica das crianças asmáticas. Lopes dos Santos et al,⁷⁰ estudando uma população pediátrica da área do grande Porto, verificaram que a maioria das crianças com início mais precoce da sintomatologia melhorava antes da idade escolar, enquanto que os sintomas de início mais tardio eram mais persistentes. Também a existência de sensibilização a aeroalergenos se relacionava com a manutenção dos sintomas.

A asma brônquica e outras doenças alérgicas, resultarão da interacção entre genética e ambiente. A identificação de crianças de alto risco atópico, nomeadamente por estudo genético, permitirá a instituição de medidas de prevenção primária; o melhor conhecimento da sibilância recorrente nos primeiros anos de vida e seus factores de prognóstico, incluindo a identificação de crianças sintomáticas, não sensibilizadas, irá possibilitar a adequação de medidas de prevenção secundária e terciária. Após o diagnóstico, a resposta à terapêutica preventiva (três a seis meses) fornecerá importantes informações adicionais. A reavaliação clínica após interrupção da medicação permitirá um estadiamento conclusivo da doença.

Os resultados deste trabalho, permitiram uma melhor caracterização desta população, possibilitando a identificação de dois grupos de crianças sibilantes (sibilância transitória limitada aos primeiros anos de vida e sibilância persistente), com evolução clínica distinta, relacionada com a existência e influência de diferentes factores de risco, com implicações na prática clínica.

Agradecemos às crianças que têm vindo a participar neste estudo e aos seus pais, sem o empenhamento dos quais não teria sido possível a concretização do mesmo.

BIBLIOGRAFIA

1. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention.** NHLBI/WHO Workshop Report. *National Institutes of Health, Publication Number 95-3659*;1995:1-176.
2. **Morgan WJ, Martinez FD.** Risk factors for developing wheezing and asthma in children. *Pediatr Clin North Am.* 1992;39(6):1185-203.
3. **Walker CL, Greenberger PA, Patterson R.** Potentially fatal asthma. *Ann Allergy.* 1990;64:487-93.
4. **Lanier B.** Who is dying of asthma and why? *J Pediatr.* 1989;115(5):838-40.
5. **Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST.** Prevalence of respiratory symptoms among 7 and 11 year old schoolchildren and association with asthma. *Arch Dis Child.* 1989;64:1118-25.
6. **Anderson HR, Butland BR, Strachan DP.** Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *Br Med J.* 1994;308:1600-4.
7. **Asher MI, Keil U, Anderson HR et al.** Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8:483-91.
8. **Kokkonen J, Linna O.** The state of childhood asthma in young adulthood. *Eur Respir J.* 1993;6:657-61.
9. **Burrows B, Knudson R, Lebowitz M.** The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115:751-5.
10. **Kelly WJ, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A.** Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:26-30.
11. **Gerritsen J, Koïter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K.** Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1325-30.
12. **Martin AJ, Landau LI, Phelan PD.** Asthma from childhood at age 21: the patient and his (or her) disease. *Br Med J.* 1982;284:380-2.
13. **Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ.** The natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Child.* 1991;66:1050-3.
14. **Wilson NM, Phagoo SB, Silverman M.** Atopy, bronchial responsiveness, and symptoms in wheezy 3 year olds. *Arch Dis Child.* 1992;67:491-5.
15. **Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ.** Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med.* 1995;332:133-8.
16. **Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B.** Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:48-54.
17. **Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ et al.** Peak flow variability, methacoline responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax.* 1997;52:946-52.
18. **Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ.** The Tucson children's respiratory study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1989;129:1232-46.
19. **Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA.** Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyperresponsiveness, and asthma. *Arch Dis Child.* 1996;75:392-8.
20. **Kjellman N-IM.** Atopic disease in seven-year-old children. *Acta Paediatr Scand.* 1977;66:465-71.
21. **Åberg N, Engström I.** Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79:206-11.
22. **Musgrove K, Morgan J.** Infantile eczema. A long-term follow-up study. *Br J Dermatol.* 1976;95:365-72.
23. **Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A.** Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85:790-5.
24. **Kuehr J, Frischer T, Meinert R et al.** Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:655-62.
25. **Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD.** Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med.* 1991;325:1067-71.
26. **Delacourt C, Labbé D, Vassault A, Brunet-Langot D, de Blic J, Scheinmann P.** Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy.* 1994;49:843-7.
27. **Sherrill DL, Martinez FD, Lebowitz MD et al.** Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1136-41.

28. **McConnochie KM, Roghman KJ.** Wheezing at 8 and 13 years: changing importance of bronchiolitis and passive smoking. *Pediatr Pulmonol.* 1989;6:138-46.
29. **Murray AB, Morrison BJ.** The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91:102-10.
30. **Evans D, Levison MJ, Feldman CH et al.** The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:567-72.
31. **Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN et al.** Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med.* 1993;328:1665-9.
32. **Murray AB, Morrison BJ.** The effect of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77:575-81.
33. **Murray AB, Morrison BJ.** Passive smoking by asthmatics: its greater effect on boys than on girls and on older than on younger children. *Pediatrics.* 1989;84:451-9.
34. **Berstein IL.** The proceedings of the task force on guidelines for standardising old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:487-526.
35. **Dreborg S, Backman A, Basomba A et al.** Skin tests used in type I allergy skin testing. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 1989;44(10):1-46.
36. **Chippes BE, Talamo RC, Mellitis ED, Valentine MD.** Immediate (IgE-mediated) skin testing in the diagnosis of allergic disease. *Ann Allergy.* 1978;41:211-5.
37. **Van Asperen PP, Kemp AS, Melis CM.** A prospective study of the clinical manifestations of atopic disease in infancy. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73:80-5.
38. **Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB.** Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:646-1.
39. **Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J.** Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80:711-6.
40. **Reisman JJ, Canny GJ, Levison H.** Wheezing in Infants and Young Children. In: **Tinkelman DG, Naspitz CK, eds.** Childhood Asthma. *Pathophysiology and Treatment.* 1993;9:255-82.
41. **Morrow-Brown H.** Standardisation de la méthode du *Prick* à l'aide d'une aiguille de précision. *Rev Franç Allerg.* 1980;20:185-7.
42. **Dreborg S, Basomba A, Belin L et al.** Biological equilibration of allergen preparations: methodological aspects and reproducibility. *Clin Allergy.* 1987;17(6):537-50.
43. **Abreu Nogueira JM, Morais de Almeida M, Rosado Pinto JE.** Skin prick tests (SPT)- Assessment of wheal areas by digital processing technics. *Schweiz Med Wsch.* 1991;121:11.
44. **Croner S, Kjellman N-IM.** Natural history of bronchial asthma in childhood: a prospective study from birth to 14 years of age. *Allergy.* 1992;47:150-7.
45. **Martinez FD.** Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax.* 1994;49:1189-91.
46. **von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH.** Skin test reactivity and number of siblings. *Br Med J.* 1994;308:692-5.
47. **Landau LI.** Respiratory infections and wheezing in children. *Curr Opin Pediatr.* 1996;8:3-5.
48. **Holt PG, Sly SD, Björkstén B.** Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8:53-8.
49. **von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH.** Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:358-64.
50. **Bråbäck L, Breborowicz A, Julge K et al.** Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitization in the Baltic area. *Arch Dis Child.* 1995; 72: 487-93.
51. **Roorda RJ, Gerritsen J, Van Aalderen WM et al.** Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 1490-5.
52. **Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM.** Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med.* 1988;319:1112-7.
53. **Salob SP, Lavery A, Atherton DJ.** Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1993; 91:13-6.
54. **Warner JA, Jones AC, Miles EA, Colwell BM, Warner JO.** Maternofetal interaction and allergy. *Allergy.* 1996;51:447-51.
55. **Zeiger RS.** Atopy in infancy and early childhood: Natural history and role of skin testing. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:633-9.
56. **Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ.** Exposure to house-dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med.* 1990;323:502-7.
57. **Kuehr J, Frischer T, Meinert R et al.** Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:44-52.
58. **Warner JA.** Allergen exposure and infant immune responses during gestation and the first year of life. Proceedings of the 21st Collegium Internationale Allergologicum. *Salzburg;* 1996:6-11.
59. **Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH.** Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy.* 1996;51:89-93.
60. **Wickman M.** Prevention and nonpharmacologic treatment of mite allergy. *Allergy.* 1997;52:369-73.
61. **Hide DW.** Strategies for the prevention of atopic asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996;7(9):117-22.
62. **Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW.** Effect of allergen avoidance on development of disorders in infancy. *Lancet.* 1992;339:1493-7.
63. **Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG.** Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 1989;320:271-7.
64. **Dreborg S, Frew A.** Allergen Standardization and skin tests. Position Paper Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 1993;14:48-82.
65. **Poulsen LK, Liisberg C, Bindslev-Jensen C, Malling HJ.** Precise area determination of skin prick tests: validation of a scanning device and software for a personal computer. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:61-8.
66. **Leiria Pinto P, Morais de Almeida M, Abreu Nogueira J, Rosado Pinto JE.** Predictive value of total IgE in a non caucasian population - Cape Verde (Africa). Proceedings of the Joint Meeting European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology and European Respiratory Society Paediatric Assembly. *Odense;*1996:22.

67. **Hanson B, McGue M, Roitman-Johnson B, Segal NL, Bouchard TJ, Blumenthal MN.** Atopic disease and immunoglobulin E in twins reared apart and together. *Am J Hum Genet.* 1991;48:873-9.
68. **Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E.** Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child.* 1992;67:1018-22.
69. **Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR.** Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother

confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:176-81.

70. **Lopes dos Santos JM.** Aspectos epidemiológicos da asma pediátrica numa comunidade Portuguesa - Algumas reflexões. In: **Rosado Pinto J, ed.** A criança asmática. *Lisboa;*1993:25-37.

Contacto: Mário Morais de Almeida,
Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia,
Rua Jacinta Marto, 1150 Lisboa, Telefone: 1 3126653 / Telefax: 1 3126654.

Espondilite anquilosante. Formas sistémicas e associação a antigenes HLA-Classe I*

ANA TODO-BOM(1), J. ANTUNES(2), A. MARTINHO(3), B. PAIVA(4), L. TEIXEIRA(5), F. BOTELHO(6), A. RABAÇA(7), R. PROENÇA(8), J. VERÍSSIMO(8), P. SANTOS(3), H. BREDA(9), L. CARDOSO OLIVEIRA(10), C. CHEIRIA(11)

RESUMO

A Espondilite Anquilosante(EA) é uma doença crónica sistémica com envolvimento articular importante e que, frequentemente, se manifesta igualmente por lesões pulmonares e oculares. O pulmão na espondilite anquilosante apresenta predominantemente lesão fibrobolhosa dos lobos pulmonares superiores. A percentagem com que estas alterações ocorrem varia de 5 a 30% conforme as séries e decorre do quadro inflamatório crónico e difuso que então se instala. Pode evoluir para fibrose instituída, eventualmente agravada por infecção secundária por fungos e/ou por bactérias. A uveíte ocorre em 20 a 40% dos doentes. Podem surgir outras complicações oculares.

É reconhecida a base imunológica desta doença e a sua forte associação ao fenótipo HLA-B27 desempenhando estas moléculas um papel preponderante na apresentação do peptídeo artrogénico à célula T. A variabilidade estrutural dos alelos HLA-B27, permitirá induzir diferenças na capacidade de apresentação desse(s) peptídeo(s).

Assim elegeram-se como objectivo proceder à correcta caracterização clínica do doente com Espondilite Anquilosante em Portugal e determinar os Ag de MHC classe I com subtipos HLA B27 que possam estar

envolvidos na patogénese da doença na população estudada. Analisar e correlacionar a prevalência de manifestações extra articulares e outros indicadores de inflamação na doença.

Um grupo de 29 doentes com Espondilite Anquilosante foi submetido a observação clínica detalhada e exames complementares adequados. A Telerradiografia Torácica foi normal em 22 doentes. A Tomografia Axial Computorizada (TAC) com técnica de alta resolução, revelou-se um exame de maior sensibilidade identificando lesões em 55% dos casos que incluíam bolhas apicais nos lobos superiores, opacidades lineares e nodulares e/ou fibróticas, discreto espessamento brônquico e bronquiectasias. O Cintigrama de ventilação/perfusão com estudo de permeabilidade revelou existência global de lesão a nível das estruturas alveolo-capilares. O estudo funcional respiratório com gasometria arterial, foi próximo da normalidade com redução moderada dos valores de volume residual. O estudo analítico do sangue para rotinas e marcadores de actividade da doença revelou um valor médio de V.S.G. de 20.1 ± 19.6 mm/1^aH e de PCR 1.4 ± 1.7 mg/dl, observando-se alterações em estudos imunológicos realizados a 16 doentes sendo a alteração mais frequente a elevação da IgA sérica total. O exame de expectoração com pesquisa de micobactérias e de fungos foi negativo.

A tipagem HLA classe I dos subtipos HLA B27 por PCR SSP (*Polimerase Chain Reaction* com Primers Específicos de Sequência alélica) revelou domínio nítido do HLA B*2705 nos doentes e na população geral e presença em ambos os grupos do subtipo HLA B*2702.

Os autores concluem que todo o interstício pulmonar sofre alguma deterioração mais ou menos marcada com traduções imagiológicas distintas e mais precoces nos andares pulmonares superiores mesmo em doentes aparentemente assintomáticos. Devem ser valorizadas pequenas alterações no estudo funcional respiratório. Que o envolvimento ocular presente se correlaciona positivamente com actividade da doença.

- (1) Assistente Hospitalar de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra
- (2) Consultor da Carreira de Clínica Geral
- (3) Técnico Superior do Centro de Histocompatibilidade do Centro
- (4) Assistente Hospitalar de Pneumologia
- (5) Assistente Hospitalar de Imagiologia
- (6) Professor Auxiliar de Biofísica
- (7) Interno de Especialidade de Imunoalergologia
- (8) Assistente Hospitalar de Oftalmologia
- (9) Director do Centro de Histocompatibilidade do Centro
- (10) Director de Serviço de Pneumologia
- (11) Chefe de Serviço de Imunoalergologia

* A este trabalho foi atribuído o 1.º Prémio S.P.A.I.C.-UCB/STALLERGÈNES de 1998

Os subtipos do HLA B 27 mais frequentes estão também fortemente representados noutras populações caucasianas. Discute-se finalmente o significado de associações a outros fenótipos HLA classe I.

ABSTRACT

ANKYLOSING SPONDYLITIS. MULTISYSTEMIC INVOLVEMENT IN ASSOCIATION WITH HLA-CLASS I ANTIGENS

The ankylosing spondylitis (AE) is a chronic disease with involvement of articulations but also lung and eyes. The main lung manifestation is the upper lobe fibrobullous disease. The reported incidence of these complications varies from 5 to 30% according to the different studies and can lead to interstitial fibrosis. Secondary infections can worsen the prognosis. Uveitis is reported in 20 to 40% of the patients and other ocular complications can occur.

The immunologic features of the disease are recognized and its strong association to the HLA-B27 molecules which play a major role in the presentation of the arthrogenic peptide to T cell. The structural variability of HLA-B27 alleles allows to induce differences in the presentation of the peptides.

So the aim of the study was the clinical characterization of AE patients in Portugal, the identification of the main MHC class I antigens and HLA-B27 subtypes that may be involved in the disease pathogenesis in the studied population. To analyse and correlate the systemic manifestations and other inflammatory markers of the disease.

*A group of 29 patients with AE was submitted to clinical examination and complementary tests of diagnosis. The chest plain radiography was normal in 22 patients. The high-resolution computed tomography showed abnormalities in 55% of the cases and included apical fibrobullous disease, nodular and linear opacities or fibrotic linear opacities, thickening of the bronchi and bronchiectasies. The scintigraphic studies demonstrated structural alterations in the alveolar and interstitial areas. Lung function tests were almost normal with a slight decrease in residual volume. Gases in the blood were normal. In blood tests there was found ESR of 20.1 ± 19.6 mm/1stH and PCR of 1.4 ± 1.7 mg/dl values. Changes in immunologic studies were observed in 16 patients being the most frequent change the total serum IgA increase. The sputum examination with search of mycobacteria and moulds was negative. HLA typing class I and subtypes HLA B27 by PCR SSP (Polimerase Chain Reaction with Specific Primers) revealed clear predominance of HLA B*2705 both in patients and general population and the presence in both groups of HLA B*2702 subtype.*

The authors conclude that all the pulmonary interstitium suffers some deterioration in different grades with distinguished immagiologic abnormalities that is earlier in the upper lung fields even in patients apparently without any symptomatology. Small changes in lung function tests should be valorized. Eye disease correlate positively with disease activity. The HLA -B27 subtypes more frequent are also strongly present in other caucasian populations. Finally it is discussed the meaning of associations to other HLA Class I phenotypes.

INTRODUÇÃO E PERSPECTIVA HISTÓRICA

1.1 Espondilite Anquilosante

Os primeiros relatos de lesões osteo-articulares compatíveis com o diagnóstico de Espondilite Anquilosante (EA) referem-se a esqueletos de egípcios e de núbios que viveram milhares de anos antes de Cristo. Hipócrates conhecia-a e fez-lhe referência ao escrever que “as vértebras do pescoço podem ser afectadas com dor, estendendo-se o processo patológico até ao sacro”. Se bem que a descrição de esqueletos humanos com fusão vertebral tenha sido descrita já no século XVII, o mérito da descrição clássica da E.A. é geralmente atribuído aos médicos von Vladimir Betcherew (S. Petersburgo, 1893), a Adolf Strumpell (Berlim, 1897) e a Pierre Marie (Paris, 1898). Este último, sob a designação de “Spondylose Rhizomélique”, legou uma descrição clínica exaustiva, considerando que se tratava de uma doença que atingia o ráquis e interessando também a cintura escapular e a cintura pélvica. A fusão da coluna foi descrita pela primeira vez em vida, com a introdução da radiologia em 1896, enquanto que a sacro-ileíte, considerada actualmente como o sinal mais importante no diagnóstico da doença, só foi descrito em 1930. Desde há várias décadas que a associação da Poliartrite Crónica com outras doenças como a Psoríase, a E.A., a Colite Ulceroosa e as Uretrites, era conhecida. Admitia-se, no entanto que este facto traduzia, simplesmente, a sua coexistência com Artrite Reumatóide (A.R.). Esse conceito reflectia-se, inclusivamente, na designação porque era conhecida essa associação: Espondilite Reumatóide. Na classificação das doenças reumáticas da Internacional League Against Rheumatism (I.L.A.R.) em 1957, esta entidade ainda era considerada como uma variante especial da Artrite Reumatóide (A.R.), mas foram sendo progressivamente postas em evidência diferenças substanciais entre a E.A. e a A.R.. Em 1958, McEwen e col. num estudo serológico controlado, utilizando o teste de Waaler-Rose, chamaram a atenção para a diferença estatisticamente significativa da distribuição dos testes positivos para os Factores Reumatóides (F.R.) em três grupos de doentes: portadores de Artrite Reumatóide Clássica, portadores de Artrite acompanhando outras doenças, e o grupo controlo. Em consequência dos trabalhos de McEwen e col., a classificação das Doenças Reumáticas da *American*

Rheumatism Association (A.R.A.) (1963), já não considerava a E.A., a Artrite Psoriática, a Artrite Reumatóide Juvenil e o Síndrome da Reiter como variantes de Artrite Reumatóide, mas sim como Poliartrites de etiologia desconhecida.

Na Europa, a E.A. é conhecida com frequência pelos epónimos de doença de Marie-Stümpell ou doença de Betcherew.

O grande passo seguinte na nossa compreensão da doença, surgiu em 1973, quando Brewerton e col. em Londres e Sclosstein e col. em Los Angeles, trabalhando independentemente, verificaram que uma série de doentes com Poliartrite Crónica serologicamente negativa para os F.R.IgG e IgM, e com compromisso frequente das sacro-ilíacas e da coluna, apresentava numa elevada percentagem de casos, positividade para alguns dos antigénios de histocompatibilidade, em particular para o HLA B27. Em 1974, Moll da escola de Leeds, introduziu o conceito de Espondilartrites Sero-Negativas. Este novo grupo nosológico inclui: E.A., Artrite Psoriática, Síndrome de Reiter, Enteroartropatias Crónicas, Doença de Crohn, Colite Ulcerosa e Doença de Whipple. A sua etiologia é desconhecida embora reconhecida a base genética associada a HLA classe I nestas entidades clínicas.^{1,2,3,4}

A Espondilite Anquilosante (E.A.) é uma doença reumática crónica, inflamatória, evolutiva e progressiva, de etiologia desconhecida, com marcada tendência para a anquilose óssea, que afecta todas as articulações embora com maior incidência o ráquis e as articulações sacro-ilíacas. Pensa-se que haja uma predisposição familiar, que a existência de um factor infeccioso (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Chlamydia*) possa estar em causa e ainda que possa haver relação com sobrecarga física ou psíquica assim como com o frio e a humidade.^{5,6}

É uma doença multissistémica afectando preferencialmente o sexo masculino (relação masculino-feminino, aproximadamente 5:1), embora se comece a verificar um aumento na percentagem das mulheres atingidas. Estudos clássicos mostravam uma relação de 10 para 1, sendo a relação a favor do sexo masculino. Estudos mais recentes, reduziram esta relação para 4,6 para 1. Relações mais extremas como a encontrada por Calin, não foram confirmadas posteriormente.^{7,8} A presença de HLA B27 em mulheres com E.A. é semelhante à observada em homens.⁹ Existe uma controvérsia importante acerca da diferente expressividade clínica da E.A. entre sexos sendo encontrada nas mulheres uma incidência aumentada de artrite periférica, maior envolvimento cervical, mais manifestações extra-articulares e menor agressividade da doença, quando comparadas com os homens.¹⁰ No entanto nem todos os autores encontraram diferenças,^{9,11} talvez devido à diferente selecção dos casos, embora se aceite

que as manifestações radiológicas no sexo masculino, sejam mais marcadas do que no feminino. Em geral a doença tem início entre os 15 e os 30 anos de idade. Em menos de 10% dos casos, os sintomas começam mais precocemente, na infância ou na adolescência, particularmente nos países do Terceiro Mundo. O início depois dos 40 anos é raro.

A sacro-ileíte é, em geral, uma das primeiras manifestações da E.A.. A lesão inicial apresenta tecido de granulação sub-condral contendo macrófagos, mastócitos, linfócitos, plasmócitos e condrócitos. Habitualmente a cartilagem ilíaca, mais fina, sofre a erosão primeiro seguida da cartilagem sagrada, mais espessa. As margens irregularmente destruídas e escleróticas destas articulações são substituídas gradualmente por regeneração fibrocartilaginosa e, finalmente por ossificação, de forma que no estadió terminal a articulação pode estar totalmente anquilosada.

A lesão inicial na coluna vertebral consiste na presença ou no aparecimento de tecido de granulação inflamatório na junção do anel fibroso da cartilagem discal e na margem do osso vertebral. As fibras anulares externas sofrem erosão e acabam sendo substituídas por tecido ósseo, formando os primórdios de uma excrescência óssea denominada sindesmófito, que a seguir cresce por ossificação endcondral contínua, formando finalmente uma ponte sobre os corpos vertebrais adjacentes. A progressão ascendente desse processo dá origem à “coluna de bambu” observada nas radiografias. Outras lesões na coluna, incluem osteoporose difusa, erosão dos corpos vertebrais na margem discal, (lesão de Romanus), “quadratura” das vértebras e inflamação e destruição do bordo disco-osso. A artrite inflamatória das articulações apofisárias é comum e no início, existe “pannus” destruindo a cartilagem, manifestando-se a seguir com bastante frequência uma anquilose óssea. Nas articulações periféricas, a artrite na E.A. pode evidenciar uma hiperplasia sinovial, infiltração linfóide e formação de “pannus”, porém o processo carece das exuberantes vilosidades sinoviais, dos depósitos de fibrina, das úlceras e das placas de plasmócitos observadas na Artrite Reumatóide. Tratando-se de uma doença sistémica pode apresentar envolvimento pulmonar, ocular, cardíaco e intestinal.¹²

1.2 Lesão Pulmonar

A fibrose pulmonar (FP) ocorre num grupo de entidades de etiologias diversas como resultado de processos localizados ao pulmão profundo, decorrentes de quadros inflamatórios crónicos e difusos de evolução fibrosante. De facto, a presença continuada de células inflamatórias e imunocompetentes, e também de proteínas pró-inflamatórias no território broncopulmonar, condiciona a activação e proliferação fibroblástica com deposição de material fibroso no interstício do parênquima

pulmonar. A fibrose alveolo-intersticial pode condicionar a modificação da organização das estruturas pulmonares, a dilatação de espaços aéreos terminais e a colonização por microorganismos oportunistas.¹³ Independentemente da sua origem, a FP conduz a situações clínicas extremamente invalidantes, com um quadro de dispneia progressiva, sendo comum, em fases terminais, a limitação na execução de tarefas de rotina diária por grave insuficiência respiratória.¹⁴

As conectivites são entidades clínicas que cursam com processo inflamatório crónico, intercalando períodos de actividade e de remissão, envolvendo diversos órgãos e sistemas.^{15,16} O pulmão é, frequentemente, sede de lesões fibróticas que na espondilite anquilosante se caracteriza por lesão fibrobolhosa dos lobos pulmonares superiores. A percentagem com que estas alterações ocorrem varia de 5 a 30% conforme as séries, provavelmente também em função do rigor na interpretação dessas manifestações. As lesões mais precoces traduzem infiltrado dos lobos apicais que podem evoluir para processos fibróticos e bronquiectásicos, estes sedes privilegiadas de infecção secundária nomeadamente por fungos e por micobactérias.¹⁷

Embora surjam habitualmente com o decorrer da doença, estas lesões podem constituir a alteração inaugural que conduz ao diagnóstico clínico.¹⁸ Atitudes profiláticas enérgicas e o desenvolvimento de terapêutica dirigida contra a evolução de processos fibrosantes constitui uma esperança para estas situações.^{19, 20} Isto torna-se particularmente importante na espondilite anquilosante quando é reconhecida a presença frequente de patologia cardíaca valvular associada.¹⁰ É ainda, uma situação inflamatória, que associa como única, a rigidez progressiva da coluna vertebral, com restrição à mobilidade da parede torácica, mantendo-se a função pulmonar dependente quase exclusivamente da função diafragmática mantida.

1.3 Lesão Ocular

Além das manifestações pulmonares já referidas o doente com espondilite anquilosante apresenta patologia ocular crónica. Em 20% a 45% dos casos de espondilite anquilosante surgem episódios repetidos de uveíte anterior, sendo o diagnóstico suspeito por patologia ocular em cerca de 25% dos doentes.

A diminuição da acuidade visual resultante da iridociclite (uveíte anterior) aguda acompanha-se de olho vermelho, dor ocular e intensa fotofobia. A ciclite é bilateral, mas quase sempre um olho é mais precocemente afectado que o outro, sendo as recidivas também mais frequentemente unilaterais.^{21,22}

A íris, após várias lesões, mostra alterações inflamatórias inespecíficas, fibrose, aumento da vascularização

e de macrófagos carregados de pigmento. Pode haver celularização do vítreo (vitrite), edema macular cistoide e neovasos retinianos.

Na câmara anterior observam-se células inflamatórias em suspensão e precipitados queráticos. As sinéquias posteriores tendem a constituir-se rapidamente dando posteriormente origem ao anel de Vossius. Com a progressão da doença podem ocorrer sinéquias anteriores, hipópion e hifema, bem como um quadro de panuveíte. Como complicações podem surgir catarata, glaucoma e atrofia do parênquima iridiano.^{21, 22}

1.4 Complexo Major de Histocompatibilidade-MHC

O MHC, complexo HLA (Human Leucocyte Antigen) no homem, está localizado no braço curto do 6º cromossoma, 45-50 genes, e estende-se ao longo de aproximadamente 3.500 Kbp (quilo pares de bases).

Os genes do MHC são agrupados, com base nas características bioquímicas e funções biológicas dos seus produtos, em três classes.

Cromossoma 6.
Localização do Complexo Major de Histocompatibilidade - HLA.

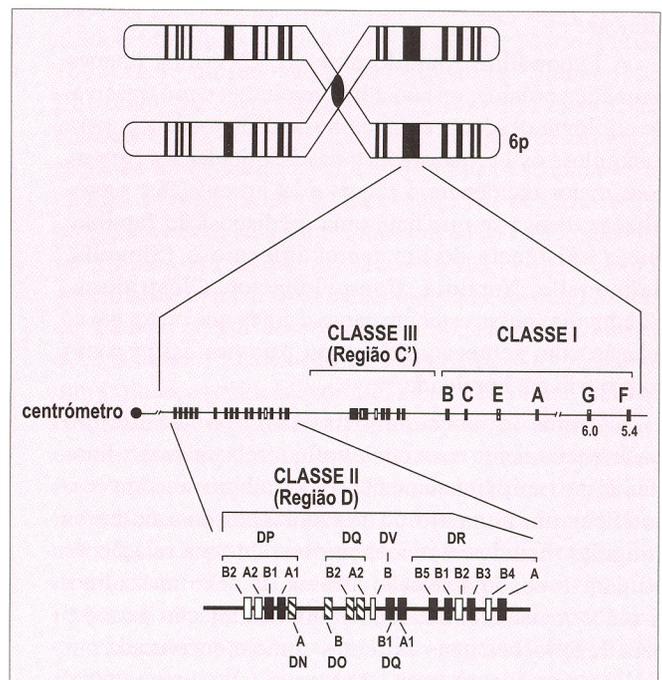


Fig. 1 - Representação esquemática do complexo HLA

Genes HLA da Classe I: São os que se encontram em posição mais telomérica e estão divididos por três loci "clássicos": HLA A, B, C. Codificam uma glicoproteína transmembranar de 44 KD (cadeia alfa) que está associada não covalentemente à B2 microglobulina (antígenos da classe I). Estes genes são altamente polimórficos sendo conhecidos presentemente mais de 96 alelos da classe I.

Para além dos genes clássicos mencionados pertencem ainda a esta classe os genes HLA E, F, G e H.

Genes HLA da Classe II: Com situação mais centromérica, codificam as moléculas HLA classe II, heterodímeros da membrana celular, compostos por uma cadeia alfa e uma beta, que desempenham um papel crucial na resposta imune a proteínas antigénicas solúveis. Os genes desta região estendem-se ao longo de 1.1 megabases de ADN e estão agrupados em 3 subregiões principais: DP, DQ e DR (ordem relativa ao centrómero).

Subregião HLA DR: É constituída por 6 loci diferentes: 1 locus DRA1 que codifica a cadeia alfa dos antígenos DR e 5 loci DRB (DRB1, B2, B3, B4 e B5) responsáveis pelas cadeias beta. Enquanto o locus DRA1 não evidencia qualquer grau de polimorfismo os loci DRB são extremamente polimórficos, em particular o locus DRB1, que codifica as cadeias polipeptídicas beta responsáveis por quase todas as especificidades antigénicas DR. O gene DRB2 é um pseudogene e os alelos dos genes DRB3 e DRB4 codificam, respectivamente, as moléculas DR52 e 53. No locus DRB5, que contribui para a produção de moléculas DR2, já foram encontrados 4 alelos diferentes.

Para a construção de um haplotipo HLA DR (combinação dos genes DR em cada cromossoma) o número de loci DRB pode variar consoante o haplotipo HLA DR, de um (DR8) a quatro (DR4, 7 e 9).

Subregião HLA DQ: É composta por dois pares de loci A e B embora somente os genes DQA1 e DQB1 sejam transcritos. Apesar de não serem conhecidos os produtos dos genes DQA2 e DQB2 parece, todavia, não haver qualquer impedimento génico à sua transcrição. Menos polimórficos que os genes DR, conhecem-se, até ao momento, 11 alelos DQA1 e 16 DQB1. As especificidades serológicas DQ não traduzem, de modo algum, a complexidade deste polimorfismo génico.

Subregião DP: Esta Subregião possui um par de genes codificantes DPA1 e DPB1 e um par de pseudogenes DPA2 e DPB2. Não existindo regiões de hiper-variabilidade alélica proeminentes, apresenta, contudo, algum polimorfismo, sobretudo do gene DPB1.

Em suma, podemos afirmar que o polimorfismo evidenciado pelos diferentes loci HLA é devido, não só à multiplicidade de famílias génicas que constituem as várias subregiões (DR, DQ, DP) mas, também, a um forte polialelismo génico que se vai reflectir na sequência aminoacídica dos seus produtos. Este polimorfismo é ainda reforçado pelo facto de os heterodímeros alfa e beta poderem ser codificados pelos respectivos genes A e B quer em posição cis (com ambos os genes no mesmo cromossoma) quer em trans (genes em cromossomas diferentes). Isto aumenta o número de combinações possíveis entre as cadeias proteicas alfa e beta e, consequentemente, o polimorfismo das moléculas HLA classe II.^{23,24}

1.5 Associação HLA-Doença

A descoberta da associação entre o HLA B27 e Espondilite Anquilosante em 1973, foi um esclarecimento importante e forneceu a primeira evidência da relação entre o complexo de histocompatibilidade e a doença. Considera-se que presença do HLA B27 num doente com Espondilite Anquilosante, constitui um indicador de malignidade e mau prognóstico, embora estudos epidemiológicos recentes mostrem que esta ocorre apenas em aproximadamente 2% da população que é HLA B27 positiva. A prevalência da positividade do HLA B27 situa-se em menos de 1% nos asiáticos e negros africanos e chega até aos 50% entre certas tribos nativas americanas. A prevalência de HLA B27 é de 5-10% nas populações de raça branca, de 3-4% nos negros da América do Norte e de 4% em Mexicanos mestiços. O antígeno é positivo em cerca de 80% a 90% dos casos nos doentes de raça branca com Espondilite Anquilosante. É referida baixa incidência da doença na raça negra surgindo formas de início tardio e habitualmente graves cuja predisposição familiar é quase inexistente. Nas famílias dos doentes com espondilite anquilosante, verificou-se que dos parentes adultos do primeiro grau que herdaram HLA B27, 10-20% são portadores da doença. A taxa de concordância em gémeos univitelinos foi calculada como sendo de ≤60%.^{25,26}

A forte associação ao fenotipo HLA-B27 é um indicador do componente genético e imunológico desta doença. Este facto sugere que as moléculas HLA B27 desempenharão um papel preponderante na apresentação do peptídeo artritogénico à célula T. Contudo, a variabilidade estrutural dos alelos HLA-B27, permitirá induzir diferenças na capacidade de apresentação desse(s) peptídeo(s). Por outro lado, determinados subtipos, apesar de estruturalmente diferentes, poderão partilhar resíduos aminoacídicos específicos, em posições chave da molécula, o que lhes permitirá fixar o(s) peptídeo(s), viabilizando a sua apresentação aos receptores citotóxicos da célula T.

É também possível que estes peptídeos sejam derivados /induzidos pela proliferação de bactérias gram negativas intra-celulares. O HLA B27 pode funcionar como uma via de conexão entre vários factores exógenos com vários quadros clínicos.²⁷

Assim afigura-se importante proceder à correcta caracterização clínica do doente com espondilite anquilosante em Portugal e determinar os antígenos HLA classe I que possam estar envolvidos na patogénese da doença na população estudada.

OBJECTIVOS

Estabeleceu-se como objectivo deste trabalho pesquisar a ocorrência de patologia respiratória em doentes com EA, sem antecedentes de doença pulmonar conhecida, e avaliar a influencia que factores genéticos,

particularmente antigénios HLA classe I, possam ter na população estudada, tendo em conta a gravidade e a actividade da doença à data do estudo.

METODOLOGIA

Um grupo de 29 doentes com diagnóstico confirmado de Espondilite Anquilosante, numerados de 1 a 29, foi seleccionado de acordo com os seguintes critérios

Crítérios de Nova York (modificados)

Diagnóstico:

- Critérios clínicos:
 - a) Dor lombar e rigidez com mais de 3 meses de evolução, que melhora com o exercício e não alivia com o repouso
 - b) Limitação da mobilidade da coluna lombar tanto no plano sagital como no frontal
 - c) Limitação da expansibilidade do tórax relativamente aos valores normais corrigidos para a idade e para o sexo;
- Critérios radiológicos:
 - a) Sacro-ileíte bilateral de grau ≥ 2
 - b) Sacro-ileíte unilateral de grau ≥ 3

Classificação:

- E.A. definida
Se os critérios radiológicos estão associados a pelo menos um dos critérios clínicos.
- E.A. provável
 - a) estiverem presentes 3 critérios clínicos;
 - b) critérios radiológicos presentes sem nenhum sinal ou sintoma dos critérios clínicos (devem ser consideradas outras causas de sacro-ileíte).

Foram submetidos à seguinte abordagem:

1. **Inquérito Clínico** abordando os seguintes aspectos: Início da doença; extensão das deformidades articulares; graus de incapacidade, existência de manifestações sistémicas; medicação instituída; queixas pulmonares e história de exposição ambiental. Avaliação da massa corporal
2. **Telerradiografia torácica** de alta kilovoltagem com almofada de ar em posição postero-anterior e de perfil esquerdo, com aparelho Thoramat (Siemens)
3. **Estudo funcional respiratório**, com medição de volumes por espirometria (Flow screen Jaeger), determinação da pletismografia corporal (Bodyplethismograph Jaeger) incluindo capacidade vital (CV), volume expiratório máximo num segundo (VEMS), índice de Tiffenau, débito expiratório máximo a 50% da CV (DEM50), resistência das vias aéreas e gasometria arterial (repouso/exercício). Os resultados percentuais são expressos

de acordo com tabela aferida pela idade, sexo, altura e peso corporal.

4. **Exame oftalmológico** realizado a todos os doentes constando de avaliação de acuidade visual, biomicroscopia do segmento anterior e observação do fundo ocular.
5. **Estudo analítico do sangue:** hemograma com fórmula leucocitária; velocidade de sedimentação globular (V.S.G.) e de Proteína C Reactiva (PCR); doseamento de imunoglobulinas séricas totais, doseamento de alfa1 antitripsina, precipitinas e IgE específica a *Aspergillus*.
6. **Exame de expectoração** com pesquisa de micobactérias e de fungos.
7. **Tomografia axial computadorizada (TAC)**, realizada num aparelho de Somatom ART (Siemens), com uma matriz de imagem de 512x512. Aquisição feita com os doentes em decúbito dorsal e inspiração profunda, não tendo sido administrado contraste iodado endovenoso. Foi utilizada uma técnica de alta resolução. A aquisição foi feita com 120kv, 50mA e o tempo de 3s. Os cortes de 2 mm de espessura foram executados desde o vértice às hemicúpulas diafragmáticas, com avanços de 5mm até à crossa da aorta e de 10mm da crossa às hemicúpulas. Reconstrução com algoritmo de alta resolução espacial. As imagens foram fotografadas com largura de janela de 1800 UH e centro de janela de -700UH.
8. **Cintigrafia Pulmonar.** Dez doentes seleccionados arbitrariamente e doze indivíduos saudáveis efectuaram este exame. Para isso foram posicionados deitados para vista posterior para uma câmara de raios gama e instruídos para, no início do exame, fazerem uma apneia inspiratória à capacidade pulmonar total de duração máxima, no início da qual foi injectado no bocal uma actividade de 740 MBq (20mCi) de ^{133}Xe . A partir da apneia, os doentes começam a respirar a volume corrente, para o espirómetro, durante 5 minutos, para fazer o período de equilíbrio. Após este tempo, a válvula é aberta e passam a respirar para o exterior, também a volume corrente durante 10 minutos, para a realização do período de *washout*. Imediatamente depois, e mantendo a mesma posição, o doente é injectado em 128 MBq de ^{99m}Tc -MAA, para a obtenção da imagem funcional de perfusão.

Durante todo o período de realização do exame, é adquirida para o computador, informação para matrizes de 64x64 elementos de resolução, em *frame mode*, de modo sequencial. Cada *frame* tem duração individual de 10 segundos. Após a aquisição da informação, desenham-se áreas de interesse, sobre cada pulmão e após subtracção da actividade de fundo obtêm-se curvas actividade/

/tempo. Estas curvas, após processamento matemático apropriado, permitem obter os tempos médios de *washout*, os quais são proporcionais à ventilação pulmonar. Obtêm-se assim os valores dos tempos médios de *washout* para terços pulmonares e para o pulmão total. O mesmo tipo de procedimento é feito em cada elemento de resolução de imagem, o que permite gerar imagens paramétricas da ventilação, após escolha de uma escala de cores conveniente.

Durante o período de apneia inspiratória é também adquirida informação, em *frame mode*, para matrizes de 64x64 elementos de resolução, com duração individual de 0,2 segundo. Com os valores da actividade para a área pulmonar e em cada *frame*, obtêm-se curvas actividade/tempo, para as quais são calculados os parâmetros característicos. Obtemos assim, os tempos médios de desaparecimento do ¹³³Xe inalado, para terços pulmonares e para o pulmão total, os quais são indicadores do processo de transferência daquele gás através da barreira alvéolo-capilar. Geram-se igualmente imagens paramétricas da permeabilidade, após cálculo dos tempos médios de transferência para cada elemento de resolução de imagem, e escolha de uma escala de cores conveniente.

Os resultados aparecem expressos em médias com o respectivo desvio padrão. As comparações entre os tempos médios de *washout*, relação ventilação/perfusão e tempos médios de transferência nos indivíduos normais e no grupo dos doentes portadores de Espondilite Ancilopoiética, foram feitas utilizando o teste de Student para amostras não emparelhadas. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas sempre que o p era inferior a 0,05.

9 Tipagem HLA -A, B e C Em todos os doentes e num grupo controlo de 42 indivíduos procedeu-se à caracterização alélica da especificidade HLA -A, B e C por ARMS-PCR SSP com um conjunto local de Primers e subtipagem HLA B 27 com um Kit comercial (Dynal,Oslo, Normay) por técnicas de Biologia Molecular dos doentes e de uma população de controlo. Procedeu-se à análise de grupos de reactividade cruzada dos produtos dos genes de HLA-A, B, C. Procedeu-se também à análise dos resíduos amonoacídicos que contribuem para a formação do bolso A-F.

RESULTADOS

Na amostra estudada, com a média de idades de 47.0±1.6 anos, sendo 24 do sexo masculino, verificou-se um tempo médio de evolução da doença = 11.3±7.6 anos.

Todos os doentes estavam medicados com anti-inflamatórios não esteroides, ansiolíticos, cálcio e calcitonina em períodos de crise e com caracter irregular.

Não havia história de exposição ambiental, hábitos tabágicos ou ingestão crónica de outros fármacos em nenhum dos doentes estudados. Não foram referidos antecedentes prévios de patologia pulmonar.

Relativamente aos parâmetros analíticos foi encontrado, à data da observação, um valor médio de V.S.G. de 20.1±19.6 mm/1^aH e de PcR 1.4±1.7mg/dl.

Os estudos imunológicos do sangue revelaram alterações em 16 doentes, sendo a alteração mais frequente a elevação da IgA sérica total observada em 7 doentes com valores compreendidos entre 4,5 e 7,7 e média de 5.27g/l. Foi observada elevação da IgE sérica total em 5 doentes com valor médio de 218,2 KU/L (máximo:342, mínimo:104) e da alfa 1 antitripsina sérica em dois doentes (2,13 e 2,41g/l). Foram observados valores inferiores aos parâmetros normais de acordo com a referência em dois doentes, apresentando um redução do valor de alfa 1 antitripsina sérica e outro do valor de IgA sérica total. Oito doentes apresentavam simultaneamente elevação dos valores de VS e de PcR, um elevação isolada da VS e outro da PcR. O exame de expectoração revelou apenas a presença de flora microbiana inespecífica. A pesquisa de anticorpos anti-*Aspergillus* foi sempre negativa.

Quadro I. Valores séricos mais significativos

| Doente | IgA | Vs | PcR | AAT |
|--------|-----|----|-----|-----|
| 2 | - | 17 | 1.0 | - |
| 3 | 4.5 | 11 | - | - |
| 4 | 7.7 | 36 | 2.2 | - |
| 5 | 5.8 | 28 | 1.3 | - |
| 8 | 4.7 | 46 | 2.6 | - |
| 10 | - | 24 | - | - |
| 13 | - | - | 4.0 | - |
| 14 | - | - | - | .79 |
| 15 | - | 18 | .9 | - |
| 18 | 5.0 | 18 | - | - |
| 19 | - | 41 | 3.3 | - |
| 20 | - | 88 | 7.0 | 2.4 |
| 26 | 4.5 | 34 | .9 | - |
| 29 | 4.7 | - | 2.1 | - |

IgA:Imunoglobulina A em g/l
Vs-Velocidade de Sedimentação Eritrocitária em mm
PcR-Proteína C Reactiva em mg/dl
AAT-Alfa 1 Antitripsina em g/l

Os parâmetros funcionais respiratórios revelaram os seguintes valores absolutos - expressos em litros os volumes e em litros por segundo os débitos-e/ou percentuais dos teóricos : Capacidade Vital 3.8 ± 1.0 (1.99 a 6.35) e $97.1\% \pm 17.8\%$ (68.7% a 132%) VEMS $3.26 \pm .9$ (1.72 a 5.40) e $100.2\% \pm 18.6\%$ (69.3% a 140%); DEM50 $102.4\% \pm 25.9\%$ (48.5% a 147%); Índice de Tiffeneau 84.9 ± 4.4 ; Volume Residual $76.4\% \pm 24.9\%$ (23% a 146%); Volume de Gás Intra-torácico $79.4\% \pm 18.8\%$ (48.1 a 114.9). A Resistência foi de 0.14 ± 0.08 (de 0.07 a 0.37) KPa*s/l . (fig 1)

A Gasometria arterial (em repouso): PO₂- 95.9 ± 15.1 (71 a 128)mmHg; PCO₂- 39.9 ± 4.6 (31.7 a 45)mmHg; Saturação 97.4 ± 1.1 ; (após exercício): PO₂- 101.7 ± 16.7 (74 a 139) mmHg; PCO₂ 40.1 ± 3.5 (31 a 46.7) mmHg; Saturação - 97.2 ± 1.1 . (fig 2)

Relativamente ao volume residual foi observado um valor médio reduzido e ainda uma acentuada discrepância

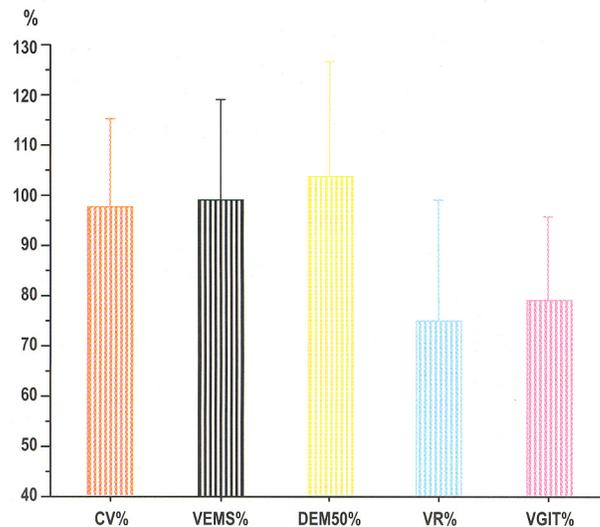


Figura 1. Parâmetros funcionais respiratórios (valores percentuais dos teóricos previsíveis)

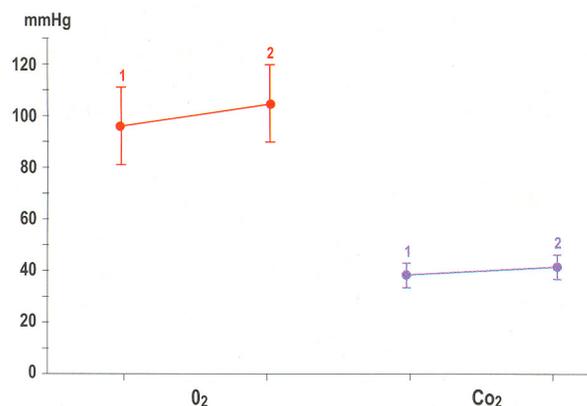


Figura 2. Gasometria arterial 1: repouso; 2: esforço.

de valores. Com efeito em 18 doentes foram observados valores iguais ou inferiores a 75% dos teóricos previsíveis e em 4 valores superiores a 100% do previsto. Quatro doentes no grupo de 18 com redução do VR apresenta também valores de CV reduzidas, inferiores a 75% do teórico previsível. Apenas 3/29 doentes tinham valores de VEMS e 4/29 doentes valores de Dem50 inferiores a 75% do teórico (quadro 1), de acordo com o reduzido envolvimento das vias de condução aérea. As diferenças observadas nos gases do sangue, tendencialmente aumentadas pelo exercício, tanto para o oxigénio como para o dióxido de carbono, não revelaram significado estatístico entre as duas determinações efectuadas.

A Telerradiografia Torácica não mostrou qualquer alteração em 22 doentes e mostrou brônquios espessados em 4 doentes, reforço reticular em 4 doentes, engurgitamento vascular em 4 doentes, opacidades lineares nos vértices em 3 doentes.

As Tomografias Axiais Computorizadas mostraram lesões compatíveis com processos inflamatórios ou fibrosantes em curso e ainda de destruição alveolar embora com formas ainda incipientes. Nesta amostra

Quadro II - Lesões encontradas na Tomografia Axial Computorizada(TAC)

| Doente | BALS | BrE | BrR | OLNA | OLF |
|--------|------|-----|-----|------|-----|
| 3 | * | | | | |
| 5 | | | | | * |
| 6 | | | | | * |
| 9 | | | | * | * |
| 11 | | * | | | |
| 12 | | | | * | * |
| 13 | | | | * | * |
| 14 | * | | | | |
| 15 | * | * | | | |
| 16 | * | | | | * |
| 17 | * | | | | |
| 18 | * | | | | |
| 19 | | | | | * |
| 22 | * | * | | | |
| 24 | | | | * | * |
| 26 | | * | | | |

BALS - Bolhas apicais nos lobos Superiores

BrE - Brônquios espessados

BrR - Bronquiectasias

OLNA - Opacidades lineares e nodulares apicais

OLF - Opacidades lineares fibróticas

* Presentes * Presentes e intensas

foram observadas bolhas apicais nos lobos superiores em 7 doentes, sendo bilaterais em cinco deles, opacidades lineares e nodulares apicais em 4 doentes e ainda opacidades lineares fibróticas em 7 doentes, tendo localização apical em seis desses doentes. Cinco doentes apresentavam discreto espessamento brônquico e um bronquiectasias (quadro II) (fig. 3, 4, 5).

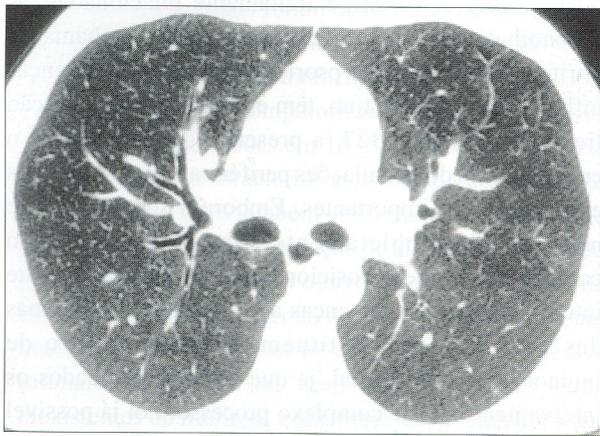


Figura 3 - Corte TAC revelando espessamento brônquico

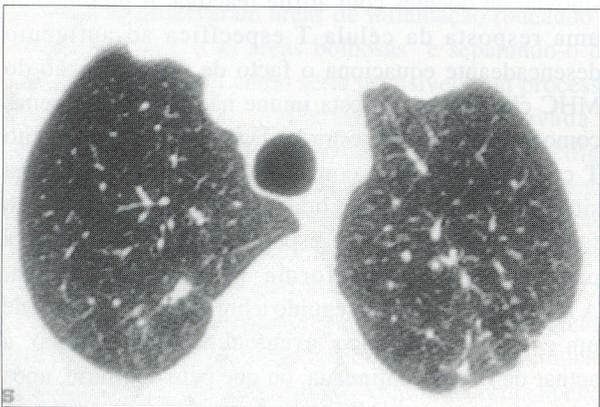


Figura 4 - Corte de TAC revelando opacidade lineares e nodulares

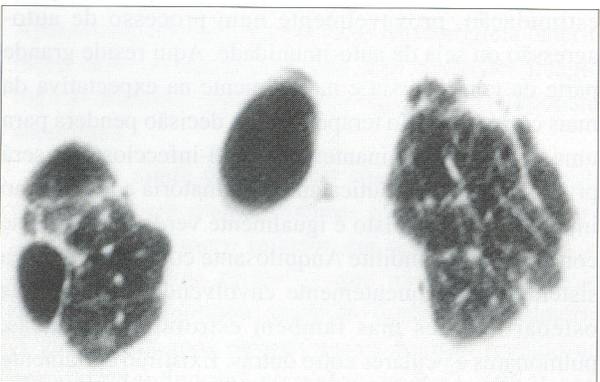


Figura 5 - Corte de TAC revelando bolhas e opacidade não septais

Nos Cintigramas os resultados foram os seguintes: Ventilações consideradas próximas dos normais com valores de 68 ± 27 segundos para um valor normal de 59 ± 19 (MED \pm SD) segundos. Não há diferenças estatisticamente significativas. O índice de Ventilação/

/Perfusão V/Q encontrado foi de 1.42 ± 0.45 ligeiramente inferior ao normal que foi de 1.46 ± 0.35 (MED \pm SD) mas sem diferenças estatisticamente significativas. Relativamente à análise da permeabilidade estes doentes estudados apresentaram valores de 21 ± 4.2 seg, inferiores aos normais que apresentavam valores de 34.6 ± 12.1 (MED \pm SD) seg. Há diferenças estatisticamente significativas ($t = 3,9$; $p = 0,0006$) (quadro III) (fig.6,7,8).

Quadro III - Lesões encontradas nos Cintigramas Pulmonares

| Doente | PSE | PME | PIE | PSD | PMD | PID | PET | PDT | V/QT | VT |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|-------|
| 4 | 15 | 16 | 14 | 17 | 19 | 17 | 15.5 | 17.7 | 1.9 | 138.3 |
| 9 | 26 | 32 | 23 | 32 | 33 | 25 | 27.0 | 30.0 | 1.2 | 42 |
| 12 | 18 | 20 | 21 | 19 | 19 | 20 | 19.7 | 19.3 | 1.7 | 60.2 |
| 13 | 19 | 21 | 20 | 23 | 23 | 18 | 20.0 | 21.3 | 1.8 | 59.5 |
| 16 | 22 | 23 | 13 | 24 | 26 | 20 | 19.3 | 23.3 | 1.1 | 44.6 |
| 19 | 12 | 18 | 18 | 8 | 18 | 177 | 16 | 14.3 | 1.1 | 55.7 |
| 20 | - | - | - | - | - | - | - | - | 1.5 | 57.5 |
| 22 | 21 | 27 | 13 | 26 | 28 | 29 | 20.3 | 27.6 | 1.39 | 65 |
| 28 | 14 | 24 | 22 | 14 | 28 | 21 | 20.0 | 21.0 | 1.64 | 88.5 |

P - Permeabilidade (S-Superior; M-Médio; I-Inferior; E - Esquerdo; D-Direito; T-Total)

V/Q - Índice

V - Ventilação

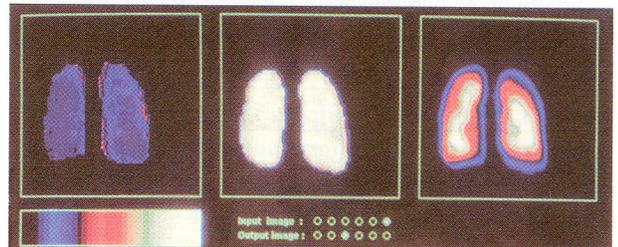


Figura 6 - Imagens de Cintigrama Pulmonar de indivíduo saudável (controle)

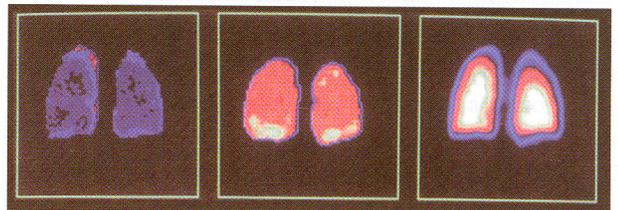


Figura 7 - Imagens de Cintigrama Pulmonar de Doente 12, com alterações da permeabilidades

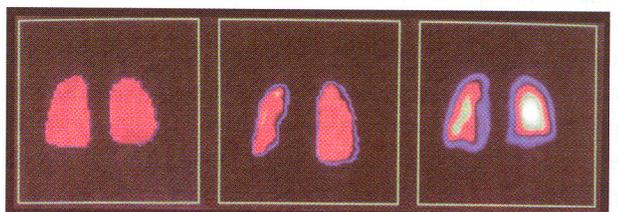


Figura 8 - Imagens de Cintigrama Pulmonar de Doente 4, com alterações da permeabilidade e da ventilação

Quadro IV - Tipagem HLA classe I a doentes com Espondilite Anquilosante

| Doente | HLA-A | | HLA-B | | HLA-BW | | HLA-C | |
|--------|-------|------|-------|------|--------|----|-------|---------|
| 1 | 03 | 3201 | 35 | | 04 | 06 | 0102 | 04 |
| 2 | 01 | 02 | 2705 | 51 | 04 | 04 | 02 | |
| 3 | 01 | 02 | 08 | 2705 | 04 | 06 | 02 | 0701 |
| 4 | 01 | 03 | 2705 | | 04 | | 0102 | 02 |
| 5 | 02 | | 2705 | 5 | 04 | 04 | 02 | 16 |
| 6 | 02 | | 15 | 2705 | 04 | 06 | 02 | 04 |
| 7 | 03 | 3201 | 2702 | 44 | 04 | 04 | 02 | 0501 |
| 8 | 02 | | 18 | 2705 | 04 | 06 | 02 | |
| 9 | 31 | 02 | 2705 | 4001 | 04 | 06 | 0102 | 0304 |
| 10 | 24 | 33 | 39 | 4501 | 06 | 06 | 1203 | 1601 |
| 11 | 01 | | 07 | 2705 | 04 | 06 | 02 | 0702/3 |
| 12 | 26 | 3201 | 08 | 4501 | 06 | 06 | 0602 | 0701 |
| 13 | 01 | 29 | 08 | 44 | 04 | 06 | 0701 | 1612 |
| 14 | 03 | 24 | 35 | 5001 | 06 | 06 | 04 | 1203 |
| 15 | 11 | 2301 | 2705 | 4901 | 04 | 04 | 0701 | 02 |
| 16 | 02 | 24 | 15 | 57 | 04 | 06 | 0303 | 1801 |
| 17 | 02 | 30 | 08 | 2705 | 04 | 06 | 02 | 701 |
| 18 | 02 | 03 | 2705 | 4001 | 04 | 06 | 0102 | 0304 |
| 19 | 24 | 02 | 2705 | 39 | 04 | 06 | 0102 | 1203 |
| 20 | 02 | 29 | 07 | 2705 | 04 | 06 | 02 | 0702/03 |
| 21 | 02 | 29 | 39 | 44 | 04 | 06 | 1203 | 1601 |
| 22 | 02 | 24 | 2705 | 55 | 04 | 06 | 02 | |
| 23 | 02 | 3201 | 2705 | 44 | 04 | 04 | 0102 | 04 |
| 24 | 02 | | 07 | 2705 | 04 | 06 | 01 | 0702/03 |
| 25 | 24 | 2501 | 18 | 2705 | 04 | 06 | 02 | 1203 |
| 26 | 02 | 11 | 35 | 52 | 04 | 06 | 04 | 1202 |
| 27 | 02 | 68 | 2705 | 55 | 04 | 06 | 0102 | 0303 |
| 28 | 03 | 11 | 2702 | 35 | 04 | 06 | 02 | 04 |
| 29 | 02 | 24 | 08 | 2705 | 04 | 06 | 02 | 1701 |

Apenas num doente o diagnóstico de Espondilite Anquilosante foi efectuado após episódios repetidos de uveíte anterior. Um doente do sexo feminino e 4 do sexo masculino apresentavam sinais antigos de uveíte anterior; dois deles com sinéquias posteriores e um com precipitados queráticos-Doentes 3,5,13,20,23 e 26. Não foram observadas alterações do segmento posterior em qualquer doente.

A tipagem MHC classe I revelou positividade para HLA-B27 em 22/29 doentes (76%) sendo presente em 8.7% da população portuguesa caucasiana. O HLA-B*2705 em 90.9% dos doentes e 78.6% dos controlos, o

HLA-B*2702 em 9.1% dos doentes e 17.9% dos controlos. Em 3.5% dos controlos foi identificado o HLA-B*2707.(quadro IV).

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A Espondilite Anquilosante inclui-se num grupo de doenças diferentes mas estreitamente relacionadas, as espondilartropatias. Todas estas situações, das chamadas artrites reactivas, artrite psoriásica e artrite das doenças inflamatórias do intestino, têm em comum a associação frequente ao HLA-B27, a presença de sacroileíte, o envolvimento de articulações periféricas e manifestações extraarticulares importantes. Embora a sua patogénese não esteja completamente clarificada, existem características que a posicionam como particularmente interessante entre as doenças auto-imunes.^{29,30} Algumas das suas formas constituem um modelo vivo de imunologia experimental, já que estão identificados os intervenientes neste complexo processo. Foi já possível identificar antígenos bacterianos no líquido e membrana sinovial de doentes com artrite reactiva. A presença de uma resposta da célula T específica ao antígeno desencadeante equaciona o facto de a intervenção do MHC classe I na resposta imune não funcionar apenas como um elemento de restrição. Da interacção do linfócito T com o antígeno e com o MHC pode resultar uma situação de hipersensibilidade e lesão ou eclodir um fenómeno auto-imune. A Espondilite Anquilosante será provavelmente uma forma de artrite reactiva. A investigação tem perseguido a hipotética existência de um estímulo antigénico, eventualmente bacteriano, a actuar de forma continuada, ou que pelo contrário, após iniciar o processo inflamatório se remete ao silêncio permitindo que este prossiga independentemente da sua estimulação, provavelmente num processo de auto-agressão ou seja de auto-imunidade. Aqui reside grande parte da controversia e naturalmente na expectativa da mais correcta opção terapêutica. A decisão penderá para uma opção predominantemente anti-infecciosa ou será privilegiada a terapêutica anti-inflamatória e até mesmo imunossupressora. Isto é igualmente verdade quando se considera a Espondilite Anquilosante como uma doença sistémica consequentemente envolvendo as estruturas osteoarticulares mas também estruturas cardíacas, pulmonares e oculares entre outras. Existirão certamente a nível articular estruturas locais que favorecem a localização inicial e preferencial a esses níveis em indivíduos predispostos.³¹ Interessa pois saber se existirá uma base genética para a patologia adquirir um carácter mais sistémico envolvendo nomeadamente estruturas pulmonares e oculares e com que frequência será possível detectar estas complicações evolutivas.

Relativamente à patologia pulmonar as alterações mais frequentemente descritas na E.A.^{32,33,34,35} incluem lesão intersticial pulmonar com lesões fibróticas ou fibronodulares, doença fibrobolhosa dos lobos pulmonares superiores a que pode associar-se envolvimento brônquico com espessamento de paredes e eventual aparecimento de bronquiectasias. Conforme apresentado acima, nos casos agora estudados foram observadas na imagiologia torácica e particularmente na Tomografia Axial Computorizada imagens traduzindo todas estas situações. A Tomografia Axial Computorizada foi um método muito sensível revelando lesões em 16 (55%) doentes enquanto a telerradiografia torácica foi considerada normal em 22 doentes. Estes dados também vêm relatados noutras séries em que se procede à comparação de elementos fornecidos por TAC e por radiologia convencional.³⁶ De salientar ainda o facto de, em alguns doentes estarem presentes mais de um tipo de alteração, algumas com considerável intensidade, apesar das queixas respiratórias serem inexistentes ou mínimas e não tendo motivado, até à data do estudo, orientação médica específica.

Não se observaram áreas de inflamação rodeando o tecido fibrótico e as áreas bolhosas e separando-o de parênquima normal como seria previsível num processo evolutivo unifocal. Foi também já comprovada a existência de alveolite subclínica do tipo linfocítico mesmo antes de ocorrerem lesões de fibrose em doentes com E.A. sem outros factores de risco e de forma independente da medicação que cumprem,³⁷ a exemplo aliás do que acontece noutras doenças reumatológicas.³⁸ É até difícil afirmar-se com segurança, mesmo efectuando uma biópsia a céu aberto revelando inflamação pulmonar, que num determinado momento está a decorrer apenas um processo nesse estadio evolutivo, sem existirem nesse momento zonas de fibrose noutras áreas pulmonares. Aparentemente, todo o interstício sofre alguma deterioração mais ou menos marcada com traduções imagiológicas distintas e mais precoces nos andares pulmonares superiores.

Foram ainda encontradas situações de brônquios espessados em quatro doentes e bronquiectasias em apenas um, número inferior em termos relativos ao indicado noutras séries¹⁷ e que não condicionaram repercussão importante no estudo funcional ventilatório. A gasometria após esforço nestes doentes revelou um aumento tendencial no valor de PaO₂ (95.9 para 101.7mmHg) e da PaCO₂ (39.9 para 40.1 mmHg) sem significado importante.

Aliás, é também de referir que na presente série o exame bacteriológico de expectoração foi negativo em todos os doentes estudados tal como a pesquisa de *Aspergillus* na mesma. Outras séries apontam envol-

vimento pulmonar com tradução na TAC pulmonar em cerca de 70% dos doentes, sendo a patologia intersticial pulmonar e as bronquiectasias as mais frequentemente referidas.^{36,39,40,41,42}

O recurso mais frequente e precoce à TAC pulmonar tem permitido alargar os conceitos estabelecidos pela radiologia torácica convencional, também neste campo.

Os dados fornecidos pela análise dos cintigramas são concordantes com a existência de lesão pulmonar em fases muito precoces da doença conforme foi também evidenciado na TAC. Com efeito, os valores obtidos para os tempos de transferência alvéolo-capilar do ¹³³Xe sugerem haver alteração acentuada na estrutura da barreira alvéolo-capilar, uma vez que os tempos de transferência se encontram reduzidos substancialmente em todos os andares pulmonares assim como na globalidade. Estes dados indicam envolvimento do interstício pulmonar profundo.

De notar que não há diferenças estatisticamente significativas nas ventilações e nas relações ventilação/perfusão, quando comparamos os valores obtidos com os do grupo de normais também estudados. Estes dados sugerem envolvimento desprezível das grandes vias de condução.

Assim, neste grupo de doentes, que não apresenta alterações clínicas de patologia pulmonar, existirá um compromisso intersticial marcado, não só do interstício interalveolar mas igualmente do interbronquiolar, sem comprometimento da árvore brônquica.

O facto da alveolite subclínica se associar a anomalias do parênquima pulmonar conforme observado na T.A.C. e nos estudos cintigráficos faz pressupor que esta possa potencialmente associar-se ao desenvolvimento futuro de F.P. o que deverá motivar atenta reflexão durante o acompanhamento clínico destas situações patológicas.

Relativamente a marcadores de inflamação e de actividade da doença foi possível constatar a ausência de alterações imunológicas significativas na maioria dos doentes, o que está de acordo com a literatura nesta patologia. Foi a forte associação da E.A. ao HLA-B27 que levou investigadores a questionarem-se sobre uma provável base imunológica subjacente à fisiopatologia desta doença. A possível intervenção de factores bacterianos a exemplo do que acontece com outras artrites reactivas sero-negativas tem sido motivo de particular atenção em trabalhos recentes. A presença de IgA dirigida contra antígenos bacterianos em fases mais activas da doença parece ser a alteração mais constantemente apontada.^{43,44,45} Neste trabalho, 7/35 doentes revelou elevação significativa da IgA sérica total, que, nesta fase, não foi objecto de avaliação de especificidade antigénica.

Este aumento tradutor de fases de actividade da doença,^{37,46} tal com os valores elevados da velocidade de sedimentação eritrocitária e em maior grau da proteína C reactiva, não se correlacionou de forma evidente com a presença de lesões pulmonares detectadas na TAC.

No doente que apresentava uma redução do valor de alfa 1 antitripsina foram observadas na TAC torácica bolhas nos lobos superiores, nos segmentos apicais direito e esquerdo. A redução deste inibidor das proteases pode favorecer o aparecimento mais precoce da lesão característica da patologia estudada. Existem evidências de que a presença de Fenótipos de α_1 AT mais raros, M secundário, F, S ou Z, não sendo mais frequentes nos doentes com E.A. comparativamente à população geral, constituem, nesta patologia, um factor de risco acrescido para a distensão pulmonar e dificuldade na capacidade de difusão na membrana alvéolo-capilar.⁴⁷

Analisando parâmetros analíticos do sangue relativamente à presença de patologia ocular foram encontrados indicadores evidentes de actividade da doença nos seis doentes que apresentavam uveíte na observação oftalmológica. A percentagem de doentes em que foi possível confirmar a existência de uveítes (20%) igualou-se ao das séries da literatura que apontam valores mais baixos de envolvimento ocular nesta patologia.²²

A ligação entre HLA-B27 e susceptibilidade e para a espondilite anquilosante foi relatada em diversos trabalhos. O HLA B27 representará uma família de 11 alelos (B*2701-11) que podem variar em função dos grupos populacionais estudados. O HLA B*2705 parece estar largamente difundido tal como foi observado entre a nossa população; o B*2702 parece estar limitado às populações caucasianas e com elevada frequência entre os habitantes do médio Oriente e Norte de África estando o B*2703 presente no Oeste de África. O B*2706, B*2703 e B*2709 são frequentemente mencionados como factores de associação negativa.⁴⁸ Curiosamente entre os dinamarqueses com a doença apenas foi observado o sub-tipo B*2705 ao contrário dos controlos que apresentavam B*2705 em 90% e B*2702 em 10% das determinações.⁴⁹ De igual modo num trabalho desenvolvido na Indonésia não encontraram os sub-tipos B*2701, B*2702, B*2703, B*2708, B*2709 em qualquer dos indivíduos estudados, estando o B*2706 também ausente em todos os doentes, ao contrário da população saudável onde este último estava presente em 81% dos estudados.⁵⁰ Os sub-tipos B*2706 e B*2704 são próximos diferindo pouco nas composições aminoacídicas, embora apenas o último apareça relacionado com a doença. A maior diferença entre eles reside na Tyr do C - terminal proeminente entre os péptidos ligados ao B2704. Aliás a utilização do Tyr como uma ancora do C-terminal é o único aspecto

funcional partilhado pelos sub-tipos associados à EA, B*2705, B*2702 e B*2704 e ausente no B*2706, o que de facto sugere constituir um achado crítico para a intervenção desta molécula na patogenia da doença.⁵¹ A comparação dos peptídeos ancora do C terminal evidenciados no B*2702 e B*2705 que são principalmente monómeros de arginina na posição P2, difere da especificidade da molécula B*2709 que aceita resíduos hidrofóbicos apenas no C terminal. A substituição do Val por Tyr no C Terminal reduz fortemente a ligação às moléculas B*2709.⁵² Um trabalho desenvolvido por D'Amato revelou que o HLA-B*2709 difere do alelo mais frequentemente ligado à doença HLA-B*2705 pela substituição (His vs Asp) na posição 116 e parece influenciar pela sua posição a ligação de peptídeos às moléculas de HLA classe I. As diferenças de carga e tamanho desta substituição aparentemente exclui a aceitação de peptídeos artrogénicos.⁵³ É sabido que polimorfismo no exon 2 do HLA B27 influencia *in vitro* a sua função como um elemento de restrição. Parece pois que a E.A. será bastante rara em portadores do HLA B 2703⁵⁴ e de HLA B 2706.⁵⁵

Um estudo realizado no Reino Unido revelou um predomínio de prevalência do sub-tipo HLA B2702 e ausência de diferenças significativas de doentes relativamente à população geral.⁵⁶ Um outro estudo realizado na Europa do Norte e Rússia apenas revelou a presença do B*2705 (86 a99%) e de B*2702, tipagens não diferindo indivíduos saudáveis dos doentes.⁵⁷ Na Alemanha os subtipos encontrados foram os mesmos, também com distribuição incluindo saudáveis e doentes, embora os últimos apresentem valores mais elevados do sub-tipo B*2702. (58). Na população caucasiana hispânica o sub-tipo predominante é o B*2705 seguido do B*2702. ⁵⁹ E no Japão os sub-tipos dominantes são o B*2704 e B*2705, o primeiro mais predominante, ambos presentes na população e ambos associados à doença.⁶⁰ Neste trabalho foram encontrados os sub-tipos B*2705 e B*2702 em percentagens próximas entre os doentes e os saudáveis, estando nos últimos também presente o sub-tipo B*2707.

Estão igualmente referidos arranjos B27/C na E.A. Em mexicanos foi observada a presença preferencial de B*2705/Cw*0102, B*2705/Cw*020022 e B*2702/Cw*02022.⁵⁹ No nosso trabalho a associação B*2705/C*0102 esteve presente em 35% dos doentes, sem se registarem diferenças importantes relativamente ao estadio da doença.

A presença de HLA-B40 parece aumentar, ainda mais, (3 vezes) o risco de desencadear a doença. Neste grupo o HLA-B40 esteve presente em dois doentes ambos com HLA B*27 e ambos com marcadores indicativos de lesão

extra-articular importante. O alelo HLA-B39, particularmente frequente entre os doentes HLA B27 negativos,⁶¹ foi identificado em três doentes -10% sendo dois HLA B27 negativos. Também está descrita associação ao HLA B 60, numa forma muito menos marcada, mas presente também em doentes negativos para o HLA-B27. O HLA-B 60 pode funcionar como um gene de susceptibilidade para a doença independente do HLA B27. Pode ainda funcionar como um elemento de restrição na apresentação artrogénica do peptídeo ou funcionar ele próprio como um peptídeo antigénico. Não foi encontrado qualquer doente com este fenótipo na presente série. Outras associações MHC nomeadamente em relação a HLA-A não se têm estabelecido de modo inequívoco.⁶²

Aparentemente os diferentes subtipos nos diferentes grupos populacionais terão influência na susceptibilidade para a doença e terão capacidade para modelar a sua expressão e gravidade clínica. A pesquisa de envolvimento extra-articular é imperativa numa patologia com custos sócio-económicos consideráveis para obviar a deterioração eminente destas situações, para a global compreensão da sua etiopatogenia e, em última instância, para um adequado controlo terapêutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Rheumatism I populations Lawrence J.S. London Heineman 1977.
2. Rheumatological Diseases Prakast 1992.
3. Reumatologia Clinica J. Rotés Queirolo.
4. **Westman P., Leirisalo-Repo M., Partanen J., Koskimies S.** A comparative study of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis and HLA-B27 positive peripheral reactive arthritis. *Arthritis Rheum* (6) Jun 1996:943-949.
5. **Tani Y., Tiwana H., Hukuda S. e col.** Antibodies to klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and Rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (24) Jan 1997:109-114.
6. **Sprekels SH, Van Kregten E, Feltkamp.** IgA antibodies against klebsiella and other gram negative bacteria in ankylosing spondylitis and acute anterior uveitis. *Clin Rheumatol* (15) Jan 1996: 48-51.
7. **Gerald P. Rodnan, Ralph Schumacher.** Primer on the Rheumatic Diseases.
8. Epidemiologic aspects, clinical features, and management of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1994,(6) 354-359.
9. **Archer JR.** HLA-B27 and its role in Arthritis. *Rheumatol Europe* 1994.
10. **Harrison.** Principles of Internal Medicine.
11. **Grant J., Husby G.** The Epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 22:319-334,1993.
12. **Telo de Moraes, J.C.** Temas de Imagiologia Osteo-Articular - 2º 1991:303-315.
13. **Robalo Cordeiro AJA.** Fibrose Pulmonar. *Rev Portuguesa de Pneumologia* 1995; 1:7-16.
14. **Chieira C.** Conectivites. *Via Pneumológica* 1993; 1: 42-7.
15. **Doll NJ, Salvaggio JE.** Pulmonary Manifestation of the Collagen Vascular Diseases. *Seminars in Respiratory Medicine* 1984; 5: 273-81.
16. **Baydur A, Mongan ES.** Thoracic Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Seminars in Respiratory Medicine* 1988; 9:305-17.
17. **Hunninghake G., Fauci.** Pulmonary Involvement in the Collagen-Vascular Diseases. Pathogenesis of the Pulmonary Lesions in the Collagen-Vascular Diseases.
18. **Ferdoutsis M., Bouros D., Meletis G., Patsourakis G., Siafakas.** Diffuse interstitial lung disease as an early manifestation of ankylosing spondylitis. *Respiration* 1995; 62(5):286-289.
19. **DeRemee RA.** New approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 427-8.
20. **Hunninghake GW, Kalica A.** Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Crit Care Med* 1995; 151: 915-8.
21. **J.Flament, D.Storck.** Oeil et pathologie generale. *Société Française D'ophtalmologie:* 1998.
22. **J.P. Faure, E.Bloch-Michel P.le Hoang E.** Immunopathologie de L'oeil Société Française D'ophtalmologie: *Vadot,* 1988.
23. *Immunologie Revillard.* 1995.
24. **Ivan Roitt.** Essential Immunology. 1994.
25. **Auli Toivanen, MD, Paavo Toivanen, MD.** Epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects of reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Current Opinion in Rheumatology* (7) 1995:279-283.
27. **Joachim Sieper, Jurgen Braun Arthritis & Rheumatism.** Pathogenesis of Spondylarthropathies: Persistent Bacterial Antigen, Autoimmunity or both? (38) Nov 1995: 1547-1554.
29. **Inman R D, Scofield R H.** Etiopathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 6:360-70,1994.
30. **Sieper J, Braun J.** Pathogenesis of Spondylarthropathies. *Arthritis & Rheumatism*, 38, 11, Nov 1995, 1547-54.
31. **Gao XM, Wordsworth P, McMichael A.** Collagen specific Cytotoxic T lymphocyte responses in patients with ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Eur J Immunol*, 24:1665-70,1994.
32. **Hakala M, Kontkanen E, Koivisto O.** Simultaneous presentation of upper lobe fibrobulbous disease and spinal pseudarthrosis in a patient with ankylosing spondylitis. *Am Rheum Dis*, 49:9,1990 Sep,728-9.
33. **Schonfeld N, Matthiessen W, Grassot A.** Complications of Pulmonary involvement in Bechterew's disease. *Aktuelle Radiol*, 1:5,1991 Sep,249-52.
34. **Tanoue LT.** Pulmonary involvement in collagen vascular disease: a review of the pulmonary manifestations of the Marfan Syndrome, Ankylosing Spondylitis, Sjögren's Syndrome and relapsing polycondritis. *J. Thoracic Imag.*, 7:2,1992 Mar,62-77.
35. **Jeandel P, Bonnet D, Chouc Py et al.** Demonstration of subclinical pulmonary alveolitis in spondylarthropathies. *Rev Rheum Ed Fr*, 61:5,1994, May, 301-9.
36. **Falasci F., Sbragia P., Trippi D., Neri E., Cambi L., Federiconi E.** Study of bullous fibrosis of the upper lobes in ankylosing spondylitis with high-resolution computerized tomography. *Radiol Med*, 92,(4) Out,1996: 358-362.
37. **Jeandel P., Bonnet D., Chouc PY, e col.** Demonstration of subclinical pulmonary alveolitis in spondylarthropathies. *Rev Rhum Ed Fr*, 61 (5) May, 1994: 301-309.
38. **Todo-Bom A., Chieira C., Filipe C. e col.** Alveolite Sub-Clinica na Artrite Reumatoide. *Via Pneumológica* IV (2) 1991.

39. **Casserly I., Fenlon H., Breatnach E., Sant S.** Lung Findings on high-resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis-correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol* 36(6) Jun 1997:677-682.
40. **Fenlon H., Casserly I, Sant S., Breatmach E.** Plain radiographs and thoracic high-resolution CT in patients with ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol* 168 (4) April 1997:1067-1072.
41. **Chanana A., Sharma O.** Pulmonary involvement in unusual multisystem disorders. *Curr Opin Pulm Med* 3(5) Sep, 1997: 384-390.
42. **Ferdoutsis M,Bowos D,Meletis G,et al.** Diffuse interstitial lung disease as an early manifestation of ankylosing spondylitis Diffuse interstitial lung disease as an early manifestation of ankylosing spondylitis. *Respiration* 62:5,1995,286-9.
43. **Tani Y,Tiwana H,Hukuda S,et al.** Antibodies to Klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 1:24,1997 Jan,109-14.
44. **Creemers MC,Van't Hof M A,Franssen MJ,et al.** Disease activity in Ankylosing Spondylitis: Selection of a core set of variables and a first set in the development of a disease activity score. *Br J Rheumatol*, 9:35,1996 Sep,867-73.
45. **Sprenkels SH, Van Kregten E, Feltkamp TE.** IgA antibodies against Klebsiella and other Gran-negative bacteria in Ankylosing Spondylitis and acute anterior uveitis. *Clin Rheumatol*,15,sup 1,1996 Jan,48-51.
46. **Creemers M.C., Van't hof MA., Franssen MJ e col.** Disease activity in Ankylosing Spondylitis: selection of a core set of variables and a first set in the development of a disease activity score. *Br J Rheumatol* (9) Set1996:867-873.
47. **Eulry F., Marotel C.,Lechevalier D., Hagueauer D., Crozes P., Magnin J.** Respiratory involvement in ankylosing spondylarthritis: Relations to alpha-1-antitrypsin phenotypes and tobacco consumption. *Rev Rhum Ed Fr*, 61 (6) Jun ,1994: 405-414.
48. **Gonzalez-Roces S., Alvarez M., Gonzalez S. & col.** HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 49 (2) Feb, 1997:116-123.
49. **Baech J.,Schmidt-Olsen S., Steffensen R., Varming K., Grunnet N., Jersild C.** Frequency of HLA-B27 subtypes in a Danish population and in Danish patients with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 49 (5) May, 1997:499-502.
50. **Nasution A.,Mardjuadi A., kunmartini S & col.** HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropathy. *J. Rheumatol*, 24 (6) Jun. 1997 :1111-1114.
51. **Garcia F., Marina A., Lopez de Castro J.** Lack of carboxyl-terminal tyrosine distinguishes the B*2706-bound peptide repertoire from those of B*2704 and other HLA-B27 subtypes associated with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 49 (3) Mar, 1997:215-221.
52. **Fiorillo M.,Meadows L, D'Amato M., Shabanowitz J., Hunt D., Appella E., Sorrentino R.** Susceptibility to ankylosing spondylitis.correlates with the C-terminal residue of peptides presented by various HLA-B27 subtypes. *Eur J. Immunol* 27(2),Fev 1997:368-373.
53. **M.D'Amato,M.T.Fiorillo, C.Carcassi, A. Mathieu, A. Zuccarelli, P.P. Bitti, R. Tosi & R. Sorrentino.** Relevance of residue of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J. Immunol* 25:3199-320,1995.1994:295-308.
54. **Hill A V,Allsopp CE,Anstey N M,Greenwood BM,McMichael A J.** HLA Classe I typing by PCR:HLA B 27 and an african B27 subtipte. *Lancet* 1991;337:640-2.
55. **Reveille J., Suarez Almazor M., Russell A.,e col.** HLA in ankylosing spondylitis: is HLA-B27 the only MHC gene Involved in disease pathogenesis? *Semin Arthritis Rheum* 23.
56. **Brown M A,Pile K D,Kennedy L Ge al.** HLA class I associations of anKilosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1996;55:268-270.
57. **Erdes S., Gusev I., Krylov M., Benevolenskaia L.** Spondyloarthropathies and HLA-B27 subtypes in the populations of the Russian North. *Ter Arch*,69(5)1997 :41-43.
58. **Frankenberger B., BreitKopf S., Albert E., Scholz S., Keller E., Schattenkirchner M.,Weiss E.,Kellner H.J.** Routine molecular genotyping of HLA -B27 in spondyloarthropathies overcomes the obstacles of serological typing and reveals an increased B*2702 frequency in ankylosing spondylitis. *Rheumatol*, 45 (5) May 1997 :899-903.
59. **Lopez-Larrea C.,Gonzales -Roces S., Dminguez O., e col.** Characterization of B27 haplotypes by oligotyping and genomic sequencing in the Mexican Mestizo population with ankylosing spondylitis: juvenile and adult onset. *Hum Immunol*, 43, 1995:174-180.
60. **Yamaguchi A., Ogawa A.,Tsuchiya N., Shiota M., Mitsui H., Tokunaga K., Tadokoro K., Juji T., Ito K.J.** HLA-B27 subtypes in Japanese with seronegative spondyloarthropathies and healthy controls. *Rheumatol*, 23 (7) Jul 1996 :1189-1193.
61. **Yamaguchi A., Tsuchiya N., Mitsui H., e col.** Association of HLA-B29 with HLA-B27 negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum* 38, 1995 : 1672-1677.
62. **Lopez Larrea C,Sugirachato K,Mehra NK,et al.** HLA B27 sub types in Asian patients with ankylosing spondylites. Evidence for new associations. *Tissu antigens* 1995; 45:169.

Vulvovaginite alérgica na criança. Relato de casos, tratamento e revisão de literatura

PAULA SILVA DE ABREU MORAES*

INTRODUÇÃO

Crianças portadoras de sintomas vulvovaginais recorrentes e “inespecíficos”, já avaliados pelo pediatra e pela ginecologista, começam a aparecer nos consultórios de alergia após a exclusão de causas infecciosas.

Busca-se um diagnóstico e uma nova modalidade terapêutica.

Neste artigo, apresentam-se três casos de crianças descendentes de pais alérgicos, com vulvovaginite pruriginosa persistente, e ao mesmo tempo sintomas alérgicos nasais. Da mesma maneira que nas mulheres adultas, a mucosa vaginal infantil está apta a responder a um estímulo alérgico.¹ Uma atenção maior para esta possibilidade abre um caminho adicional na abordagem de um grande número de meninas.

PALAVRAS-CHAVE: Vulvovaginite alérgica, vulvovaginite na criança, vulvovaginite por ácaros, candidíase vaginal de repetição.

KEY-WORDS: *Allergic vulvovaginitis, vulvovaginitis in children, vulvovaginitis caused by mites, recurrent vulvovaginitis candidiasis.*

CASO 1

MSC, 7 anos, encaminhada pelo pediatra e pelo ginecologista, com história de prurido e corrimento vaginal inodoro, esverdeado e persistente há quatro anos. A cultura da secreção vaginal foi negativa para *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardenerela vaginalis*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, bactérias aeróbicas e anaeróbicas. Concomitantemente, apresentava rinorréia aquosa persistente, espirros e prurido nasal. Negava sintomas brônquicos. A anamnese revelou um deficiente controle ambiental para substâncias inaláveis e história de atopia em ambos os pais.

Apresentava facies de atopia, com prega de Denie Morgan, olheiras, cílios muito grandes. O exame da mucosa nasal mostrou rinorréia aquosa, palidez, cornetos normais. Pulmões normais. Pele seca com eczemátides. O exame externo da genitália era normal, com condições higiênicas adequadas. Teste cutâneo de leitura imediata por puntura com antigénios da IPI-ASAC do Brasil mostrou reação fortemente positiva para poeira domiciliar e dermatofagóides, e negativa para *C. albicans*. Foi realizado controle com histamina e solução excipiente. Solicitado um “swab anal” para pesquisa de oxiúros, o resultado foi negativo.

Foi prescrito um rígido controle ambiental para agentes inaláveis, anti-histamínicos (ceterizina) durante dois meses e beclometasona nasal. Em três meses, a família afirmava ter aderido ao controle ambiental e a paciente apresentava melhora importante dos sintomas vaginais, com regressão quase total da leucorréia. O mesmo aconteceu com os sintomas nasais, persistindo porém em pequena escala a rinorréia aquosa, que regrediu com brometo de ipratrópio tóxico.

CASO 2

PBF, 9 anos, encaminhada pelo ginecologista, com história de prurido vulvovaginal persistente acompanhado de eczema vulvar há dois anos, sem corrimento, ao lado de sintomas alérgicos nasais: prurido nasal, espirros, coriza e obstrução nasal. Os sintomas nasais já duravam quatro anos. Cultura de secreção vaginal negativa para *Candida albicans*, *Trichomonas*, *Mycoplasma*, bactérias aeróbicas e anaeróbicas. Glicemia normal. O “swab anal” para pesquisa de oxiúros foi negativo. Negava sintomas brônquicos e tinha história familiar de atopia.

O exame da mucosa nasal revelou palidez e hipertrofia dos cornetos. Faringe hiperemiada, granulosa. Pulmões normais. Pele normal. O exame externo da genitália mostrou hiperemia acentuada dos grandes e pequenos lábios, do clitóris, vestibulo e intróito vaginal. Escarificações e áreas de liquenificação nos grandes lábios e perineo. Região anal sem alterações. Teste cutâneo de

* Hospital Mater Dei, Belo Horizonte - Brasil

leitura imediata com antigénio da IPI-ASAC do Brasil mostrou reacção fortemente positiva para poeira domiciliar e dermatofagóides; negativa para *C. albicans*. A leitura do teste depois de cinco horas também foi negativa para o fungo. Realizado controle com histamina e solução excipiente.

Foi reforçado o controle de inalantes (que pela anamnese não era tão ruim). Prescrito loratadina por dois meses, beclometasona nasal e compressas da solução para nebulização de cromoglicato a 2% na vulva, uma vez que a paciente já vinha fazendo uso de corticosteróides tópicos, sem melhora definitiva. Após 60 dias, a paciente apresentava regressão total do quadro vulvovaginal e melhora acentuada dos sintomas nasais. A beclometasona foi substituída então pelo cromoglicato.

CASO 3

GBB, 12 anos, encaminhada pela mãe, que era pediatra e portadora de candidíase vaginal de repetição. Temia que a filha “estivesse a seguir pelo mesmo caminho”. Relatava intenso prurido vulvovaginal há um ano, acompanhado de corrimento inodoro. Ainda não apresentava sinais de puberdade e já havia passado por três ginecologistas, que excluíram *Candida*, *Trichomonas*, *Gardenerela* e *Mycoplasma*. Foram prescritos poli-microbicidas e corticóides para aplicação local. Sem melhora. A glicemia e a avaliação da função tireoidiana eram normais. Trazia hemograma mostrando sete mil leucócitos com 1100 eosinófilos (15%). O exame parasitológico de fezes colhido no MIF, durante cinco dias, também mostrou-se negativo para protozoários e metazoários. Apesar disso, a mãe administrou albendazol.

Foi um bebé chiador, apresentou asma brônquica até os cinco anos de idade. Começou com quadro de rinite aos oito anos e vinha apresentando piora progressiva, apesar do uso de anti-histamínicos, corticóides tópicos e do controle ambiental adequado (sic). Pai portador de asma e mãe portadora de rinite alérgica.

A paciente apresentava-se irritadiça, dizendo-se desanimada e cansada de ir a médicos. O exame físico mostrou olheiras, palidez da mucosa nasal com hipertrofia de cornetos, pulmões normais, *peak flow* normal. Pele ressecada. Não consentiu no exame físico da genitália. O teste cutâneo de leitura imediata com antigénios de IPI-ASAC do Brasil foi fortemente positiva para poeira domiciliar e dermatofagóides, mas negativo para *Candida albicans* aos 15 minutos e após cinco horas. Realizado controle com histamina e solução excipiente. Um reforço na anamnese revelou que havia mofo no armário onde a paciente guardava suas calcinhas, fato desconhecido pela mãe no momento da consulta e confirmado por telefone mais tarde.

Foi prescrito controle ambiental para inalantes, cromoglicato nasal e em compressas na vulva e imunoterapia com poeira doméstica e ácaros utilizando extratos padronizados da IPI-ASAC do Brasil. O uso de anti-histamínicos por um período maior do que uma semana foi evitado porque a paciente apresentava sinais de obesidade incipiente. O mesmo motivo reforçou a prescrição da imunoterapia. Após 12 meses de tratamento, apresentava melhora acentuada do quadro nasal e vaginal, persistindo discreta secreção vaginal, diagnosticada como fisiológica pela ginecologista.

Observação - Esta paciente não concordou com o exame de genitália e, por respeito ao seu pudor, ele não foi realizado. Os dados para o diagnóstico foram baseados na informação da mãe e da ginecologista (Código de Ética Médica: artigos 56, 57 e 63).

A leitura do teste cutâneo cinco horas após sua aplicação foi efectuada na tentativa de surpreender uma possível fase tardia da reacção imediata, presente em uma pequena percentagem de pacientes, nos quais a reacção mostrou-se negativa aos 15 minutos.

DISCUSSÃO

A mucosa vulvovaginal está perfeitamente apta a responder a um estímulo alérgico, da mesma maneira que as outras mucosas, sendo que estas reacções podem também acometer a genitália das crianças. Esta probabilidade deve ser especialmente aventada se as meninas são portadoras de alguma doença alérgica prévia e se existem antecedentes familiares de atopia.¹

O histórico das alergias vaginais por inalantes nos remete ao primeiro relato, de 1926, quando Joachimovitz² observou secreção vaginal rica em eosinófilos em mulheres com sintomas de polinose. Em 1944, Thomas e Wiksten³ relataram o caso de um paciente, cuja deposição de pequena quantidade de polens na sua parede vaginal produzia alterações na mucosa e produção de secreção aquosa a partir do cérvix.

Em 1948, Mitchell⁴ relatou uma série de 8 crianças, da quais a mais velha tinha 11 anos e todas apresentavam rinoconjutivite polínica associada a vulvovaginite. Os sintomas de ambos os sistemas foram aliviados com imunoterapia. Em 1951, Mulligan⁵ também relatou o caso de uma criança de 8 anos, no qual os sintomas de polinose eram acompanhados de vulvovaginite. Em 1964, Berma⁶ estudou 16 casos de crianças entre 4 a 8 anos que apresentavam sintomas nasais e vaginais apenas na época da polinização, e que apresentaram melhora com a hipossensibilização específica.

Em 1988, Witkin et al.⁷ quantificaram o IgE em resposta a polens na secreção vaginal de mulheres portadoras de candidíase vaginal de repetição, e em 1995, Dhaliwal e Fink⁸ relataram o caso de uma criança de 10 anos que apresentava sintomas nasais e vaginais desencadeados por polens. Equivocadamente, eles afirmaram que eram os primeiros a relatar um caso de vaginite, muito possivelmente causada por polens.

Na maioria desses trabalhos, os autores tecem conjecturas a respeito das vias de sensibilização vaginal: absorção sistêmica após inalação,^{6,8} contacto com roupas e mãos, e mesmo através da ingestão de alimentos contaminados por polens.⁶

Além de polens, relatos na literatura dão conta de outros antigénios, tais como alimentos e drogas que sensibilizam a mucosa vaginal após a ingestão oral ou após contacto sexual com parceiros que os haviam ingerido.^{9,10}

Contactantes são também uma causa importante e não diagnosticada de prurido vulvar, mesmo em sensibilizações a distância.¹¹ Em 1994, Lewis et al.¹² relataram o caso de uma mulher de 35 anos que apresentava prurido vulvar há 15 anos, desde quando começou a tocar violoncelo. Os sintomas melhoravam quando ela tocava com menos frequência. Um "patch" teste mostrou-se positivo para o colofónio. A resina usada para encerrar o instrumento musical continha colofónio; a paciente apresentou regressão total do quadro com a interrupção de seu uso.

Alguns trabalhos sugerem existir substâncias que podem causar reacções mais intensas na vulva do que em outros locais.¹³ Isto nos remete ao esmalte de unha, que causa frequentes reacções na face e poucas nas mãos e pés onde é usado. Outros revelam elevada concentração de determinados compostos na vagina, depois de serem indetectáveis na saliva e no sangue.^{14,15} Existe uma teoria que propõe um mecanismo de contracorrente do fluxo sanguíneo no trato genital feminino, o que em parte explicaria estes eventos.¹⁶

Em extensa revisão de literatura não se encontrou qualquer referência a ácaros sensibilizando a mucosa vaginal, apesar de sua participação na dermatite atópica e em possíveis alergias alimentares.¹⁷ Fica a pergunta: "se polens, alimentos, drogas e contactantes podem, por que ácaros não podem?"

Os casos aqui apresentados e diversos outros que têm surgido mostram evidências indirectas da participação dos ácaros na gênese de sintomas vaginais em crianças. E possivelmente em mulheres adultas também. A história familiar de atopia e a presença de rinite em todos eles, com teste cutâneo de leitura imediata positivo para ácaros,

reforçam a hipótese. Uma provocação vaginal fecharia o diagnóstico. Quando interrogados sobre esta possibilidade, todos os responsáveis pelas crianças não concordaram com o procedimento, que obviamente é questionável do ponto de vista ético. No caso de polens, o diagnóstico é bem mais fácil, tendo em vista a sazonalidade dos sintomas. A dosagem de IgE específica para *Dermatophagoides ssp* no lavado vaginal também seria de grande ajuda no diagnóstico de certeza da sensibilização vaginal a ácaros domiciliares.

O tratamento dos três casos apresentados neste trabalho incluiu controle ambiental para inalantes, aqui descritos pela primeira vez no tratamento de vaginites. Os anti-histamínicos foram utilizados nos três casos. Estas drogas foram usadas em todos os casos revistos, com resultados variáveis.^{4,5,6,8}

A imunoterapia com extracto de polens foi usada em todos os casos revistos, com bons resultados, com excepção do caso de 1995,⁸ cujos autores a interromperam devido à pioria dos sintomas vaginais e a reacções sistêmicas. Analisando do ponto de vista histórico, isto coincide com a tendência mundial actual, e especialmente a americana, de se fazer imunoterapia com extractos concentrados e potentes, já iniciando com altas concentrações.

Essa pioria do quadro vaginal com a imunoterapia coincidiu em parte com os resultados do estudo de Moraes,¹⁸ cuja injeção de extractos mais concentrados de antigénios de *Candida albicans* em pacientes portadoras de candidíase vaginal de repetição desencadeou uma série de crises de candidíase em pacientes já controladas e estáveis. Na paciente número 3, a imunoterapia foi utilizada com bons resultados, começando com concentrações mais baixas do que as habituais em virtude das possíveis particularidades de fluxo e de concentração da mucosa vaginal já descritas.

O uso do cromoglicato é preconizado por alguns autores na vaginite por polens¹⁹ e por sémen.²⁰ Aqui ele foi usado improvisadamente, utilizando as ampolas da solução para nebulização em compressas locais. Dworetzky¹⁹ o utilizou da mesma forma em mulheres adultas, usando-o em seringas para instilação intravaginal na vaginite polínica. Na vaginite por sémen, ele foi utilizado na forma de creme a 8%, também intravaginal. A formulação do creme nestas concentrações para aplicação externa é tão dispendiosa que inviabilizou o seu uso nas pacientes aqui estudadas.

O corticóide tópico na vulva foi evitado nos casos apresentados, já que as pacientes o haviam utilizado sem melhora ou com recidiva. Foi empregado topicamente

para aliviar os sintomas nasais em todas elas. No caso de 1995, os autores afirmaram que diante do fracasso da imunoterapia e dos anti-histamínicos, a paciente só obteve controle dos sintomas com corticóide sistêmico durante a estação polínica.⁸

Um outro aspecto fascinante e curioso desse tema é a associação dos sintomas nasais e vaginais, poupando a mucosa brônquica. Isso ocorreu não apenas nesses três casos, mas em todos os casos revistos desde 1944. Algum factor ainda não explicado parece inibir a vaginite na presença da asma ou desencadeá-la quando a asma cessa e vem a rinite. Voltemos à leitura do caso número 3. Isto reforça a tese da existência de uma síndrome naso-vaginal alérgica.²¹

O primeiro autor a falar dessa associação foi o otorrinolaringologista Fliess, em 1895.²² Ele era discípulo e se correspondeu por um longo tempo com Freud, tendo escrito uma obra denominada “Les relations entre le nez et les organes genitaux féminins” (As relações entre o nariz e os órgãos genitais femininos).

Abordando agora a questão da candidíase, vimos que em nenhuma das crianças a cultura da secreção vaginal mostrou-se positiva para o fungo. Também o teste cutâneo de leitura imediata foi negativo em todas elas, excluindo em parte a possibilidade da candidíase alérgica vulvo-vaginal. Isto explica-se facilmente, pois o fungo raramente habita ou causa danos em uma vagina não-estrogénica.²³ Além do mais, a discussão do caso com os ginecologistas confirmou a hipótese: candidíase vaginal não é comum antes da menarca. Mas pode-se deduzir que essas crianças terão maior propensão à candidíase vaginal de repetição em virtude de a vagina já se apresentar como um órgão de choque e de possível hiperreactividade,¹ além do facto de a candidíase pode se instalar secundariamente a um quadro alérgico vaginal.^{1,7}

A história natural da doença mostra que ela costuma ocorrer em pacientes atópicas, especialmente portadoras de rinite, algum tempo depois de elas terem iniciado a actividade sexual genital.²⁴ Contudo, algumas mulheres relatam claramente a ocorrência de sintomas vaginais crónicos, como corrimento e prurido desde a infância. Estes sintomas eram concomitantes aos sintomas respiratórios, e uma longa história de visitas ao ginecologista e aplicações de creme vaginais está quase sempre presente na infância desse subgrupo de pacientes.

O trauma repetitivo da mucosa e o efeito imunossupressor do sêmen na vagina de uma paciente atópica são factores etiopatogénicos importantes, que dão início à longa e frustrante patologia, que se encerra com a menopausa (e consequente baixa de estrogénio), ou

que pode ter o seu curso modificado na maioria das vezes pela imunoterapia com o extracto de *Candida albicans*.²⁵⁻²⁸

Ao lado do estudo retrospectivo dessas mulheres, faz-se absolutamente necessário o estudo prospectivo dessas meninas. Um grande desafio a ser enfrentado seria uma maneira de impedir no futuro o desenvolvimento da candidíase de repetição nessas crianças, e ao mesmo tempo permitir-lhes desfrutar de um convívio sexual normal durante a vida adulta.

Uma bela lição de observação e de tudo o que foi estudado e revisto nos parágrafos anteriores também nos é fornecida através de um livro do século passado. O Dr. Chernoviz era um médico polonês, diplomado pela Universidade de Montpellier, na França, que aqui exerceu a medicina em meados do século XIX. Ao partir, deixou uma obra de medicina popular muito lida no Brasil daquela época de poucos médicos e recursos. Quase toda família brasileira de classe média do início deste século possuía um exemplar do “Dicionário de Medicina Popular e das Ciências Accessórias”.²⁹ As leucorreias eram genericamente denominadas “flores brancas” e, na letra f do dicionário, encontramos os seguintes dizeres:

“São muito comuns nas grandes cidades, e pode-se dizer sem exageração, que elas sós constituem ou determinam mais da metade dos incómodos nas senhoras. Esta moléstia ataca indistintamente as mulheres casadas e as viúvas, podendo às vezes afectar meninas de quatro ou oito anos. As circunstâncias predisponentes são a habitação em lugares húmidos, mal arejados, o abuso dos alimentos lácteos, áqueos, farináceos...

...As flores brancas duram ordinariamente muito tempo: há pessoas afectadas delas toda a vida. É mui difícil curar esta afecção. Para obter este resultado, é preciso mudar as meninas para habitações arejadas e espaçosas...”

AGRADECIMENTO

Ao Prof. Dr. Nelson Mendes, pelas palavras de estímulo e incentivo, fundamentais quando se lida com o “novo”.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Moraes PSA.** Vulvovaginites alérgicas. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 1996;19(2):51-4.
2. **Joachimovitz R.** Menstruationsstorungen bei heufieber; eine studie uber anaphylaktisches am uterus. *Med Klin* 1926;22:294 (apud).
3. **Thomas J, Wiksten VP.** Allergy in relation to genitourinary tract. *Ann Allergy* 1944;2:396.
4. **Mitchell W.** Vulvovaginal pruritus associated with hay fever. *Ann Allergy* 1948;6:144.
5. **Mulligan RM.** Pollinosis with intense pruritus vulva. *Ann Allergy* 1951;9:104.

6. **Berman B.** Seasonal allergic vulvovaginitis caused by pollen. *Ann Allergy* 1964;22:594-7.
7. **Witkin SS, Jeremias J, Ledger WJ.** A localized vaginal allergic response in women with recurrent vaginitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:412-6.
8. **Dhaliwal AK, Fink JN.** Vaginal itching as a manifestation of seasonal allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:781-2.
9. **Simon MR, Tubergen D.** Chronic mucocutaneous candidiasis clinically exacerbated by type I hypersensitivity. *Clin Immunol Immunopathol* 1979;14:56-63.
10. **Green RL, Green MA.** Postcoital urticaria in a penicillin sensitive patient: Possible seminal transfer of penicillin. *J Am Med Assoc* 1985;254:531.
11. **Marren P, Wojnarowska F, Powell S.** Allergic contact dermatitis and vulvar dermatosis. *Dr J Dermatol* 1992;126:52-6.
12. **Lewis FM, Gawkrödger DJ, Harrington CI.** Colophony: an unusual factor in pruritus vulvae. *Contact Dermatitis* 1994;31:119.
13. **Britz MB, Maibach HI.** Human cutaneous vulvar reactivity to irritants. *Contact Dermatitis* 1979;5:375-7.
14. **Rosenzweig M, Wlater M.** Absorption of proteins from the vagina and uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1943;42:286.
15. **Sjöberg I, Hakansson S, Holm SE.** Accumulation of penicillin in vaginal fluid. *Obstet Gynecol* 1990;75:18-22.
16. **Bendz et al.** Exchange of krypton 85 between the blood vessels of the human uterine adnexa. *J Reprod Fert* 1979;57:137.
17. **Baggio D, Ambrózio LC, Antilla M.** Ácaros ambientais e as manifestações alérgicas. *Rev Bras Alerg Immunopathol* 1989;12(2):56-66.
18. **Moraes PSA.** Eficácia da imunoterapia na candidíase vaginal de repetição-Estudo prospectivo. *Rev Bras Alerg Immunopathol* 1996;19(1):23-8.
19. **Dworetzky M.** Allergic vaginitis: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1752-3.
20. **Jones WR.** Allergy to coitus. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1991;31:137-41.
21. **Moraes PSA.** Estudo da associação entre a candidíase vaginal de repetição e a rinite alérgica. *Rev Bras Alerg Immunopathol* 1995;18(3):85-90.
22. **Fliess W.** As relações entre o nariz e os órgãos genitais femininos. Na tradução francesa de J Guire e P Aush. No livro "O que quer uma mulher" - Serge Andre. *Jorge Zahar Editor*.
23. **Rosenfeld WD, Clark J.** Vulvovaginitis and cervicitis-Adolescent Gynecology-Pediatric *Clin N Amer* 1989; 36(3): 489-97.
24. **Moraes PSA.** Relação sexual: Principal factor desencadeante na candidíase vaginal de repetição. Estudo do tempo decorrente entre o início da actividade sexual e a candidíase de repetição. *J Bras Ginecol* 1996;106(8):295-9.
25. **Rigg D et al.** Recurrent allergic vulvovaginitis. Treatment with *Candida albicans* allergen immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:322-6.
26. **Moraes PSA.** Tratamento imunoterápico na candidíase vaginal de repetição. Estudo prospectivo de 36 pacientes. *J Bras Ginec* 1996;106(5):155-9.
27. **Monteiro F, Loja C, Cavalcanti L, Garces N.** Investigação e tratamento da vulvovaginite recorrente por *Candida* - Análise de 90 casos - Tema livre n.º 99 - Anais do XXV Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 1996;19(4).
28. **Moraes PSA.** Vacinas hipossensibilizantes na candidíase vaginal de repetição. Quando e por que indicar. *Femina* 1997;25(1):25-7.
29. **Chernoviz PLN.** Dicionário de medicina popular e das ciências acessórias - Para uso das famílias - 6ª ed. *Pariz, A Roger & F Chernoviz*, 1890.

Endereço para correspondência:

Dra. Paula Silva de Abreu Moraes
 Rua Levindo Lopes, 36 s/601
 30140-170 Belo Horizonte, MG