

Asma em crianças dos 6 aos 9 anos. Um estudo populacional em duas cidades portuguesas (Porto e Viseu)*

HENRIQUE BARROS**, CALOS PEREIRA**, PEDRO MATEUS**

RESUMO

Objectivo: Quantificar a prevalência de asma em crianças com idades compreendidas entre os seis e os nove anos de idade, residentes no Porto e em Viseu, duas cidades com características geográficas e sociais distintas, e avaliar o peso de diferentes factores de risco individual e o efeito de potenciais determinantes do ambiente na distribuição da doença.

Participantes e Métodos: Desenvolveu-se um estudo transversal avaliando uma amostra aleatória de 3022 crianças matriculadas nas escolas primárias públicas das cidades de Viseu e Porto. A informação foi obtida através de um questionário auto-aplicado respondido pelos pais ou encarregados de educação de 897 crianças da cidade de Viseu e 2505 do Porto, tendo 3022 idades entre os 6 e 9 anos. Para o cálculo da prevalência, durante a vida ou no último ano, foi considerada a presença de asma quando havia episódios de dispneia e pieira na ausência de infecção respiratória.

Resultados: A prevalência de asma foi mais elevada no Porto que em Viseu, durante a vida (13,2% vs. 9,8%, $p=0,01$) e no último ano (7,7% vs. 5,4%, $p=0,03$). Igualmente, no Porto, observou-se uma variação significativa na prevalência de acordo com a freguesia de residência da criança, entre 8,3% em Miragaia e 28,6% em Cedofeita (no sexo masculino), e 1,8% em Nevogilde e 29,4% em Miragaia (no sexo feminino, durante a vida). Em ambas as cidades observaram-se prevalências superiores no sexo masculino e uma tendência para a prevalência crescer com a diminuição do estatuto social e económico, com a humidade na residência, o tabagismo materno durante a gravidez ou a exposição passiva a fumo de cigarro no domicílio, e ainda uma prevalência significativamente superior em crianças com história materna de asma, que

nasceram com baixo peso ou foram expostas a oxigenioterapia no período neonatal. Mesmo após considerar o efeito dessas variáveis, residir em Viseu associava-se a menor probabilidade de apresentar asma, quer durante a vida (OR=0,62; IC 95%: 0,46-0,85) quer no último ano (OR=0,60; IC 95%: 0,40-0,89).

Conclusão: O presente estudo mostrou que as crianças de Viseu apresentavam um risco de doença cerca de 40% inferior às do Porto e reforça a necessidade de procurar factores ambientais que expliquem esta variação, uma vez que era entre as crianças não expostas aos factores clássicos de risco, como a humidade na casa, a história materna de asma ou a exposição a fumo passivo, que se observaram as diferenças significativas nas prevalências entre as duas cidades.

SUMMARY

ASTHMA IN 6 TO 9 YEAR OLD CHILDREN. A POPULATION BASED STUDY IN TWO PORTUGUESE TOWNS (PORTO E VISEU)

Objective: To estimate life and last year prevalence of asthma in 6 to 9 year old children living in Porto and Viseu, two Portuguese towns with different geographical and social characteristics, and to evaluate the role of individual risk factors and potential environmental determinants in disease distribution.

Participants and methods: A random sample of 3022 children aged 6 to 9 years studying in Porto and Viseu public elementary schools was evaluated. Data was obtained using a self-administered questionnaire completed by the children parents or tutors. Asthma was considered when dyspnea and wheezing was present in the absence of upper respiratory infections.

Results: Asthma prevalence was higher in Porto than Viseu, both considering ever (13.2% vs. 9.8%, $p=0.01$) or last 12 months asthma (7.7% vs. 5.4%, $p=0.03$). Also, in Porto, a significant variation was observed

* Trabalho financiado pela Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados de Saúde do Ministério da Saúde - PI40/97

** Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina do Porto

among city departments of children residence, from 8.3% in Miragaia to 28.6% in Cedofeita, in boys, and from 1.8% in Nevogilde to 29.4% em Miragaia, in girls, regarding life prevalence. In both towns asthma prevalence was higher in males, and a significantly increasing prevalence was observed with decreasing social class, increasing house dampness, maternal cigarette smoking during pregnancy or number of household smokers. The asthma prevalence was also significantly higher when a maternal history of asthma was present, in low birth weight children or when neonatal oxygen therapy was required. After adjustment for the effect of those significant variables, living in Viseu was associated with a higher probability of asthma, both during life (OR=0.62; IC 95%: 0.46-0.85) and in the last year (OR=0.60; IC 95%: 0.40-0.89).

Conclusion: The present study showed that children living in Viseu presented a 40% lower risk of asthma, and stresses the need for searching environmental factors that could explain these differences, once it was only among children not exposed to classic risk factors (home dampness, maternal history of asthma, in-utero or household exposure to tobacco smoking) that statistically significant differences in asthma prevalence were observed between towns.

INTRODUÇÃO

Existe internacionalmente um interesse crescente pela epidemiologia da asma, que resulta da preocupação com as alterações aparentes nos indicadores de mortalidade e morbidade associados com a doença, e da necessidade de integrar desenvolvimentos fundamentais na compreensão dos fenómenos patológicos subjacentes à doença ou a evolução ocorrida no seu tratamento.^{1,2}

Embora sejam bem conhecidos os factores precipitantes dos episódios agudos permanecem por identificar com segurança os factores subjacentes à ocorrência da asma. Como aconteceu na investigação de outras doenças, nomeadamente o cancro ou as doenças cardiovasculares, também em relação à asma é fundamental poder comparar as suas prevalência e incidência em diferentes regiões e períodos de tempo, fazendo ressaltar as causas da doença e a compreensão para as tendências na sua frequência a partir da diversidade qualitativa e quantitativa das exposições identificadas. Têm sido descritos aumentos na prevalência da asma nos mais diversos países³⁻²⁶ e há também evidências, que exigem documentação inequívoca e explicação, que sustentam estar a crescer a prevalência de asma mais grave.²⁷

Os estudos epidemiológicos contribuíram para esclarecer algumas destas questões mas estão reconhecidamente afectados por limitações na coerência e no carácter sistemático com que abordaram os problemas. Embora exista um número muito largo de estudos que avaliaram a prevalência da asma, a maior parte das vezes

fizeram-no na ausência de instrumentos padronizados, com validade e reprodutibilidade reconhecidas, que permitissem comparações internacionais ou entre regiões nacionais. Muito das variações observadas resulta da diversidade na definição operacional de asma e nas técnicas de mensuração, impedindo uma síntese coerente dos resultados.²⁸ Estas limitações foram essencialmente ultrapassadas com o esforço cooperativo internacional que resultou em dois grandes inquéritos epidemiológicos, o European Respiratory Health Survey, que avaliou a asma em adultos e o International Study of Astma and Allergies in Childhood, delineado para descrever a prevalência de asma em crianças.^{29,30} Contudo, são de esperar diferenças reais nas prevalências de asma quer entre países quer entre regiões, uma vez que a doença parece resultar da interacção complexa entre factores de natureza genética e ambiental, em que predominam factores individuais, como os demográficos, os sociais e os económicos, e factores de grupo, como as características de exposição meteorológica ou da qualidade do ar exterior.

Em Portugal, apesar de um conjunto já razoável de investigações e da participação em investigações cooperativas internacionais,^{31,32} continuam por conhecer com a necessária extensão as componentes descritiva e analítica da epidemiologia da asma baseados em amostras populacionais, por oposição aos estudos de epidemiologia clínica centrados em amostras de doentes. Em 1994, avaliando uma larga amostra de milhares de adolescentes escolarizados, com 12 a 19 anos de idade, residentes nas capitais de distrito do continente português, pudemos demonstrar uma marcada variação regional da prevalência de asma, que tendia a crescer do interior para o litoral e do norte para o sul, para a qual não foram procuradas as explicações.³³

Com o presente estudo pretendeu-se quantificar a prevalência de asma em crianças com idades compreendidas entre os seis e os nove anos de idade, residentes em duas cidades com características geográficas e sociais distintas, e avaliar o peso de diferentes factores de risco individual e o efeito de potenciais determinantes do ambiente na distribuição da doença. Conduziu-se assim um estudo transversal de prevalência e uma investigação caso-controlo tirando partido da variabilidade prevista no âmbito de exposição em grupos populacionais distintos.

PARTICIPANTES E MÉTODOS

Os participantes deste estudo foram crianças de 6 a 9 anos de idade, que frequentavam escolas públicas do primeiro ciclo do ensino básico das cidades do Porto e de Viseu.

Após autorização das Direcções Regionais de Educação do Norte e do Centro, dos Centros da Área Educativa do Porto e de Viseu, e das Delegações e Direcções Escolares do Porto e de Viseu foram contactados os Directores das escolas seleccionadas. No Porto, entre as 62 escolas

públicas existentes, seleccionaram-se por aleatorização simples 24, tendo 21 aceitado participar no estudo. Em Viseu incluíram-se no estudo as nove escolas elegíveis, não tendo havido recusas na participação.

Os objectivos do estudo foram explicados aos responsáveis das escolas, tendo-lhes sido pedida colaboração para a distribuição dos questionários, que eram preenchidos pelos pais ou encarregados de educação das crianças e posteriormente devolvidos à escola. Pretendeu-se assim evitar, nomeadamente, o erro potencial resultante de não incluir crianças ausentes por doença.

Não foi possível saber com exactidão o espaço de amostragem em causa por inexistência de uma listagem de alunos, o que impede calcular a real proporção de participação. Foram distribuídos nas escolas participantes do Porto 3070 questionários, tendo sido recebidos 2505 (81,6%). Em Viseu procedeu-se à distribuição de 1272 questionários e receberam-se respostas para 897 (70,5%). Após excluir questionários incompletos, nomeadamente no que se referia à idade e sexo das crianças, bem como os correspondentes a crianças com idades inferiores a 6 anos ou superiores a 9, restou para análise uma amostra de 3022 crianças, 1574 (51,7%) do sexo masculino e 1468 (48,3%) do sexo feminino, sendo 2209 (72,6%) do Porto e 833 (27,4%) de Viseu.

As informações relativas às variáveis em estudo foram obtidas a partir do preenchimento de um questionário anónimo e auto-aplicado, sendo essas informações fornecidas pelos pais ou o encarregado de educação da criança. O questionário compreendia perguntas referentes à caracterização demográfica, social e sanitária da criança e do agregado familiar, nomeadamente a idade e o sexo da criança, o peso ao nascimento, a necessidade de oxigenioterapia no período neonatal, os hábitos tabágicos maternos e a exposição ao fumo de cigarro no domicílio,

história materna de asma, a profissão do encarregado de educação, o número de pessoas que residiam na habitação e o seu número de assoalhadas, a presença de humidade na casa e a freguesia de residência.

O estatuto social e económico foi avaliado a partir da profissão do encarregado de educação (o pai na generalidade dos casos) de acordo com os grupos da Classificação Nacional das Profissões (34), tendo-se estabelecido três categorias: alto (grupos 1 a 4), médio (grupo 5) e baixo (grupos 6 a 9, e os desempregados).

A definição de asma foi obtida a partir da caracterização dos sintomas respiratórios efectuada por meio de perguntas relativas à ocorrência de dispneia e sibilos (pieira) e sua relação com infecções respiratórias (constipações e gripes), tendo por base o mesmo tipo de formulação utilizado em estudos anteriores. Para o cálculo da prevalência de asma durante a vida consideraram-se casos as crianças para as quais foi afirmado alguma vez ter sido detectada a presença de dispneia e pieira na ausência de infecção respiratória. A prevalência de asma no último ano foi calculada tendo considerado no numerador da proporção as crianças para as quais foi afirmada a presença dessa constelação de sintomas nos 12 meses que precederam o questionário.

Adicionalmente, calculou-se a frequência de asma de acordo com a resposta afirmativa à pergunta sobre se alguma vez um médico tinha referido que a criança padecia de asma.

As informações meteorológicas (temperatura e humidade) referentes ao período de 1961 a 1990 foram adquiridas ao Instituto Português de Meteorologia, sendo os dados relativos ao Porto recolhidos pelo observatório da Serra do Pilar e os referentes a Viseu obtidos pelo observatório local.

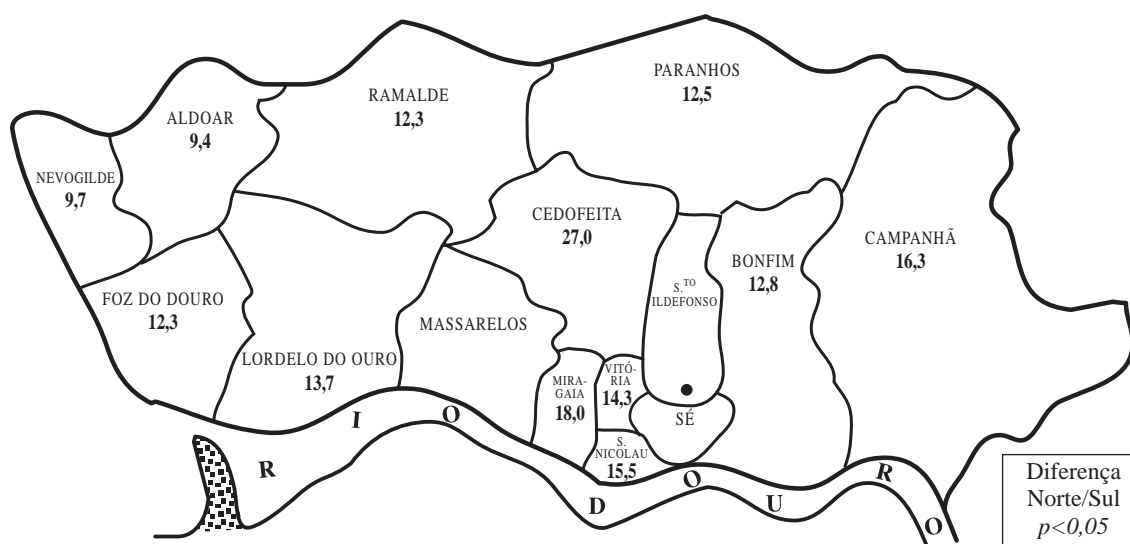


Figura 1 - Prevalência de asma durante a vida, por freguesia da cidade do Porto, padronizados para o sexo e idade, pelo método indirecto

A informação foi armazenada no programa EPI INFO versão 6.04.³⁵ As proporções são apresentadas com os respectivos intervalos de confiança a 95% calculados de acordo com o método de amostragem aleatória simples. As prevalências de asma por freguesia foram calculadas para cada sexo após padronização indirecta para a composição etária, usando como padrão a distribuição etária na amostra global. As variáveis quantitativas foram comparadas através das médias pela prova t de Student. As proporções foram comparadas recorrendo à prova do chi-quadrado com correcção de Yates ou à prova exacta de Fisher. A magnitude da associação entre as variáveis dependentes (asma durante a vida ou asma no último ano) e a variável explicativa de interesse (cidade de residência) foi estimada através do cálculo de odds ratios (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%), em bruto e após ajuste para potenciais variáveis confundidoras, por intermédio de regressão logística não condicional, usando o programa EGRET®.

RESULTADOS

Nas crianças do Porto, a prevalência de asma durante a vida foi de 15,7% no sexo masculino, significativamente superior à do sexo feminino, de 10,7% (p=0,0007). Igualmente, observou-se uma variação significativa nessa prevalência de acordo com a freguesia de residência da criança, variando no sexo masculino entre 8,3% em Miragaia e 28,6% em Cedofeita, e no sexo feminino entre 1,8% em Nevogilde e 29,4% em Miragaia (Tabela 1). No seu conjunto, como se observa na figura 1, as freguesias situadas a norte e noroeste apresentam prevalências significativamente mais baixas do que as freguesias situadas a sul e nascente, nas margens do rio Douro e na zona mais antiga da cidade (11,7% vs. 15,1%, p<0,05).

Tabela 1 - Prevalência de asma em crianças de 6 a 9 anos residentes nas cidades do Porto e de Viseu, por sexo e freguesia de residência

	PREVALÊNCIA DURANTE A VIDA		PREVALÊNCIA NO ÚLTIMO ANO	
	Masculino % (IC 95%)*	Feminino % (IC 95%)*	Masculino % (IC 95%)*	Feminino % (IC 95%)*
PORTO				
Aldoar	8,7 (2,8-19,7)	9,8 (3,7-20,4)	7,0 (1,8-17,8)	9,8 (3,7-20,4)
Bonfim	17,5 (11,8-24,6)	8,1 (4,2-13,9)	8,4 (4,5-14,1)	6,5 (3,0-11,9)
Campanhã	23,3 (16,0-32,2)	9,2 (4,8-15,7)	14,6 (8,7-22,4)	3,7 (1,2-8,6)
Cedofeita	28,6 (9,8-55,5)	23,1 (6,2-50,9)	15,4 (2,7-42,2)	7,7 (0,4-32,5)
Foz do Douro	13,5 (7,7-21,5)	10,9 (5,7-18,5)	5,3 (2,0-11,3)	3,5 (0,9-9,3)
Lordelo do Ouro	16,7 (5,5-35,5)	17,1 (7,3-32,9)	12,5 (3,3-30,4)	9,1 (2,4-22,8)
Miragaia	8,3 (0,4-34,7)	29,4 (11,7-53,7)	0,0 (0,0-22,1)	16,7 (4,4-39,0)
Nevogilde	15,6 (9,1-24,1)	1,8 (0,1-8,3)	7,8 (3,5-14,8)	0,0 (0,0-5,1)
Paranhos	13,9 (10,6-17,6)	10,7 (7,9-14,2)	10,2 (7,4-13,7)	5,7 (3,6-8,5)
São Nicolau	17,0 (10,2-26,0)	13,3 (7,2-21,9)	11,8 (6,1-20,0)	8,6 (3,9-16,3)
Vitória	19,0 (10,4-30,6)	9,4 (3,5-19,7)	12,7 (5,7-23,6)	2,0 (0,1-9,7)
UISEU				
Coração de Jesus	13,7 (9,1-19,5)	4,1 (1,7-8,3)	7,1 (3,9-11,8)	1,4 (0,2-4,5)
Santa Maria	11,2 (6,4-18,0)	7,8 (3,7-14,2)	8,8 (4,5-15,1)	3,9 (1,3-9,2)
São José	12,4 (8,0-18,2)	8,2 (4,4-13,8)	6,3 (3,2-10,9)	4,5 (1,8-9,1)

* (IC95%): intervalo de confiança a 95%

Em Viseu, a prevalência de asma durante a vida foi também significativamente mais alta em crianças do sexo masculino que do sexo feminino (12,6% vs. 6,5%, p=0,005), sendo semelhante nas três freguesias da cidade. Comparadas com o Porto, a diferença das prevalências por sexo era estatisticamente significativa apenas para o sexo feminino (Tabela 2).

Tabela 2 - Prevalência de asma durante a vida em crianças de 6 a 9 anos de idade residentes no Porto e em Viseu, por estratos de características demográficas, sociais e de saúde, e risco de asma na amostra total, de acordo com essas características

	PREVALÊNCIA DURANTE A VIDA		OR (IC95%)#
	Porto % (IC 95%)*	Viseu % (IC 95%)*	
Sexo			
feminino	15,7 (13,6-17,9)	6,5 (4,4-9,3)*	1**
masculino	10,7 (8,9-12,6)	12,6 (9,7-15,9)	1,6 (1,3-2,1)
Idade (anos)			
6	10,4 (7,9-13,3)	6,3 (3,5-10,5)	1**
7	13,6 (10,9-16,7)	12,5 (8,6-17,3)	1,5 (1,1-2,1)
8	14,4 (11,7-17,5)	13,1 (9,1-18,2)	1,6 (1,1-2,3)
9	14,1 (11,4-17,1)	6,5 (3,6-10,5)*	1,4 (1,0-1,9)
Estatuto Social e Económico			
alto	9,5 (7,3-12,2)	7,6 (5,3-10,6)	1**
médio	13,7 (10,6-17,4)	12,2 (7,9-17,8)	1,6 (1,1-2,2)
baixo	14,8 (12,3-17,6)	10,9 (7,0-15,9)	1,7 (1,2-2,3)
História Materna de Asma			
não	11,3 (10,0-12,7)	6,4 (4,8-8,3)*	1**
sim	45,7 (35,9-55,9)	63,8 (49,4-76,6)	9,7 (6,7-14,1)
Mãe Fumou Durante a Gravidez			
não	12,2 (10,8-13,8)	8,3 (6,4-10,5)*	1**
sim	17,6 (13,7-19,2)	19,0 (12,4-27,4)	1,8 (1,3-2,3)
Peso ao Nascimento (g)			
<2500	22,9 (16,0-31,1)	30,0 (17,4-45,4)	2,5 (1,7-3,7)
≥2500	12,7 (11,3-14,2)	8,9 (7,0-11,0)*	1**
Oxigenioterapia Neonatal			
não	12,6 (8,4-18,1)	7,5 (5,8-9,5)*	1**
sim	38,5 (24,3-54,3)	50,0 (34,4-65,6)	6,2 (3,8-10,2)
Humidade na Habitação			
não	9,2 (7,8-10,8)	7,9 (5,9-10,2)	1**
sim (algumas divisões)	18,7 (15,7-21,9)	16,3 (11,2-22,5)	2,3 (1,8-3,0)
sim (todas as divisões)	29,4 (21,9-37,8)	20,0 (3,3-22,4)	4,0 (2,7-6,1)
Fumadores na Habitação			
não	11,8 (9,7-14,1)	8,8 (6,4-11,7)	1**
1	14,1 (11,7-16,8)	11,4 (7,6-16,2)	1,3 (1,0-1,7)
≥2	14,2 (11,1-17,7)	14,9 (8,7-23,2)	1,4 (1,0-1,9)

* p<0,05 para a comparação das prevalências entre o Porto e Viseu no estrato respectivo

** Classe de referência

Odds ratio (OR) e intervalo de confiança a 95% (IC95)

Como se pode observar na Tabela 1, as prevalências de período calculadas para o último ano apresentavam características semelhantes, sendo igualmente mais altas no sexo masculino, quer no Porto (9,5% vs. 5,8%, p=0,001) quer em Viseu (7,2% vs. 3,2%, p=0,01). Do mesmo modo, a prevalência de asma no último ano era no Porto significativamente superior à de Viseu apenas no sexo feminino (5,8% vs. 3,2%, p<0,05). Na cidade do Porto notou-se ainda uma marcada diferença nas prevalências de acordo com a freguesia de residência, contudo menos acentuada que a observada para a prevalência durante a vida, sendo de 6,9% nas freguesias do norte e de 9,0% nas do sul da cidade (p=0,08).

De acordo com o conhecimento de um diagnóstico médico, no conjunto da amostra a prevalência de asma era de 15,9%, superior à de 12,7% obtido de acordo com o questionário sintomático. Observou-se um grau de concordância forte entre as duas fontes de informação (92,1%), mas havia aparentemente falsos positivos (6,4%) e falsos negativos (18,5%), isto é, crianças com asma sem sintomas e crianças sintomáticas sem diagnóstico clínico referido pelos pais.

Na Tabela 2 apresentam-se as prevalências de asma durante a vida, calculadas para as duas cidades, de acordo com os estratos de um conjunto de variáveis reconhecidas como factores de risco para o desenvolvimento da doença. Na mesma tabela podem observar-se os riscos calculados para a totalidade da amostra, em relação a essas variáveis.

Assim, em ambas as cidades se verificam prevalências superiores no sexo masculino, uma tendência para a prevalência crescer com a idade, com a diminuição do estatuto social e económico, com a humidade na residência, o tabagismo materno durante a gravidez ou a exposição passiva a fumo de cigarro no domicílio, e ainda uma prevalência significativamente superior em crianças que nasceram com baixo peso ou foram expostas a oxigenioterapia no período neonatal.

Uma eventual diferença na distribuição destas variáveis pelas duas cidades poderia explicar a diferença significativa na prevalência de asma durante a vida entre as crianças do Porto (13,2%) e de Viseu (9,8%, $p=0,01$), que resultam num risco bruto de doença inferior em Viseu ($OR=0,71$; $IC\ 95\%: 0,54-0,93$). Contudo, se atentarmos na distribuição das prevalências de acordo com os estratos das variáveis referidas verificamos que elas não são significativamente diferentes, entre as duas cidades, no sexo masculino, na presença de história materna de asma, quando a criança nasceu com $<2500\ g$ ou fez oxigenioterapia. Pelo contrário, são significativamente inferiores nas raparigas, aos nove anos, entre as que não têm história de asma materna, nasceram com peso normal ou não tiveram complicações pós-natais, isto é, entre aquelas que não estão sujeitas a exposições que reconhecidamente aumentam o risco de doença. Residir em Viseu permanece associado a menor probabilidade de apresentar asma, mesmo após ajustar para o efeito dessas variáveis ($OR=0,62$; $IC\ 95\%=0,46-0,85$). Resultados semelhantes são obtidos para o cálculo da prevalência das asma no último ano. Igualmente ajustando para o efeito das mesmas variáveis, estimou-se um risco inferior em Viseu ($OR=0,60$; $IC\ 95\%: 0,40-0,89$).

Para além das variáveis individuais avaliadas, contrastaram-se as prevalências calculadas para as duas cidades com dois indicadores meteorológicos globais que podem servir como estimativa substituta de exposição ambiental de grupo. Como se pode observar na figura 2, não há diferenças significativas entre as duas cidades no que respeita aos valores médios da temperatura do ar, mas observa-se uma humidade média significativamente

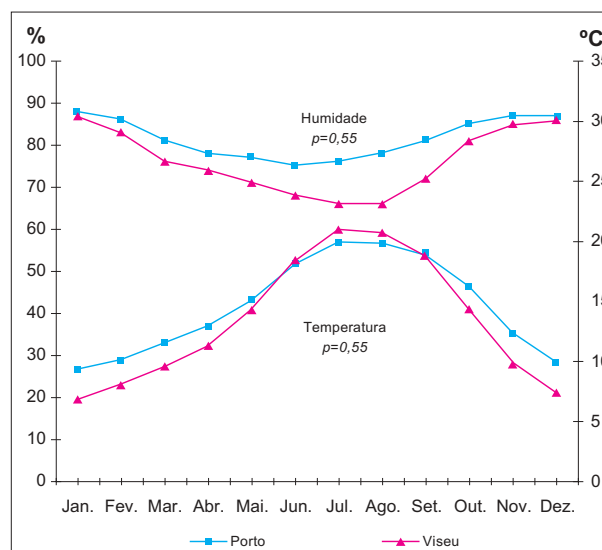


Figura 2 - Temperatura e humidade do ar nas cidades de Viseu e Porto (1961-1990).

inferior em Viseu (76% vs.82%, $p=0,05$), em concordância com mais baixas prevalências de asma, durante a vida ou no último ano.

DISCUSSÃO

A presente investigação foi delineada com a finalidade de conhecer a prevalência de asma em crianças de duas cidades com características geográficas e sociais distintas, de modo a estimar a importância quantitativa que a doença apresenta, mas também os factores de risco que se lhe associam e, com base em observações anteriores,³³ a compreender as razões que justificariam as diferenças previsíveis entre as duas populações.

No inquérito epidemiológico utilizado esteve naturalmente presente um problema habitual a este tipo de investigações e que se relaciona com a definição da patologia em causa. Para medir a frequência de asma tem-se tradicionalmente recorrido a três meios de identificação dos casos, com base no reconhecimento de um diagnóstico clínico, um questionário de sintomas ou através da quantificação de parâmetros funcionais respiratórios. Em estudos epidemiológicos de base populacional, por razões de natureza económica, utilizam-se sobretudo as duas primeiras opções. No entanto, a quantificação baseada no diagnóstico clínico tende a subestimar as prevalências e associa-se mais marcadamente a um enviesamento de natureza social, pois a valorização dos sintomas e o recurso aos cuidados médicos tende a depender do nível de escolaridade e do estatuto económico. Comparações internacionais mostraram que as diferenças entre países eram mais marcadas quando se consideravam os casos diagnosticados clinicamente do que quando se avaliavam os sintomas.³⁶ Por outro lado, a quantificação baseada em sintomas, referidos por um substituto da criança,

geralmente o pai ou a mãe, sofre naturalmente de enviesamento de informação e de identificação pois podem existir como componentes de outras doenças ou serem valorizados de modo diferencial, isto é, o facto de existir um asmático na família poderá levar, por exemplo, a sobrevalorizar sintomas que de outro modo passariam despercebidos. Apesar destas limitações de natureza metodológica, não convenientemente ultrapassadas nos estudos epidemiológicos sobre asma, tende a aceitar-se que os questionários padronizados são a melhor aproximação populacional ao problema, valorizando-se a asma mais como uma condição ou síndrome do que uma doença caracterizada em função de determinantes etiológicos. Também neste estudo verificamos que 18,5% das crianças com critérios sintomáticos classificáveis como asma nunca tinham tido um diagnóstico médico e, pelo contrário, para 6,4% das crianças cujos pais referiam nunca ter tido dispneia e sibilos era afirmado haver um diagnóstico clínico de asma. Naturalmente que não há em nenhum destes procedimentos um verdadeiro padrão de referência que permita indicar qual a classificação correcta, mas este tipo de resultados é compatível com sensibilidades e especificidades anteriormente descritas para questionários de sintomas.³⁷

No conjunto das crianças avaliadas ressaltam como principais resultados diferenças significativas na prevalência e conseqüentemente na estimativa do risco de asma de acordo com características demográficas, sociais, genéticas e do ambiente intra-uterino, quer quando medida a frequência de asma durante a vida quer referida ao ano anterior ao inquérito.

Como se pode verificar na Tabela 2, a prevalência de asma durante a vida é superior no sexo masculino, e esse risco aumentado foi evidenciado em diferentes populações (Tabela 3), sendo conhecido que a razão dos sexos tende para a unidade com o envelhecimento. Também há uma tendência linear para a prevalência crescer com a idade. Contudo não se observou esse aumento nas crianças de 9 anos em Viseu, o que, a não existir um fenómeno de má-classificação diferencial, que seria difícil de explicar, ou a tendência local para um início mais precoce da puberdade, também incompreensível, pode traduzir um real efeito de coorte nas crianças dessa região, sugerindo um aumento recente do risco.

Estudos nos anos 60 e 70 indicaram que a asma era mais comum nas crianças das classes sociais mais altas.³⁸ Contudo, à medida que o diagnóstico da doença se tornou mais evidente foram-se dissipando essas diferenças de classe social e a gravidade da asma é até superior entre as crianças economicamente mais desfavorecidas.^{39,40} Se a maior gravidade dos sintomas e o risco aumentado de internamentos, observados nas classes sociais mais baixas, pode ser um resultado de exposição mais intensa a factores ambientais como o tabagismo ou a menor capacidade de manusear medidas preventivas e menor possibilidade de recorrer a cuidados de saúde, a maior prevalência de

sintomas respiratórios nesses grupos sociais terá outros determinantes. Nas crianças portuguesas que estudamos, as de classe social mais baixa apresentavam um risco superior de asma, uma associação significativa com a pobreza já relatada noutras populações, independente de outros factores como a idade, o sexo ou a etnia.⁴¹ O inquérito nacional de saúde de 1988, nos Estados Unidos, mostrava também uma prevalência de asma mais elevada entre as classes com estatuto social e económico mais desfavorecido.⁴²

Tabela 3 - Prevalência internacional de asma, durante a vida e no último ano, em diferentes populações de crianças

PAÍS	Ano (referência)	GRUPO ETÁRIO (anos)	PREVALÊNCIA NO	
			Durante a Vida (M/F)*	Último Ano (M/F)*
Portugal	1993 (33)	12-19	4,4 (4,8/4,1)	3,2 (3,3/3,2)
	1996 (70)	6-10		15,0
	1998 (71)	6-12	8,7	
	1998 (72)	6-7	11,0 (13,4/8,5)	12,9 (14,3/11,5)
	1998 (72)	13-14	11,8 (13,0/10,6)	9,2 (8,3/10,0)
Açores	1994 (73)	6-12	8,0	
África do Sul	1993 (74)	7-9	10,8	
	1994 (75)	12	11,5	8,7
Alemanha	1992 (65)	9-11	8,9	
Austrália	1990 (3)	7	24,1	
	1993 (76)	8-11	24,0	
Cabo Verde	1993 (70)	6-10		10,6
Chile	1990 (77)	7	9,4	
Costa Rica	1994 (78)	5-17	23,4	
Espanha	1998 (79)	13-14	18,9	11,9
	1988 (41)	17	4,3	
EUA	1995 (80)	3-13	19,6 (23,2/15,9)	
	1996 (81)	7-12	4,0 (5,0/2,8)	
Finlândia	1998 (82)	8-9	6,1	
Hong Kong	1989 (83)	3-10		6,0
Inglaterra	1990 (84)	5-7	12,8	
Irlanda	1995 (85)	13-14	15,2	
	1996 (86)	4-19	11,9 (14,8/8,4)	
Itália	1998 (87)	13-14		5,0
Noruega	1995 (88)	7-13	9,0 (11,3/6,6)	
Nova Zelândia	1985 (89)	8-10	14,2	
	1994 (75)	12	16,8	11,1
País de Gales	1994 (74)	12	12,0	9,1
	1990 (77)	7	4,3	
Suíça	1994 (75)	12	4,0	2,8
	1997 (90)	7-12	16,4	5,6

* (IC95%): intervalo de confiança a 95%

A humidade na residência revelou-se também como um importante determinante da ocorrência de sintomas respiratórios, sendo o risco de asma máximo nas crianças que viviam em casas com humidade visível em todas as dependências. Esta associação poderá ser mediada pela presença e abundância de alergénios, uma vez que o desenvolvimento de algumas variedades de ácaros está favorecido por níveis elevados de humidade, como se verificou também no Porto em doentes com alergias respiratórias.⁴³

Embora o reconhecido aumento internacional da prevalência de asma seja uma forte evidência contra o facto de as características genéticas representarem uma importante proporção do risco atribuível de doença na

população, é bem conhecido que as pessoas com história familiar de asma apresentam uma maior probabilidade de vir a desenvolver a doença.^{44,45} Esta associação não é necessariamente genética pois pode apenas revelar a partilha de exposição a factores ambientais comuns. Contudo, também nestas crianças portuguesas a presença de história materna de asma aumentava quase 10 vezes o risco de asma na criança índice, como acontece em diferentes estudos realizados desde os anos 80^{46,47} e sugerindo um potencial indicador para vigilância e detecção precoce de casos.

Os hábitos tabágicos maternos durante a gravidez, tal como a presença de fumadores na casa, associaram-se a um risco aumentado de desenvolver asma. Este tipo de associações vem sendo cada vez mais valorizado e supõe-se que o tabaco actue por intermédio de um aumento da sensibilização.⁴⁸⁻⁵⁰ Embora não tenha sido possível validar a informação do nosso questionário sobre exposição ao fumo de cigarro, por intermédio da medição das concentrações de cotinina, a esperada sub-declaração tenderá apenas a atenuar as estimativas do risco, pelo que a associação real deverá ser ainda mais forte.

O tabagismo materno aumenta o risco de baixo peso ao nascimento^{51,52} e também este factor se associou a maior prevalência de asma. A hipótese do ambiente intra-uterino afectar a probabilidade de desenvolver doenças respiratórias crónicas na vida adulta,⁵³ quer por modelação nutricional do crescimento das vias aéreas quer por programação alterada do desenvolvimento do sistema imune, tem sido progressivamente demonstrada.⁵⁴ No presente estudo, o baixo peso ao nascimento associou-se a um risco duas vezes superior de asma por comparação com as crianças que nasceram com 2500 ou mais gramas. Também alguns outros estudos realizados nos anos noventa, com metodologia caso-controlo, estimaram riscos semelhantes, parecendo confirmar-se o papel do peso ao nascimento como importante determinante do desenvolvimento da doença.^{47, 55-58}

Finalmente, evidenciou-se neste estudo que as crianças sujeitas a oxigenioterapia neonatal tinham também um risco acrescido de desenvolver sintomas respiratórios classificáveis como asma, confirmando os resultados de um escasso conjunto de estudos observacionais e de experimentação animal anteriormente realizados.^{59,60}

Nas amostras de crianças estudadas no Porto e em Viseu determinaram-se prevalências de asma, durante a vida e no último ano, superiores às descritas cinco anos antes, pelos mesmos critérios e para as mesmas cidades, em adolescentes com 12 a 19 anos,³³ verificando-se do mesmo modo prevalências superiores no Porto.

As diferenças temporais podem resultar da diferente composição etária das amostras, pois foi reconhecido que a incidência de asma tende a decrescer com a idade,⁶¹ mas a marcada diferença na prevalência de asma durante a vida deverá ser antes interpretada, apesar da não exclusão de um provável viés de memória, como podendo corresponder

a um real aumento da incidência da doença nas coortes mais jovens. Este aumento na prevalência da asma tem sido aliás observado em diferentes países.³⁻²⁶ Embora usando uma larga variedade de questões para determinar a prevalência de asma, que dificultam as comparações transversais entre países, 24 estudos realizados em 18 países recorreram em cada caso ao mesmo tipo de questionário para inquirir amostras populacionais separadas por uma a duas décadas. Pôde assim verificar-se que, embora com magnitude muito variada, em todos houve um aumento da prevalência, variando entre valores como 19,1% e 46,0% de 1964 para 1990, na Austrália (3), 0,1% para 1,8% entre 1961 e 1986, na Finlândia (9), 19% para 31%, entre 1977 e 1992 na Holanda (14), 10,4% para 19,8%, entre 1964 e 1989, na Escócia (19), ou de 3,4% para 9,3% entre 1981 e 1994, na Noruega (26).

As diferenças na prevalência de asma entre as cidades do Porto e Viseu são do mesmo grau de amplitude das que se observam entre regiões portuguesas ou entre outros países em momentos distintos (Tabela 3), reflectindo uma vez mais que a doença resulta de uma interacção complexa entre a predisposição de natureza genética, os estilos de vida individuais, a exposição a poluentes do ar interior e exterior e as condições atmosféricas gerais.

Não existem informações anteriores para a prevalência de asma em largas amostras de crianças destas cidades que permitam ter uma perspectiva da evolução da doença. Contudo, um estudo realizado em 1990 em crianças a frequentar as escolas do 1º ciclo de Gaia referiu uma prevalência de asma durante a vida de 7,1% e no último ano de 3,0%, inferior à observada agora no Porto.⁶²

Este conjunto de evidências - o aparente crescimento da frequência da doença ao longo dos anos e a marcada diferença entre cidades - sugerem que se possa estar perante uma consequência das características e das modificações da qualidade do ar e de um eventual agravamento da poluição atmosférica. O Porto é uma cidade litoral, com clima marítimo, elevados índices de humidade relativa do ar, muita indústria e importante trânsito automóvel. Pelo menos em parte, estes dois últimos factores ajudam a justificar a qualidade desfavorável do ar, avaliada com base em fumos negros e ácidos fortes. As médias desses poluentes durante os dias da semana são superiores às médias obtidas durante os fins-de-semana ou os dias feriados.⁶³ Com base na concentração de dióxido de enxofre e fumos negros, monitorizados em nove estações no período de 1985 a 1992, a qualidade do ar do Porto vem a piorar, tendo crescido as concentrações médias de dióxido de enxofre de 20 para 50 µg/m³ entre 1986 e 1989.⁶⁴ Esta evidência indirecta não é contudo suficiente para justificar as tendências temporais ou as diferenças entre cidades, pois noutras populações, como na Formosa entre 1974 e 1985, observou-se um aumento da prevalência da asma em crianças de 7 a 15 anos, de 1,3% para 5,1%, acompanhando

uma diminuição das concentrações de dióxido de enxofre, óxido nítrico e partículas.²²

A prevalência de asma na freguesia da Foz do Douro era 12,3% e a concentração média de fumos negros era aí, em 1990, de 8,8 µg/m³. Em Cedofeita a prevalência era de 27,0% e a concentração de fumos negros de 52,1 µg/m³.⁶⁴ Embora os dados disponíveis não permitam estabelecer uma correlação ecológica entre indicadores atmosféricos e prevalência de asma por freguesia, de novo, apoiam a hipótese de as variações nas prevalências poderem ser parcialmente explicadas pela variabilidade das condições de poluição atmosférica.

Embora uma larga investigação na Alemanha, comparando a prevalência de asma em crianças de Leipzig e Munique não tenha apoiado a hipótese de a exposição a longo prazo a dióxido de enxofre e partículas ter um papel fundamental na expressão populacional da asma,⁶⁵ estudos noutras populações têm evidenciado uma associação entre a densidade do trânsito em ruas residenciais e a frequência de sintomas,⁶⁶ e uma prevalência superior de asma nas áreas urbanas industrializadas, quando comparadas com as áreas rurais. Na Austrália, em crianças que frequentavam as escolas primárias, determinou-se uma prevalência de asma de 12% em Belmont, uma cidade costeira e com elevada humidade, e de 9,4% em Wagga-Wagga, uma cidade interior pouco húmida.⁴ Igualmente, na Suécia, as prevalências de asma, rinoconjuntivite alérgica e eczema eram significativamente diferentes entre três regiões geograficamente distintas na sua latitude, temperatura e pluviosidade médias.⁶⁷

O papel da poluição atmosférica na asma tem sido largamente estudado e debatido, recorrendo a diferentes tipos de estudos epidemiológicos, desde as séries temporais às investigações longitudinais de incidência.⁶⁸ No seu conjunto, a informação recolhida não atribui um papel essencial à poluição do ar exterior como determinante da prevalência ou da gravidade da asma embora se reconheça que permanecem mal conhecidas as interações entre poluentes e haja a possibilidade de respostas alveolares muito diferentes a partículas ultra-finas.⁶⁹ Também a estratégia habitualmente seguida, baseando as estimativas de exposição em medidas do ambiente e assumindo que todos os indivíduos estão sujeitos ao mesmo nível diário de exposição, é susceptível de um largo enviesamento de má-classificação.

Num modelo de regressão logística, e após ajustar para diferentes factores com contributo significativo para a ocorrência de asma, verificou-se que as crianças de Viseu apresentavam um risco de doença cerca de 40% inferior às do Porto. O presente estudo não tinha como objectivo avaliar a relação entre indicadores de poluição e prevalência de asma. Contudo, a necessidade de no futuro se procurar de forma mais pormenorizada essa associação na nossa população fica reforçada pelos resultados agora obtidos, uma vez que era entre as crianças não expostas a factores clássicos de risco, como a humidade

na casa, a história materna de asma ou a exposição a fumo passivo, que se observaram as diferenças significativas nas prevalências entre as duas cidades.

REFERÊNCIAS

1. Pearce N, Beasley R, Burgess C, Crane J. Asthma epidemiology: principals and methods. *Oxford University Press*. Oxford, 1998
2. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95
3. Robertson C, Heycock E, Bishop J, et al. Prevalence of asthma in Melburn school children: changes over 26 years. *BMJ* 1991; 302: 1116-8
4. Peat JK, van den Berg RH, Green WF, et al. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; 308: 1591-6
5. Infante-Rivard C, Sukia SE, Roberge D, Baumgarten M. The changing frequency of childhood asthma. *J Asthma* 1987; 24: 283-8
6. Morrison Smith J. The prevalence of asthma and wheezing in children. *Br J Dis Chest* 1976; 70: 73-7
7. Whincup PH, Cook DP, Strachan DP, Papacosta O. Time trends in respiratory symptoms in childhood over a 24 year period. *Arch Dis Child* 1993; 68: 729-34
8. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. *BMJ* 1990; 300: 1306-10
9. Haahtela T, Lindholm H, Bjorksten F, et al. Prevalence of asthma in Finnish young men. *BMJ* 1990; 301:266-8
10. Perdrizet S, Neukirch F, Cooreman J, Liard R. Prevalence of asthma in adolescents in various parts of France and its relationship to respiratory allergic manifestations. *Chest* 1997; 91: 104S-106S
11. Auerbach I, Spriger C, Godfrey S. Total population survey of the frequency and severity of asthma in 17 year old boys in an urban area in Israel. *Thorax* 1993; 48: 139-41
12. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Crimi P, Canonica GW. Increase of asthma and allergic rhinitis prevalence in young men. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 278-83
13. Nishima S. A study of the prevalence of bronchial asthma in school children in western districts of Japan: comparison between the studies in 1982 and in 1992 with the same methods and same districts. *Alerugi* 1993; 42: 192-204
14. Tirimanna PR, van Schayk CP, den Otter JJ, et al. Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: has it changed since 1977? *Brit J Gen Practice* 1996; 46: 277-81
15. Mitchell EA. Increasing of prevalence in asthma in children. *N Z Med J* 1983; 96: 463-4
16. Shaw RA, Crane J, O'Donnell TV, et al. Increasing of asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-89. *Arch Dis Child* 1990; 63: 1319-23
17. Kljakovic M. The change in prevalence of wheeze in seven year old children over 19 years *N Z Med J* 1991; 104: 378-80
18. Dowse GK, Turner KJ, Stewart GA, et al. The association between *Dermatophagoides* mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within the Papua New Guinea highlands. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 75-83
19. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992; 304: 873-5
20. Alberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 59-63

21. Liard R, Chansin R, Neukirch F, et al. Prevalence of asthma among teenagers attending school in Tahiti. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 149-51
22. Hsieh K-H, Shen J-J. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan and other Asian Pacific countries. *J Asthma* 1988; 25: 73-82
23. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Paediatrics* 1988; 81: 1-7
24. Weitzman M, Gortmaker SL, Sobol AM, et al. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *JAMA* 1992; 268: 2673-7
25. Burr ML, Butland BK, King S, et al. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1452-6
26. Nystad W, Magnus P, Gulsvik A, Skarpaas I, Carlsen K. Changing prevalence of asthma in school children: evidence for diagnostic changes in asthma in two surveys 13 years apart. *Eur Respir J* 1997; 10: 1046-51
27. Anderson HR. Increase in hospital admissions for childhood asthma: trends in referral, severity, and readmission from 1970 to 1985 in a health region of the United Kingdom. *Thorax* 1989; 44: 614-9.
28. Gregg I. Epidemiological aspects. In Clark TJK, Godfrey S, eds. Asthma. London: Chapman Hall, 1983
29. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-60
30. Asher I, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91
31. Marques JA. Epidemiologia da asma em Portugal. *Arq Med* 1993; 7: 116-20
32. Almeida MM, Pinto JR. Bronchial asthma in children: clinical and epidemiologic approach in different Portuguese speaking countries. *Pediatr Pulmonol* 1999; 18 (Suppl): 49-53
33. Vicente PM, Rodrigues T, Silva AM, Tzer TS, Barros H. Prevalência de asma em estudantes das escolas secundárias portuguesas. *Arq Med* 1995; 41: 465-8
34. Ministério do Emprego e Segurança. Classificação nacional das profissões. Lisboa, 1994
35. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, et al. Epi Info, version 6.04a: a word processing, database, and statistics for epidemiology on microcomputers. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, USA, 1994
36. Pearce NE, Weiland S, Keil U, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC written and video questionnaires. *Eur Respir J* 1993; 6: 1455-61
37. Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S, et al. Validity and repeatability of the IUATDL (1984) bronchial symptoms questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; 2: 940-5
38. Mitchell RG, Dawson B. Educational and social characteristics of children with asthma. *Arch Dis Child* 1973; 48: 467-71
39. Mielke A, Reitmeir P, Wjst M. Severity of childhood asthma by socioeconomic status. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 388-93
40. Watson JP, Cowen P, Lewis PA. The relationship between asthma admission rates, routes of admission, and socioeconomic deprivation. *Eur Respir J* 1996; 9: 2087-93
41. Halfon N, Newacheck PW. Childhood asthma and poverty: differential impacts and utilization of health services. *Pediatrics* 1993; 91: 56-61
42. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 555-62
43. Placido JL, Cuesta C, Delgado L. Indoor mite allergens in patients with respiratory allergy living in Porto, Portugal. *Allergy* 1996; 51: 633-9
44. Horwood LJ, Ferguson DM, Shannonn FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985; 859-68
45. Collaborative Study on the Genetics of asthma (CSGA). A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations *Nature Genetics* 1997; 15: 389-92
46. Sibbald B. Genetic basis of sex differences in the prevalence of asthma. *Br J Dis Chest* 1980; 74: 93-4
47. Oliveti FJ, Kerckmar CM, Redline S. Pre- and perinatal risk factors for asthma in inner city African-American. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 570-7
48. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995; 345: 176-8
49. Flodin U, Jonsson P, Ziegler J, Axelson O. An epidemiologic study of bronchial asthma and smoking. *Epidemiology* 1995; 6: 503-5
50. Samet JM, Lange P. Longitudinal studies of active and passive smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S257-65
51. Barros H, Tavares M, Rodrigues T. Role of prenatal care in preterm birth and low birthweight in Portugal. *J Public Health Med* 1996; 18: 321-8
52. Shu XO, Hatch MC, Mills J, Clemens J, Susse M. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. *Epidemiology* 1995; 6: 115-120
53. Barker DJP. Fetal and infant origins of adult disease. 1993. *British Medical Journal*, Londres
54. Godfrey KM, Barker DJP, Osmond C. Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 641-8
55. Seidman DS, Laor A, Gale R, et al. Is low birth weight a risk factor for asthma during adolescence? *Arch Dis Childhood* 1991; 66: 584-7
56. Mutius EV, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatrics* 1993; 123: 223-9
57. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in children. *BMJ* 1993; 306: 817-20
58. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995; 8: 349-56
59. Kitchen WH, Olinsky A, Doyle LW, et al. Respiratory health and lung function in 8 years-old children of very low birth weight a cohort study. *Pediatrics* 1992; 89: 1151-8
60. Sarnstrand B, Tunek K, Hallberg A. Effects of N-acetylcysteine stereoisomers on oxygen-induced lung injury in rats. *Chem Biol Interact* 1995; 94: 157-64
61. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent disease. *Thorax* 1992; 47: 537-42
62. Santos JM. Aspectos epidemiológicos da asma pediátrica numa comunidade portuguesa. In Rosado-Pinto J, ed. A criança asmática. Lisboa, 1993
63. Ferraz MC, Ferraz MCF. Evolution of air pollution in Oporto area. *Environmental Monitoring and Assessment* 1998; 11: 43-58
64. Ferraz MC. Air pollution, legislation and health. *Environmental Engineering and Pollution Prevention* 1996: 407-21
65. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-64

66. Pershagen G, Rylander E, Norberg S, et al. Air pollution involving nitrogen dioxin exposure and wheezing bronchitis in children. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 1147-53
67. Åberg N, Engstrom I, Lindberg U. Allergic disease in Swedish school children. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 246-52
68. Ayres JG. Epidemiology of the effects of air pollutants on allergic disease in adults. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(suppl 3): 47-51
69. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995; 345: 176-8
70. Morais-Almeida M, Neupart N, Santa-Marta C, et al. Epidemiologia das doenças atópicas na criança em Cabo Verde. *Revista de Epidemiologia* 1996; 2: 40.
71. Fialho LL, Susano RC. Asma infantil no concelho da Nazaré - estudo epidemiológico. *Rev Port Clin Geral* 1998; 15: 96-104
72. Rosado-Pinto J. Epidemiologia da asma. *II Congresso Português de Epidemiologia*, Porto, 1997 (Comunicação pessoal)
73. Prata C, Marto J, Mouzinho I, Menezes I, Susano R. Estudo epidemiológico sobre asma brônquica numa população escolar dos Açores. *Acta Med Port* 1994; 7: 541-4
74. Erlich RI, du Toit T, Jordaan E, et al. Prevalence and reliability of asthma symptoms in primary school children in Cape Town. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 1138-45
75. Burr ML, Limb ES, Andrae S, Burry DM, Nagel F. Childhood asthma in four countries: a comparative survey. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 341-7
76. Peat JK, Toelle BG, Gray EJ, et al. Prevalence and severity of childhood asthma and allergic sensitisation in seven climatic regions of New South Wales. *Med J Aust* 1995; 163: 22-6
77. Robertson CF, Bishop J, Sennhauser FH, Mallol J. International comparison of asthma prevalence in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 219-25
78. Soto-Quiros M, Bustamante M, Gutierrez I, et al. The prevalence of childhood asthma in Costa Rica. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1130-6
79. Diaz CG, Gonzalez ES, Marcos LG, et al. Prevalence and severity of asthma in 13-14 year old children in Bilbao. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 608-14
80. Kay J, Mortimer MJ, Jaron AG. Do both paternal and maternal smoking influence the prevalence of childhood asthma? A study into the prevalence of asthma in children and effects of parental smoking. *J Asthma* 1995 32: 47-55
81. Remes ST, Korppi M, Remes K, Pekkanen J. Prevalence of asthma at school age: a clinical population-based study in eastern Finland. *Acta Paediatr* 1996; 85: 59-63
82. Momas I, Dartiguenave C, Fauroux B, Bourdais M, Pionsard R, Grimfeld A, Just J. Prevalence of asthma or respiratory symptoms among children attending primary schools in Paris. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 106-12
83. Lau YL, Karlberg L, Yeung CY. Prevalence of and factors associated with childhood asthma in Hong Kong. *Acta Paediatr* 1995; 84: 820-2
84. Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O'Neill A, Wells N. A national survey of asthma prevalence, severity and treatment in Great Britain. *Arch Dis Chil* 1994; 70: 174-8
85. Manning P, Curran K, Kirby B, Taylor M, Clancy L. Asthma, hay fever and eczema in Irish teenagers. *Ir Med J* 1997; 90: 1110-2
86. Taylor M, Holland C, O'Loicairn P. Asthma and wheeze in school children. *Ir Med J* 1996; 89: 34-5
87. 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
88. Steen-Johnsen J, Bolle R, Holt J, Benan K, Magnus P. Impact of pollution and place of residence on atopic diseases among school children in Telemark County, Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 192-9
89. Asher MI, Pattermore PK, Harrison AC, et al. International comparisons of the prevalence of asthma symptoms and bronchial responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 524-9
90. Selcuk Z, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 262-9

Correspondência:

Henrique Barros
 Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina do Porto
 Alameda Prof. Hernani Monteiro - 4200 Porto
 E-mail: hbarros@med.up.pt

Fibrose quística - variabilidade fenotípica, avanços na patogenia

JOÃO ALMEIDA FONSECA*, JOSEFINA RODRIGUES CERNADAS**

A Fibrose Quística (F.Q.) tem sido alvo de intensa investigação. As descobertas do gene mutante e da possibilidade da correcção do defeito básico que provoca esta patologia fatal, despoletaram um extenso conjunto de avanços, que contribuíram para a alteração dos conceitos sobre a patogénese e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

A F.Q. com os seus efeitos complexos nas membranas celulares, envolvimento de múltiplos órgãos e o comportamento clínico imprevisível, provou ser um desafio para a moderna medicina molecular.

Após nos referirmos a aspectos gerais e de diagnóstico, são abordados em maior pormenor conceitos da patogenia. É indispensável focar também a diversidade cada vez mais patente desta patologia. Este é por certo um dado novo que os clínicos devem ter em conta, pelo que é feito um alerta para o diagnóstico de formas menos típicas de apresentação. A doença pulmonar da F.Q. é a que coloca mais desafios, sendo a principal responsável pela morbilidade e mortalidade e apresenta maior variabilidade, sendo por isso principalmente focada neste artigo.

Palavras Chave: Fibrose Quística, CFTR, genética, diversidade fenotípica, patogénese, diagnóstico, adulto, criança.

CYSTIC FIBROSIS - PHENOTYPIC VARIABILITY, ADVANCES IN PATHOGENESIS

Since the discovery of the Cystic Fibrosis (CF) gene and the possibility of correction of its basic defect, extensive research achievements changed concepts and aid in the development of new therapeutic alternatives for this disease.

This paper reports the pathogenic concepts and new therapeutics of CF and also the general aspects of the diagnosis. An important aspect of current knowledge of CF is its diversity, the authors describe atypical forms of CF. Special attention is given to CF pulmonary disease since it is the main responsible for morbidity and mortality.

Key-Words: Cystic Fibrosis, CFTR, genetics, phenotypic diversity, pathogenesis, diagnose, adult, child.

MODIFICAÇÃO DO CONCEITO DE DOENÇA MORTAL DA INFÂNCIA

“Má sorte da criança que quando beijada na testa sabe a sal. Está enfeitada e cedo morrerá”

Ditado do norte da Europa.

Ao contrário de há meio século atrás em que apenas 30% dos doentes sobreviviam até ao ano de idade e 5% até aos 10 anos, actualmente não é rara a sobrevivência até à quarta e quinta décadas sendo a sobrevida média actual nos EUA de 31,1 anos para os homens e 28,3 anos para as mulheres.^{1,2} A criança com paragem de crescimento, tosse produtiva crónica, tórax em barril e abdómen distendido, descrição clássica de F.Q., é actualmente rara.

A doença é hoje caracterizada por extensas variações na expressão clínica, apresentando considerável diversidade na gravidade e velocidade de progressão da doença nos vários órgãos envolvidos.³ Esta variabilidade é especialmente acentuada na doença pulmonar. Embora a maioria dos doentes sejam diagnosticados no primeiro ano de vida, tendo doença pulmonar e/ou insuficiência pancreática, cada vez mais doentes têm sido diagnosticados na idade adulta, mesmo na meia-idade e com doença atípica.

GENERALIDADES

Definição

Em 1938 Dorothy H. Andersen descreveu pela primeira vez a síndrome a que chamou Fibrose Quística do Pâncreas devido às alterações microscópicas precoces do tecido pancreático.

* Interno Complementar do 4.º ano de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia do Hospital S. João, Porto

** Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia do Hospital S. João, Porto

Hoje a F.Q. é melhor definida como uma alteração monogenética autossômica recessiva que se apresenta como uma doença multissistêmica.⁴ É causada por defeitos no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Este defeito leva a concentrações anormais de cloro nas membranas apicais das células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e vasos deferentes. Ocorre doença pulmonar progressiva (caracterizada por infecção crônica das vias aéreas e bronquiectasias), insuficiência pancreática exócrina com malnutrição, função anormal das glândulas sudoríparas com aumento dos electrólitos do suor e infertilidade masculina, por disfunção urogenital.

Epidemiologia

É a mais comum das doenças autossômicas recessivas que diminui a esperança de vida na raça branca, sendo uma causa importante de morte na criança, adolescente e adulto jovem nessa população.^{5,6,3} A F.Q. ocorre em cerca de 1 em cada 2500 nascimentos nos EUA, onde surgem cerca de 1000 novos casos por ano.^{4,1} A frequência de portadores de um gene mutado na população Europeia é de um em cada 25 a 30 pessoas.² É rara noutras raças e não tem predominância de sexo.

Manifestações clínicas

Os sintomas mais característicos na criança são, a tosse persistente, pieira ou pneumonia, o apetite excessivo com mau desenvolvimento ponderal, as fezes pastosas e malcheirosas e a pele de sabor salgado.

Quase todos os doentes têm doença sinopulmonar e a maioria dos homens pós-adolescência têm azoospermia, 85 a 90% têm insuficiência pancreática exócrina.⁶

As primeiras manifestações podem ocorrer logo após o nascimento com o Íleo Meconal (em 7-15%) seguido de insuficiência pancreática com aumento inadequado de peso. Além da malabsorção de gorduras podem ocorrer déficits de proteínas, vitaminas ADEK, zinco, ácido linoleico e potássio,⁷ sinais que devem alertar para a possibilidade do diagnóstico. No primeiro ano de vida, podem ainda surgir as primeiras infecções respiratórias e prolapso rectal (em 20%). O apetite voraz é considerado uma característica do lactente com F.Q. embora deixe de estar presente no doente mais velho, que ingere poucos alimentos.²

A insuficiência pancreática está geralmente presente no início da vida mas pode ser progressiva ao longo da vida. Praticamente todas as outras glândulas exócrinas

Tabela 1 - Envolvimento de órgãos na Fibrose Quística

Órgão	Patogénese	Manifestações Clínicas (Frequência)	Idade habitual de Início
Pulmão	Inflamação/infecção/obstrução	Bronquiectasias (~100%) Bronquite (~100%) Pneumonia (~100%) Pneumotorax (ocasional) Hemoptises (ocasional)	Em todas as idades Em todas as idades Em todas as idades 2ª infância 2ª infância
Vias aéreas superiores	Inflamação/infecção/obstrução	Sinusite (~50%) Pólipos Nasais (~15%)	Em todas as idades Em todas as idades
Intestino	Obstrução	Íleo meconial (10-25%) Equivalente a Íleo meconial (comum) Invaginação (ocasional) Edema hipalbuminemia (ocasional) Prolapso rectal (ocasional)	Nascimento 2ª infância Em todas as idades Em todas as idades 1ª infância
Pâncreas	Obstrução/Fibrose	Malabsorção (80-90%) Diabetes (1-5%)	geralmente lactente > adolescência
Fígado	Obstrução/Fibrose	"Cirrose subclínica" (25-50%) Icterícia neonatal (ocasional)	Em todas as idades Lactente
Vesícula e Vias biliares	Obstrução	Microvesícula Biliar (20%) Obstrução do Cístico (20%) Colestase extrahepática (desconhecida)	Em todas as idades Em todas as idades Em todas as idades
Órgãos reprodutivos	Obliteração do canal deferente Secreções vaginais espessas Hidrocelo / Hérnia	Esterilidade / azoospermia (98%) Diminuição da fertilidade (comum) (ocasional)	Ao nascimento 2ª infância Em todas as idades
Glândulas sudoríparas	Alterações dos electrólitos	Perda de Sal (~100%) Prastração pelo calor (~100%)	Em todas as idades Em todas as idades
Glândulas salivares	Alterações dos electrólitos	(~100%)	Em todas as idades
Retina	Hipóxia/Retinopatia exudativa	distúrbio visuais	Em todas as idades
Ouvidos	Obstrução ouvido médio-farínge	Perda auditiva de condução	Em todas as idades
Coração	Hipóxia, anastomose broncopulmonar	Cor Pulmonale Fibrose	Em todas as idades Em todas as idades
Ossos e Extremidades		Osteoartropatia hipertrófica Clubbing	Em todas as idades Em todas as idades

adaptado de ²

estão afectadas embora em diversos graus de gravidade, assim como todo o sistema gastro-intestinal (tabela 1).

Tratando-se de uma doença que pode afectar a maioria dos sistemas orgânicos, tem ainda particular relevância a elevada frequência de esterilidade masculina por deformidades urogenitais, nomeadamente ausência congénita bilateral do canal deferente (CBAVD).

MANIFESTAÇÕES DE F.Q. NAS VIAS AÉREAS

A doença pulmonar é a maior causa de morbidade e mortalidade. A tosse persistente com melhorias e agravamentos tornando-se progressivamente crónica e produtiva é o principal sintoma das vias aéreas inferiores. As exacerbações vão se tornando cada vez mais frequentes e com menor recuperação da função pulmonar levando à falência respiratória progressiva.

A evolução da doença pulmonar é variável, desconhecendo-se as causas das diferenças desta progressão. Muitos doentes não desenvolvem sintomas respiratórios persistentes durante anos e alguns só têm tosse a partir da adolescência ou adulto jovem. Esta variabilidade da doença respiratória da F.Q. será abordada adiante.

Algumas formas de F.Q. podem ser confundidas por muito tempo com outras patologias das vias aéreas, particularmente asma. Esta questão é importante na prática clínica não só nas crianças como também nos adultos. Nos doentes com F.Q. são relativamente frequentes as crises de pieira e dispneia, que traduzem hiperreactividade brônquica. Muitas crianças com F.Q. têm também evidência de atopia que é de difícil interpretação podendo não estar relacionada com a hiperreactividade brônquica que é frequentemente observada.^{5,4,2} Calcula-se que entre 21% e 56% dos doentes têm uma resposta de broncoconstrição após estímulo com metacolina ou histamina.⁸ A presença de hiperreactividade brônquica em doentes com F.Q. parece estar associada a mais rápida deterioração pulmonar.⁸ É por isso importante identificar os doentes com hiperreactividade das vias aéreas.

As primeiras alterações nas provas de função pulmonar, mesmo com doença mínima, ocorrem nas pequenas vias aéreas com limitações no fluxo expiratório e hiperinsuflação com aumento da relação RV/TLC.^{4, 2} A progressão da doença leva a alterações da FVC e FEV1 que podem ser reversíveis ou não com broncodilatadores.

Os testes mais úteis para acompanhar a evolução da doença são a medição dos volumes pulmonares (que mostra um precoce aumento do volume residual) e a espirometria (especialmente a expiração forçada e o FEF25-75%).²

A doença das vias aéreas superiores é uma constante na F.Q.^{4,2} A rinite é comum, os pólipos nasais surgem em 15-20% sendo na criança um sinal de alerta para o diagnóstico de F.Q. A sinusite é quase universal como

achado radiográfico e é também muito frequente a colonização crónica com patógenos.

Os microorganismos implicados nas infecções respiratórias são um das principais características da F.Q., com enorme importância não apenas no acompanhamento destes doentes ou no seu prognóstico, mas mesmo na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos implicados. Inicialmente o mais importante é o *Staphylococcus aureus* (S. aureus) e também o *Haemophilus influenzae* (H.i.), depois ocorre a típica colonização crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (P.a.) que é um marcador da progressão da doença. Mais tarde surgem estirpes mucosas, principalmente de P.a., raras noutras doenças.

Outros microorganismos importantes e pouco comuns fora da F.Q. incluem a *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*, *B. gladioli*, *Aspergillus fumigatus* (A.f.) e micobactérias atípicas.⁶

DIAGNÓSTICO

Na maioria dos casos o diagnóstico F.Q. é suspeitado quando uma ou mais das manifestações típicas estão presentes e é confirmada por um teste de suor positivo. Dadas as consequências que este diagnóstico acarreta o diagnóstico de certeza deve basear-se: na presença de uma ou mais manifestações clínicas; história familiar de F.Q.; rastreio neonatal positivo e adicionalmente de evidência laboratorial de alteração do CFTR documentada por mais de um teste de suor, identificação de duas mutações ou demonstração “*in vivo*” de alterações de transporte iónico no epitélio nasal.^{6,3}

Teste do Suor

O teste do suor é desde a sua introdução em 1959 o teste “*gold standard*” no diagnóstico da F.Q.. Apesar de existirem vários métodos qualitativos e quantitativos de aferição do sódio e cloro do suor, a quantificação do cloro pela iontoforese quantitativa com pilocarpina (método de Gibson e Cook) será o mais aconselhável.²

São testes relativamente complexos e demorados e pelas suas implicações deverão ser realizados em centros em que sejam feitos frequentemente e com bom controlo de qualidade.^{5,2} O limite superior do normal é de 60 mmol/litro (ou mEq/L), mas valores acima de 50 são já suspeitos e devem ser repetidos. A inversão da normal relação sódio/cloro pode ser útil nos casos duvidosos.

Outras doenças podem estar também associadas a electrólitos elevados no suor.^{5,2} Podem ocorrer falsos positivos em situações de doença de Addison, displasia ectodérmica, diabetes insipidus nefrogénico, deficiência de glucose-6-fosfatase, hipotiroidismo, mucopolisacarídoses e malnutrição.

Em algumas crianças com formas mais frustradas nos primeiros anos de vida podem ter valores inferiores a 60 que posteriormente poderão atingir valores diagnósticos.²

Têm sido bem descritos casos de doentes apenas com manifestações de doença pulmonar desenvolvendo bronquiectasias, doença obstrutiva progressiva e colonização por P.a., que apresentam valores normais da prova de suor.⁹ 1-2% dos doentes apesar deste quadro típico têm provas de suor persistentemente normais.

Por outro lado crianças com testes de suor positivos e sem evidência clínica nem laboratorial de infecção pulmonar e insuficiência pancreática devem ser considerados como portadores de uma variante ligeira de F.Q..²

Análise Genética e Condutividade Eléctrica Transepitelial

A capacidade de detecção de mutações do gene CFTR e de medir as propriedades bioeléctricas através dos epitélios aumentou muito a identificação de variações clínicas na F.Q., nomeadamente nos casos de provas de suor inconclusivas.⁶

A análise do DNA por fenotipagem é actualmente utilizada para o diagnóstico de F.Q., no entanto, devido ao elevado número de mutações nem todas as mutações são detectadas. Assim é um teste muito específico mas poderão ocorrer falsos negativos. A análise genética pré-natal, pode ser útil e conclusiva se a família estiver geneticamente estudada e os resultados forem conclusivos em cada caso.¹⁴

O diagnóstico de F.Q. poderá ser suportado pela medição de voltagem transepitelial nasal e genotipagem. No entanto os métodos de condutividade eléctrica são ainda considerados pouco fidedignos como teste único de diagnóstico definitivo.⁵

Despiste neonatal

Em alguns países o diagnóstico pode ser feito no período neonatal devido a programas de despiste que utilizam a medição de tripsina imunorreactiva em gotas de sangue secas.^{6,10} O diagnóstico precoce tem sido recentemente associado a melhoria do estado de nutrição, menor morbidade e deterioração pulmonar (mais lento declínio do FEV1). Em Portugal já foi efectuado mas foi abandonada pela sua baixa rentabilidade.

Outros Meios Auxiliares de Diagnóstico

Outros exames auxiliares podem estar envolvidos na clarificação inicial do diagnóstico nomeadamente o estudo da função pancreática (doseamento de elastase e quimotripsina fecais) e a análise do sémen no adolescente ou adulto. A detecção de azoospermia é por vezes, o dado que faz levantar a hipótese de F.Q. em casos com formas ligeiras de doença.²

Crítérios de diagnóstico

Apesar do aumento do número de casos atípicos e de condições clínicas associadas a mutações do CFTR, o diagnóstico continua a basear-se em critérios clínicos.

Para que o diagnóstico seja aceite Kerem³ propõe que pelo menos um critério de cada uma de duas classes esteja presente:

Classe A -1) Manifestações pulmonares típicas;

2) Manifestações gastro-intestinais típicas;

3) História de F.Q. na família imediata;

Classe B -1) Concentração de Cloro no suor maior que 60 meq/L, 2) Identificação de duas mutações no par de alelos do gene CFTR.

Aqueles autores sugerem que doentes sem manifestações típicas da doença, mas que sejam portadores de uma ou duas mutações de CFTR sejam diagnosticados como tendo *doença associada a CFTR*.

PROGNÓSTICO

O prognóstico é variável, mas são de salientar o aumento de sobrevivência conseguido nas últimas décadas parecendo estar relacionada com a criação de centros de referência de F.Q., como foi referido anteriormente. A doença pulmonar é responsável pela maior parte da morbidade e mais de 90% da mortalidade na F.Q..

Os três indicadores mais importantes de progressão da doença são provavelmente os testes de função pulmonar, a persistência de tosse e a velocidade de crescimento.² O FEV1 é o melhor marcador preditivo de mortalidade. Também os "scores" de forma física, o estado nutricional e a microbiologia pulmonar são, para cada idade, fortes preditivos de mortalidade.^{10,2}

Os factores associados com maior longevidade não são totalmente conhecidos, mas vários factores parecem estar associados a melhor prognóstico. Assim terão benefícios na sobrevivência:² os doentes do sexo masculino, com suficiência pancreática, sem colonização com P.a. mucóide, cuja apresentação surja com sintomas gastrointestinais, com bom apoio familiar e que cumpram o tratamento. O prognóstico parece melhorar com frequentes consultas em ambulatório e tratamento agressivo.

Em mais 95% a morte surge por complicações resultantes da infecção pulmonar com uma combinação de falência respiratória e Cor Pulmonale.^{11,4}

DIVERSIDADE FENOTÍPICA

Genética

A F.Q. é uma doença autossómica recessiva resultante de mutações no braço longo do cromossoma 7. O CFTR (Regulador transmembrana da F.Q.) é o gene atingido, tem aproximadamente 230 kb de DNA e 27 exons, codifica uma proteína do mesmo nome com 1480 aminoácidos que funciona como um canal de cloro regulado por AMPc na membrana apical das células epiteliais. Estão detectadas mais de 750 mutações deste gene. A mutação mais frequente, que representará 66% dos cromossomas

afectados em todo o mundo, é a deleção de 3 bases que resulta na ausência de fenilalanina na posição 508 (DF508).⁴ As restantes mutações são raras, a segunda mutação mais comum (G542X) tem uma frequência relativa de 2,4%.³ As mutações variam com a etnia, assim a principal mutação (DF508) está presente em 75% dos americanos e ingleses, 50% em Espanha; 34% em Itália.⁵

CFTR: estrutura e funções

O CFTR é uma proteína de cadeia única com 1480 aminoácidos, formada por 5 partes principais ou domínios. Funciona como um canal iónico regulado por AMPc, e é também uma proteína reguladora dos canais de sódio.¹²

Como veremos o modo como este canal actua “in vivo” no epitélio respiratório, alterando o fluído à superfície das vias aéreas, não é ainda bem conhecido, existindo mesmo hipóteses contraditórias. Para além do papel no fluxo iónico têm sido propostas outras funções para o CFTR que explicariam melhor as características clínicas da F.Q.: a) acção na fagocitose da *Pseudomonas aeruginosa* (P.a) sendo mesmo o receptor celular que medeia a ingestão desta bactéria;^{4,13}; b) alteração dos glicídeos da superfície epitelial (nomeadamente aumento de asialoglicoproteína) favorecendo a adesão bacteriana (P.a.) ao epitélio.^{14,13,15}

Classes de defeitos do CFTR

As mutações no gene do CFTR, podem ser agrupadas em 5 classes (fig 1) de acordo com as alterações que provocam na proteína CFTR.^{6,3} As estratégias terapêuticas a utilizar com vista a compensar estes defeitos terão de estar adaptadas a cada uma destas classes. Nas mutações de classe I ocorrem defeitos na síntese de proteínas; na classe II há paragem no processamento das proteínas que são degradadas antes de atingirem a membrana; na classe III a regulação do CFTR é defeituosa e apesar de estar na membrana o CFTR não é estimulado total ou parcialmente

pelo ATP; na classe IV há má condução do cloro pelo canal apesar da ligação do AMPc e a classe V recentemente proposta está relacionada com a quantidade insuficiente de RNAm, da sua transcrição ou de proteína levando a síntese reduzida de CFTR.

A deleção de DF508, presente na maioria dos casos de F.Q., resulta num defeito do tráfego intracelular,¹⁴ ou seja um defeito de classe II: a proteína alterada não consegue sair do retículo endoplasmático, porque fica dobrada de forma incorrecta, com estrutura tridimensional imperfeita, pelo que é marcada para ser degradada.

VARIABILIDADE FENÓTIPICA

As formas de apresentação de F.Q. são muito variáveis: desde o lactente com infecção respiratória que rapidamente progride para insuficiência respiratória, até ao adulto jovem sem doença pulmonar ou doença mínima que, num estudo por infertilidade, apresenta azoospermia obstrutiva. A idade do diagnóstico estende-se do primeiro dia de vida até à meia idade.²

Analisando-se os doentes de um único grande centro de acompanhamento de F.Q. (com a consequente estabilidade de factores como o tratamento) encontrou-se uma grande variação na rapidez do declínio da função pulmonar, sugerindo a existência de subgrupos que deverão ser identificados, pois têm diferentes prognósticos.¹⁰

O envolvimento dos outros órgãos também varia, embora menos que a doença pulmonar. É o caso da doença pancreática, em que apenas 15% dos doentes têm suficiente função pancreática exócrina que permite uma digestão normal.³ Mesmo na fertilidade masculina encontram-se diferenças, pois embora a maioria não sejam férteis devido à ausência congénita bilateral do canal deferente (CBAVD), têm sido descritos diversos casos de doentes férteis.

RELAÇÃO GENÓTIPO/FENÓTIPO

A concordância intrafamiliar da doença pancreática, sugeriu forte influência genética, por isso a relação genótipo/fenótipo tem sido muito estudada.³ Estas relações são complicadas pelo elevado número de mutações e as possíveis interações entre essas mutações, o ambiente e outros modificadores genéticos.

Alguns autores propõem três grupos de fenótipos - grave, ligeiro e variável (tabela 2).^{3,16} Parece já claro que a maioria das mutações estão associadas a doença grave (tabela 3). A grande parte dos doentes apresentam duas mutações graves, que resultam num fenótipo de insuficiência pancreática. Praticamente só nestes casos é que se observam o íleo meconial, diabetes ou doença hepática secundários a F.Q., no entanto não há associações específicas de mutações graves a cada uma destas complicações. Doentes homozigóticos para a mutação F508 têm um fenótipo grave, associando-se fortemente a

Figura 1 - Classes de defeitos. CFTR, Adaptado de ⁶

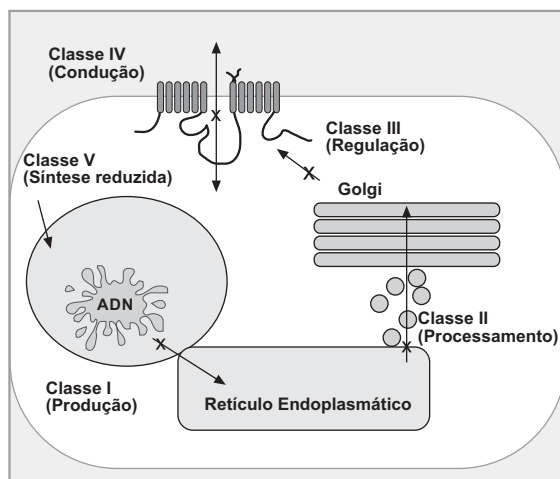


Tabela 2 - Características clínicas dos fenótipos grave e ligeiro

	Fenótipo Grave	Fenótipo Ligeiro
Tipo de Mutação	Duas mutações graves	Pelo menos uma mutação ligeira
Idade de diagnóstico	Precoce (geralmente < 1 ano)	Tardio (geralmente > 10 anos)
Função pancreática	Insuficiente mais de 95% dos casos	Suficiente 70-80% dos casos
Estado nutricional	mau	bom
Íleo meconial	Incidência elevada	Ausente
Níveis de Cloro no suor	Altos (> 80 meq/L)	Geralmente 40-80 meq/L
Função Pulmonar	variável	Variável
Fertilidade masculina	Nenhuma	Possível

adaptado de ³

Tabela 3 - Classificação das mutações segundo a gravidade dos fenótipos

Grave	Ligeira	Muito variável
1078delT	R117H	G85E
F508	A455E	R334W
1717-1G > A	3849 + 10kb C > T	5T
G542X	R347H	R347Prof.
G551D	R352Q	
R553X	2789 + 5G > A	
621 + 1G > A		
W1282X		
N1303K		
1811 + 1,6kb A > G		
1677delTA		

adaptado de ³

insuficiência pancreática, embora a doença pulmonar possa variar consideravelmente.^{6, 3, 16}

A doença ligeira está associada a poucas mutações que, geralmente resultam em defeitos do CFTR das classes IV e V. Os doentes com pelo menos uma mutação não grave são mais velhos quando se faz o diagnóstico, têm níveis de cloro no suor mais baixos, melhor estado nutricional; destes 60 a 70% têm suficiência pancreática, contrariamente ao conjunto dos doentes com F.Q. (10 a 15%).

Cerca de 50% dos casos com provas de suor normais têm uma mutação CFTR 3789+ 10kb G->t³.

Embora seja a função pancreática a mais concordante manifestação entre doentes da mesma família, a classificação não deve ser feita apenas pela função pancreática, pois nem todos os doentes portadores de mutações ligeiras têm suficiência pancreática.^{6, 3, 16}

A relação entre o genótipo e o aparelho respiratório é menos evidente pois na maioria dos genótipos há variabilidade significativa, sendo imprevisível a evolução da doença pulmonar^{6, 3, 16}. É importante salientar que existe, em algumas mutações quer graves quer ligeiras, uma ainda maior variação na extensão do envolvimento pulmonar. Estas mutações podem ser consideradas num terceiro fenótipo com apresentação clínica extremamente variável, de que é exemplo a mutação G85E em que todos os parâmetros estudados podem ser muito diversos.

Outra influência genética associada a elevada variabilidade fenotípica é a expressão do alelo 5T.³ Esta

variação ocorre numa região não codificada do CFTR, o intrão 8, conhecido como politracto T (pois pode ter 5, 7 ou 9 timidinas) e relaciona-se com o “*splicing*” (clivagem) do CFTR. O alelo 5T permitirá um maior número de erros nesse processamento, resultando em CFTR não funcionais. Esta mutação ocorre quer em indivíduos saudáveis, quer em doentes associados a outras mutações, recentemente foi também associado a doentes com F.Q. (tanto atípica como típica), sem outras mutações detectáveis. A análise da apresentação clínica indica que estes doentes têm doença respiratória que se apresenta como asma, polipose nasal, sinusite crónica, bronquite crónica, ou bronquiectasias. Assim o alelo 5T pode ser considerada uma variante ou uma mutação associada com uma variabilidade extrema na apresentação clínica: desde o indivíduo normal e fértil, doentes com CBAVD, até um fenótipo clínico atípico ou mesmo típico de F.Q..

É de notar que os mecanismos moleculares subjacentes às variações clínicas não são bem compreendidos.^{3,16} A variabilidade da doença pulmonar poderá estar relacionada em alguns casos com diferenças em alelos envolvidos no transporte do CFTR mutante até à superfície celular. Também os efeitos das mutações sobre a regulação de outros canais iónicos epiteliais pode resultar em fenótipos mais ou menos graves.⁶ Assim para além das mutações CFTR implicadas o envolvimento dos órgãos alvo será devido a outras diferenças quer genéticas, quer ambientais mal conhecidas.

FORMAS ATÍPICAS / COM EXPRESSÃO INCOMPLETA

A identificação dos genes de CFTR permitiu confirmar o diagnóstico de F.Q. em muitos doentes que apresentam envolvimento típico de F.Q. num órgão alvo mas com provas de suor normais. Alguns autores descreveram as características clínicas da F.Q. atípica:³ 1) os sintomas podem começar na infância mas a doença só é clinicamente significativa após os 10 anos de idade, 2) há sobrevida até à idade adulta, 3) presença de doença sinopulmonar, 4) suficiência pancreática, 5) valores normais de cloro no suor. A F.Q. atípica ocorrerá em cerca de 2% dos doentes e algumas características são comuns ao fenótipo ligeiro da F.Q..⁶ Outros doentes podem apresentar doença de um só órgão como cirrose biliar, polipose nasal gigante, etc. Estes doentes devem ser referenciados para estudo genético do CFTR.

OUTRAS DOENÇAS ASSOCIADAS A MUTAÇÕES DO CFTR

Vários estudos têm observado frequências desproporcionadas de mutações no gene CFTR em algumas patologias (tabela 4). São exemplo a ausência congénita bilateral de vasos deferentes, a ABPA e mais recentemente a pancreatite crónica.¹⁷

Tabela 4 - Doenças relacionadas com o gene CFTR

Doença	Manifestações comuns a F.Q.	% de doentes com pelo menos uma mutação CFTR
CBAVD	ausência bilateral vas deferens	73% _a ; 75% _a
CUAVD	ausência unilateral vas deferens	43% _b
Bronquiectasias difusas	dilatação anormal dos brônquios	60% _c ; 12.5% _d ; 32% _a
Bronquiectasias com Cl ⁻ aumentado no suor	dilatação anormal dos brônquios e níveis aumentados de Cloro no suor	31% _e
Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)	asma alérgica; esputo viscoso; rolhões mucosos	54% _a
Bronquite crónica por Pseudomonas	sinusite crónica	
polipose nasal	20% _a	
Hipersecreção bronquica crónica	secreção anormal de muco	9.2% _e
Polipose nasal	pólipos nasais	6.2% _f
Hypertripsinemia neonatal transitória	Níveis elevados de tripsina imuno-reactiva (IRT)	6% _e

a- números baseados no despiste completo de mutações CFTR (incluindo IVS8:5T) por vários métodos; b- Teste de 3 mutações (ΔF508, R117H e R75Q); c- sequenciação directa de exões NBF1; d- as mais comuns mutações CFTR (não especificadas); e- só [Delta]F508; f- 8 mutações (ΔF508, ΔI507, ΔI10H, R117H, 621+1G->T, N1303K, G551D e R553X). Adaptada de³

Um grupo de doentes que apresenta unicamente ausência congénita bilateral dos vas deferens (Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens- CBAVD) ou outras formas de azoospermia obstrutiva, têm, na sua maioria, mutações num ou nos dois genes CFTR ou uma mutação 5T no intrão 8 do CFTR.⁶ Geralmente não têm evidência de outras manifestações e o teste de suor pode ser normal, intermédio ou aumentado.

Na CBAVD 10-20% de todos os doentes têm duas mutações do CFTR (pelo menos uma delas ligeira), 40-60% têm uma mutação e em 30-50% não se encontraram mutações. Outros estudos verificaram que 30-40% dos doentes com CBAVD têm a variante de “*splicing*” 5T enquanto na população geral a variante 5T está presente em apenas 3-5%.³ Nestes doentes com CBAVD e variante 5T, observaram-se frequências aumentadas de doença respiratória.

Friedman³ verificou também que a presença do alelo 5T é cerca de 3 vezes menos frequente na população em geral do que no conjunto dos doentes que apresentam doenças pulmonares e dos seios perinasais mal definidas. Para este autor esta associação do alelo 5T a sinusite poderá mesmo ser um dos factores implicados em alguns casos desta patologia.

Síndrome de Aspergilose Bronco Pulmonar Alérgica (ABPA)

Desde 1965 que se observa a susceptibilidade dos doentes com F.Q. desenvolverem Aspergilose Bronco Pulmonar Alérgica (ABPA).^{4, 18} O diagnóstico atempado e a rápida instituição de corticoesteróides sistémicos é fundamental, mas é difícil pela semelhança de muitos sinais clínicos e laboratoriais não só entre a ABPA e a F.Q. como também entre doentes com F.Q. com ou sem ABPA. Em comum, além das manifestações respiratórias (dispneia, pieira, pequenos pontos negros de Aspergillus na expectoração, bem como sangue e por vezes eosinófilos), os doentes com F.Q. podem ter atopia, positividade dos testes cutâneos (até 66%) para Aspergillus

fumigatus (Af), precipitinas positivas para Af (até 33%), IgE total elevada, anticorpos específicos IgE e IgG para Af, infiltrados pulmonares e bronquiectasias. A positividade destes sinais em doentes com F.Q. sem ABPA pode ir dos 42% aos 68%. Na tentativa de distinguir entre a presença de alergia a A.f. e ABPA em doentes com F.Q., Nikolaizik¹⁹ propõe a avaliação da serologia para o alergénio recombinante I/a do A.f. (rAsp f I/a), tendo encontrado uma elevada sensibilidade e especificidade na detecção de ABPA. A resposta aos corticoesteróides orais pode também dar indicações com à presença de ABPA.

Sabe-se que o Af coloniza o tracto respiratório dos doentes com F.Q. (até 50%), mas a sua contribuição para a doença pulmonar é desconhecida.^{4,18} Alguns dados parecem indicar que a simples presença de Af nas secreções respiratórias na F.Q. não será um factor de risco independente para a doença pulmonar avançada,^{20,18} enquanto trabalhos de Wojnarowski e colaboradores²¹ sobre a relação da sensibilização a Af e a função pulmonar sugerem, que em crianças com F.Q., a sensibilização a Af, na presença de valores aumentados de IgE total está associado a piores funções pulmonares.

Há divergências importantes quanto à prevalência de ABPA na F.Q. (de 0,9 a 11%) o que traduz, por um lado a dificuldade diagnóstica e a importância da correcta avaliação clínica e por outro, a importância de não diagnosticar ABPA só por evidências serológicas. De salientar que em estudos longitudinais se observou a normalização espontânea (sem tratamento) dos vários parâmetros imunológicos de sensibilização a Af em 11 a 64% dos doentes consoante o parâmetro avaliado.^{4,20,18}

DIAGNÓSTICO NO ADULTO

Tem sido observado um número crescente de casos diagnosticados na idade adulta. Num inquérito qualitativo em 76 doentes com idades entre 20 e 69 anos recém diagnosticados com F.Q.,²² constatou a impressão clínica de vários autores: as características dos doentes

diagnosticados na idade adulta são consideravelmente diferentes em das dos diagnosticados na infância. Dos doentes estudados 69% não tinham qualquer parente com diagnóstico de F.Q.; cerca de metade foi diagnosticada após queixas respiratórias (pneumonia, asma, bronquite, hemoptises) e outro quarto com queixas respiratórias e gastro-intestinais associadas. 50% classificava a sua doença ligeira, 39% moderada e 11% grave. Estes doentes tiveram por vezes o diagnóstico significativamente atrasado porque os médicos duvidavam da possibilidade diagnóstica naqueles doentes “saudáveis” até uma idade tão tardia. Alguns tinham sintomas ligeiros e vagos como fadiga, “gripe todos os anos” ou “colite”, até que um evento levou ao estudo mais aprofundado. O maior grupo de doentes tinham sintomas importantes como dispneia, tosse crónica, infecções respiratórias, ou obstrução intestinal, tendo sido diagnosticado como tendo asma, bronquite, colite ou alergias. Destes doentes só cerca de 16% eram homozigotos para a mutação F508 (classe II de defeito do CFTR) em contraste com os 67,5% dos doentes com F.Q. registados nos EUA.

AVANÇOS PATOGENIA DA F.Q. NO APARELHO RESPIRATÓRIO

Em 1998 Racker terá afirmado¹⁵ “qualquer um que reveja actualmente a literatura sobre F.Q. e não fique confuso, está confuso”. Esta afirmação adequa-se particularmente bem às questões relacionadas com a patogenia do envolvimento do aparelho respiratório. Esta patogenia envolverá principalmente 3 componentes (fig 2): 1) alterações hidroelectrolíticas, depuração e aparelho mucociliar, 2) infecção e colonização selectiva, 3) inflamação e resposta imunológica. Estes elementos têm ainda de ser relacionados com o defeito básico do CFTR.

Figura 2 - Patogénese da doença pulmonar na F.Q.



Os mecanismos que causam a doença respiratória na F.Q. são pouco compreendidos e as relações entre a inflamação, a infecção e as alterações do CFTR continuam por esclarecer.

O conhecimento que os epitélios com F.Q. têm um transporte de electrólitos alterado explica as anormalidades em vários órgãos como as glândulas sudoríparas, o pâncreas, o canal deferente, e o intestino.¹⁵

A hipótese central na patogenia da F.Q. nas vias aéreas tem sido que o transporte anormal de Cloro e Sódio produz secreções desidratadas de difícil depuração. No entanto, ao contrário de outros órgãos, nos pulmões não têm sido demonstradas alterações qualitativas no muco brônquico antes de infecção.¹⁵ As infecções das vias aéreas e a inflamação levam à excessiva secreção de muco, que associando-se à má depuração mucociliar e aos rolhões de muco causam progressivas bronquiectasias levando no final a insuficiência respiratória.

Acredita-se hoje que a lesão tecidual resultante da inflamação das vias aéreas tem um papel major na patogénese da F.Q..²³ A inflamação neutrofílica crónica, exagerada mas ineficaz poderá resultar tanto de uma alteração imunológica directamente dependente do CFTR anormal como ser consequência do estímulo infeccioso. A actividade das enzimas dos neutrófilos, presentes em quantidades que não são antagonizáveis pelas anti-proteases pulmonares, interferem com os mecanismos imunológicos locais, impedem a remoção das bactérias e lesam directamente o epitélio brônquico e parênquima pulmonar, contribuindo para as características bronquiectasias.²³

O declínio progressivo da função pulmonar dever-se-á assim a um círculo vicioso de obstrução das vias aéreas, infecção e inflamação.

Recentemente têm surgido dados que suportam novas hipóteses sobre o papel do CFTR na patogénese da doença pulmonar da F.Q.. Começa a ser compreendido porque é que as alterações do CFTR levam a infecção crónica das vias aéreas e não provocam infecção em qualquer dos outros órgãos atingidos. A alteração da função do CFTR levará a um defeito das defesas inatas pulmonares.

Existem actualmente 3 modelos que tentam explicar a interacção entre a P.a., o principal patógeno e o epitélio respiratório na F.Q..^{24,25} 1) aumento dos receptores asialo GM1 com aumento da ligação de P.a 2) perda do CFTR que actua como receptor para a P.a., levando à falha de fagocitose da bactéria e 3) disfunção do sistema de defensas resultante do conteúdo alterado de Cloro no fluido das vias aéreas.²⁶

A colonização das vias aéreas pelos microorganismos característicos da F.Q. será um processo com vários passos. A selecção inicial ocorrerá provavelmente por ligação directa entre o defeito do CFTR e os mecanismos de defesa inatos (o transporte mucociliar, a fagocitose macrofágica, as defensas, citocinas, proteínas do surfactante, e outros factores bacteriostáticos/cidas).

A simples insuficiência da depuração mucociliar não explica o restrito e peculiar número de patogéneos na F.Q. nem as marcadas diferenças com outras patologias com

depuração inadequada como os síndromes de discinesia ciliar.

Composição do líquido da superfície das vias aéreas, defensas e infecção.

As mutações no gene CFTR alteram o canal de cloro regulado por AMPc formado pela CFTR e interferem com a regulação de outros canais iónicos.⁶ Parte da patogénese da doença pulmonar na F.Q. resultará de alterações de volume/composição do líquido superficial das vias aéreas (LSVA) que predispõe à infecção.

A composição do LSVA reflecte a actividade funcional das glândulas de superfície e submucosas, o transporte iónico epitelial e a permeabilidade à água. Esta composição do LSVA tem um papel chave na depuração mucociliar e nas defesas das vias aéreas,²⁷ mas não está ainda clara a forma como as propriedades de transporte iónico das células das vias aéreas contribuem para essas defesas.²⁸

Vários modelos tentam explicar a ligação entre a composição do LSVA e a infecção.²⁹ 1) a retenção de secreções devido à sua desidratação por absorção isotónica acelerada de sal e água - para alguns autores o transporte iónico modifica a eficácia da depuração mucociliar regulando quer o volume quer a composição iónica do LSVA. A absorção acelerada de volume de líquido isotónico diminui a depuração mucociliar comprometendo as defesas pulmonares, sendo este mecanismo provavelmente importante numa fase posterior da doença. Outra hipótese com origem neste modelo realça o papel da força iónica do LSVA - o epitélio regularia a composição iónica mas não o volume do LSVA ocorrendo absorção acelerada de sal mas não de água pelo que a composição do líquido será hipotónica, o que diminui ou impede a função neutrofílica. 2) Um modelo alternativo,^{30,15} considera fundamental o efeito inibidor de elevadas concentrações de Cloro (líquido hipertónico) sobre factores antimicrobianos das vias aéreas - a perda dos canais de cloro CFTR diminuiria o transporte transepitelial de cloro provocando aumento da concentração de sal no líquido de superfície das vias aéreas que interferiria com as actividades protectoras de moléculas antimicrobianas (como a inactivação da defensiva beta 1 humana - HBD-1).³¹

Boucher demonstrou que na presença de concentrações elevadas (120 mM) de NaCl, o epitélio normal comporta-se como o epitélio com F.Q., não matando as bactérias.³⁰ Por outro lado na presença de concentrações baixas de NaCl o epitélio com F.Q. comporta-se como o normal eliminando-as.

Assim embora a diferença entre o LSVA normal e da F.Q., pareça ser a concentração de sal, não é ainda claro se o epitélio das vias aéreas regula o volume e a composição iónica do LSVA ou apenas a composição iónica.¹⁵ Os diferentes modelos que relacionam a composição do LSVA com a infecção são profundamente diferentes o

que tem implicações directas nas estratégias terapêuticas que pretendem normalizar o líquido da superfície das vias aéreas.

Aparelho Mucociliar

A importância da função do aparelho mucociliar na doença pulmonar estabelecida é evidenciada pela eficácia da redução da viscoelasticidade do muco nas manifestações da doença,³² como demonstrou a dornase alfa (DNase) - a desoxirribonuclease recombinante humana que digere o DNA dos restos celulares presentes na expectoração. O DNA dos neutrófilos senescentes altera a viscoelasticidade do muco, comprometendo a depuração mucociliar e promovendo a obstrução das vias aéreas.³⁰ A infecção crónica por si só causa deterioração persistente do aparelho mucociliar, tornando-o eventualmente ineficaz.³³ Os produtos bacterianos são demonstravelmente secretagogos de muco e inibidores do batimento ciliar levando à redução da depuração mucociliar. Também a tosse nas exacerbações agudas é comprovadamente um mecanismo compensatório eficaz, enquanto o aparelho mucociliar recupera. A tosse crónica pode por si só lesar este aparelho mucociliar.

Inflamação ou Infecção como evento primário?

Na F.Q. existe um estado de inflamação neutrofílica crónica que é a grande responsável pela destruição pulmonar. A resposta imunológica pulmonar está alterada. Esta alteração imunológica poderá ser secundária à infecção ou depender directa ou indirectamente do próprio defeito do CFTR. Os lavados bronco-alveolares (LBA) têm sido utilizados na tentativa de saber qual o primeiro evento.

Trabalhos de Armstrong²³ observaram que lactentes com F.Q. (diagnóstico por rastreio neonatal) sem história de infecção têm lavados broncoalveolares com as mesmas características que os controlos. Em crianças mais velhas a presença de marcadores de inflamação relacionava-se com a persistência de infecção estando estes diminuídos na ausência ou após infecção. Os mesmos autores tinham demonstrado previamente que logo nos primeiros meses ocorre infecção pulmonar. Assim alguns estudos em LBA de lactentes indicam a relação próxima entre a presença de patogéneos nos brônquios e o influxo de células inflamatórias. Outros trabalhos, mostraram inflamação sem infecção aparente. Balough³⁴ encontrou concentrações elevadas de IL1, IL8, TNF-alfa, no lavado de 14 crianças seguidas com F.Q. sem doença pulmonar demonstrável. Khan corroborou estes achados com evidências de inflamação sem infecção (culturas negativas). No entanto, níveis indetectáveis de bactérias poderão ser suficientes para provocar uma profunda resposta inflamatória, começando o ciclo vicioso de infecção, inflamação, muco viscoso e lesão pulmonar.

Estes trabalhos indicam que a inflamação e a infecção ocorrem muito cedo na F.Q.. Três situações podem ocorrer:

1) a inflamação precede a infecção; 2) as bactérias estão presentes abaixo dos limites de detecção; 3) a inflamação foi iniciada pela infecção mas erradicou o microorganismo.

Foram formuladas 2 hipóteses²⁴ que poderão co-existir e mesmo interagir. A) Via exógena: o evento inicial seria a colonização bacteriana (com normal função inflamatória anterior). O hospedeiro permite a anormal colonização ou falha na eliminação dos microorganismos de forma selectiva, correspondendo às alterações do CFTR que foram descritas. A colonização por P.a., uma vez presente mantém a inflamação neutrofílica crónica, levando a uma imunomodulação em que a IL8 tem um papel principal, de que resulta o influxo intenso de neutrófilos e a formação de imunocomplexos. Os neutrófilos acumulados nas secreções purulentas são activados e desgranulam de forma ineficaz na presença das formas mucóides de P.a. A elastase e outros produtos dos neutrófilos estão presentes em quantidades aumentadas que ultrapassam a actividade dos mecanismos anti-proteolíticos levando à destruição do parênquima. Por outro lado os elementos das estruturas dos neutrófilos, como o DNA e a actina aumentam a viscoelasticidade da expectoração. Esta hipótese não explica o porquê deste aparecimento precoce e persistência irreduzível de inflamação neutrofílica pois a inflamação neutrofílica ocorre noutras patologias observando-se mesmo níveis idênticos de neutrófilos e IL8 em crises agudas de asma. B) Via endógena: O aparecimento precoce e a má correlação entre índices de infecção e estado clínico levam a considerar outras interpretações da origem da inflamação. Esta hipótese considera que primariamente o estímulo infeccioso não é necessário. É de salientar que o CFTR tem também funções nos linfócitos T, que caracteristicamente estão cronicamente activados na F.Q., mas produzem menos de metade de IL10, (citoquina com funções anti-inflamatórias). As células epiteliais, mononucleares e granulocíticas têm uma resposta pro-inflamatória excessiva quando activadas, que poderão estar relacionadas com uma as baixas quantidades de IL10 nas secreções e células epiteliais das vias aéreas com F.Q.. O mecanismo dependente do CFTR que apoiaria a hipótese (da via endógena) está ainda mal definido.

Além dos linfócitos T observam-se respostas alteradas dos neutrófilos na inflamação incluindo desgranulação facilitada (o mesmo se passa com os eosinófilos) e redução da produção de L-selectina após estimulação.³⁵

O pulmão é o único órgão que sofre infecções recorrentes e inflamação na F.Q., o que aponta para um defeito local das defesas pulmonares.^{36,35} Os mecanismos imunológicos sistémicos não parecem intrinsecamente alterados, mas são incapazes de funcionar adequadamente no ambiente pulmonar alterado.

Descrição da Inflamação e imunologia na F.Q.

Além das características da inflamação da F.Q. já focadas anteriormente como o aumento de múltiplas

citoquinas nas vias aéreas (IL1beta, TNF alfa, IL6),^{37,34,38} os seus antagonistas naturais (antagonista do receptor de IL1, fragmentos solúveis de receptor de TNF) estão muito menos aumentados. Assim a relação agonistas/antagonistas está muito aumentada.

Existem dados que sugerem que os macrófagos na F.Q. permanecem reactivos aos produtos bacterianos, podendo ser importantes na sustentação da inflamação no pulmão da F.Q. Assim, expressam níveis aumentados de RNAm de IL8 e mais tarde, nos processos de fibrose, regulam a secreção de factores de crescimento.³⁹ As células epiteliais terão também um papel importante em especial por produzirem menos IL10.³⁷ A “*down regulation*” da secreção de IL10 poderá ser tão importante na determinação da inflamação, como o aumento da produção de IL6 e IL8.

Trabalhos de Salva^{34,40} observaram que os níveis de sICAM-1 na expectoração estavam diminuídos nas infecções pulmonares agudas. Poucos estudos encontraram correlações entre as concentrações de citoquinas e os estado clínico na F.Q.. Assim os dados quanto a sICAM-1 dão esperança quanto à sua possível utilização no seguimento do estado clínico dos doentes com F.Q..

A elastase neutrofílica está presente em quantidades que ultrapassam todas as defesas anti-proteolíticas,²⁴ levando à destruição do parênquima e às características bronquiectasias. Também induz a produção de IL8 pelas células epiteliais, estimula a produção de muco, altera a actividade ciliar e leva à lesão epitelial. As metaloproteases e os oxidantes dos neutrófilos também contribuem para a destruição. Os neutrófilos produzem ainda citoquinas (IL1,IL8,TNF-alfa) que contribuem para a manutenção da inflamação.

A presença continua do antigénio e do anticorpo de P. a. poderá levar a doença por imunocomplexos com libertação de peptídeos inflamatórios que lesem as células.² A possível importância deste fenómeno é apoiada pelos elevados níveis de imunocomplexos e complemento activado nas secreções respiratórias, sangue e outros tecidos. Verificou-se maior mortalidade em doentes com maiores níveis de imunocomplexos circulantes ou consumo de complemento. É no entanto necessário confirmar se estes imunocomplexos contribuem directamente para a lesão pulmonar.

RESUMO

Novos conceitos

Estamos num tempo de avanços sem precedentes no mecanismo de patogénese, resultando em novos conceitos, em que o jogo das interrelações entre a infecção, a disfunção inflamatória/imunológica e a características do fluído sobre o epitélio brônquico estão ainda por definir. A mudança de conceitos ocorreu também na perspectiva de já não ser considerada apenas uma doença da criança.

Diversidade clínica e formas atípicas

Quando a habitual mistura de sintomas respiratórios e gastro-intestinais não está presente o diagnóstico é frequentemente atrasado. A diversidade clínica da F.Q. é hoje um dado seguro e a ter em atenção. Na prática clínica devemos pensar num caso não típico de F.Q. quando observamos doentes com manifestações respiratórias (ou gastro-intestinais, ou outras) com características suspeitas, com diagnóstico difícil ou com evolução/resposta ao tratamento diferente do previsto.

É necessário manter um elevado índice de suspeição de F.Q. em casos atípicos e investigar testes diagnósticos alternativos para confirmar o diagnóstico em casos de suspeita clínica de F.Q., apesar de valores normais de testes de suor.

Correspondência:

E-mail: jafonseca@mail.telepac.pt

BIBLIOGRAFIA

1. **Cystic Fibrosis Foundation:** Facts about cystic Fibrosis. www.cff.org/facts, Fevereiro 1998
2. **Phelan PD, Landau LI, Olinsky A,** eds: Cystic Fibrosis. In *Respiratory illness in children*. Boston: Blackwell Scientific Publications 1990:210-29
3. **Kerem E, Kerem B.** Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996 Dec;22(6):387-95
4. **Collen HR:** Cystic Fibrosis. In Wilson JD et al eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 1991: 1072-1074
5. **Larsen GL, Abman SH, Fan LL, White CW, Accurso FJ:** Respiratory tract & Mediastinum. In: Hathaway WE, et al, eds. *Current Pediatric Diagnosis & Treatment* Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1993:487-489
6. **Rosenstein BJ, Zeitlin P.** Cystic Fibrosis. *Lancet* 1998, 351: 277-82
7. **Wagener JS; Erskine JM; Krebs NF; Sokol RJ; Accurso FJ.** Airway Inflammation and Nutrition in young Children With Cystic Fibrosis[abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:161-2
8. **Rodwell LT, Anderson SD.** Airway responsiveness to hyperosmolar saline challenge in cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 1996 May;21(5):282-9
9. **Stewart B, Zabner J, Shuber AP, Welsh MJ, McCray PB Jr.** Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Mar;151(3 Pt 1):899-903
10. **Davis PB.** The decline and fall of pulmonary function in Cystic Fibrosis: New models, new lessons. *J. Pediatr.* 1997; 131:789-90.
11. **Berkow R, Fletcher A,** et al eds, Cystic Fibrosis in *The Merck Manual* Ch.196, Merck Publications Rahway, N.J. 1992:2206-2211
12. **Aitken, ML:** Cystic Fibrosis. In **Bone RC, Petty TL** eds *Year book of pulmonary medicine* Ch.4, Mosby, Chicago, IL. 1996:155-178.
13. **Pier GB.** Role of CFTR in Innate defense of mucosal surfaces [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1997 Aug;14:186-7
14. **Welsh MJ, Smith AE:** Cystic Fibrosis. *Scientific American*, Dezembro 1995:125-31
15. **Welsh MJ, Ramsey BW;** Research on cystic fibrosis: a journey from the Heart House. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Apr;157(4 Pt 2):S148-54
16. **Kerem E, Nissim-Rafinia M, Argaman Z, Augarten A, Bentur L, Klar A,** et al; A missense cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation with variable phenotype. *Pediatrics* 1997 Sep;100(3):E5
17. **Durie PR.** Pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene. *NEJM* 1998;339 (10):687
18. **Slavin RG.** ABPA in CF: a devastating combination. *Pediatr Pulmonol* 1996 Jan;21(1):1-2
19. **Nikolaizik WH, Moser M, Cramer R, Little S, Warner JO, Blaser K, Schoni MH.** Identification of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients by recombinant *Aspergillus fumigatus* I/a-specific serology. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Aug;152(2):634-9
20. **Milla CE, Wielinski CL, Regelman WE.** Clinical Significance of the recovery of *Aspergillus* Species from respiratory secretions of Cystic Fibrosis Patients. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 6-10
21. **Wojnarowski C, Eichler I, Gartner C, Gotz M, Renner S, Koller DY, Frischer T.** Sensitization to *Aspergillus fumigatus* and lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jun;155(6):1902-7
22. **Widerman, E;** **Adult Diagnosis in CF:** Common Experiences and their Implications for Patient Care; *IACFA Newsletter* 1997 Oct
23. **Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Gutierrez JP, Hull J,** et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Oct;156(4 Pt 1):1197-204
24. **Moss R.** Pathways of Inflammation in Cystic Fibrosis [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:158-9
25. **Davies J, Bush A.** Infection in patients with Cystic Fibrosis and congenital immune deficiencies. *Current Opinion in Infectious Diseases* 10: 268-274
26. **Gerard C.** The balance of host defense and inflammation in CF airways [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1997 Aug;14:185
27. **Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, Pue CA, Gatz JT, Boucher RC.** Composition of nasal and bronchial surface liquid. *Pediatr pulmonol suppl* 1997 Aug;14:76-7
28. **Knowles MR, Robinson JM, Wood RE, Pue CA, Mentz WM, Wager GC,** et al. Ion composition of airway surface liquid of patients with cystic fibrosis as compared with normal and disease-control subjects. *J Clin Invest* 1997 Nov 15;100(10):2588-95
29. **Boucher RC.** Novel Small Molecular Therapies for CF Lung Disease [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1997 Aug;14:86
30. **Smith JJ.** How defective ion transport may lead to lung disease in Cystic Fibrosis [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:183-4
31. **Goldman MJ, Anderson GM, Stolzenberg ED, Kari UP, Zasloff M, Wilson JM.** Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell* 1997 Feb 21;88(4):553-60
32. **Saiman L.** Treatment of infections in patients with Cystic Fibrosis. *Infect Med* 1993; 10(7):37-43,
33. **Bennet WD.** Effects of Infection/Inflammation on mucociliary clearance in human subjects [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1997 Aug;14:106-7
34. **Richeman-Eisenstein J.** Cytokine Soup: Making Sense of Inflammation in Cystic Fibrosis. *Pediatr pulmonol* 1996; 21:3-5
35. **Russell KJ, McRedmond J, Mukherji N, Costello C, Keatings V, Linnane S,** et al, Neutrophil adhesion molecule surface expression and responsiveness in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Mar;157(3 Pt 1):756-61
36. **Wilson CB.** The Immune System: the devil within or the good guy. [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:75
37. **Berger M, Bonfield T, Konstan MW.** Cytokines in the Lung with Cystic Fibrosis. [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:185-6
38. **Koller DY, Nething I, Otto J, Urbanek R, Eichler I.** Cytokine concentrations in sputum from patients with cystic fibrosis and their relation to eosinophil activity. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Mar;155(3):1050-4
39. **Riches DWH.** Cytokine and Macrophage control of Lung Fibrosis. [abstract]. *Pediatr pulmonol suppl* 1996 Sep;13:191-2
40. **Salva PS, Doyle NA, Graham L, Eigen H, Doerschuck CM.** TNF alfa, IL8, Soluble ICAM-1 and neutrophils in sputum of Cystic Fibrosis Patients. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:11-19

Reacção anafiláctica à ranitidina

MOREIRA A*, FONSECA JA*, RODRIGUES J**, RAMIRES MH****, VAZ M***

RESUMO

A ranitidina é amplamente usada numa variedade de doenças gastrointestinais com incidência de efeitos laterais inferior a 2%. Até à data apenas se encontram publicados na literatura três casos de reacção anafiláctica pela ranitidina. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 62 anos de idade com reacção anafiláctica com ranitidina.

Palavras-chave: reacção adversa; reacção anafiláctica; antagonista receptores H₂; ranitidina

SUMMARY

ANAPHYLATIC REACTION TO RANITIDINE

Ranitidine has been used extensively in a variety of gastrointestinal diseases with an incidence of general side effects at less than 2%. To date only 3 reports on anaphylatic reactions by ranitidine appear in the literature. We present a case of a 62 years old woman with an anaphylatic reaction by ranitidine.

Key words: adverse drug reactions; anaphylatic reaction; H₂ receptor antagonist; ranitidine

INTRODUÇÃO

A ranitidina é um antagonista reversível dos receptores H₂, amplamente utilizada em situações em que se pretende diminuir a secreção gástrica ácida, nomeadamente na terapia da úlcera péptica, na erradicação do *Helicobacter pylori*, no Síndrome de Zollinger-Ellison, no refluxo gastro esofágico e na gastrite hemorrágica.

Quimicamente é um derivado furânico, de peso molecular 350.9 Dalton, apresentando ainda os grupos amina e eteno: N-[[[(Dimetilamino) metil]-5 Furfuril]Tio]-2 Etil]N² - Metilnitro-2 Etenediamina-1,1 Cloridrato.

É um fármaco extremamente bem tolerado, com muito menos efeitos laterais do que a cimetidina. Os efeitos laterais descritos,¹ com incidência semelhante ao placebo, incluem cefaleias, astenia e alterações gastrointestinais

ligeiras (diarreia, obstipação e náusea). Outros efeitos laterais são ainda menos frequentes, ocorrendo em menos de 1 por milhão de doentes tratados e naqueles com co-morbilidade e com a administração endovenosa do fármaco. Incluem: disritmia, bloqueio de ramo e alterações neuropsiquiátricas.² As alterações hematológica descritas são raras e incluem a anemia, eosinofilia, trombocitopenia e agranulocitose.³⁻⁶

Neste trabalho os autores descrevem o caso de uma mulher que desenvolveu uma reacção anafiláctica após administração endovenosa de ranitidina.

CASO CLÍNICO

Mulher de 62 anos de idade, sem história pessoal ou familiar de atopia, operada aos 43 anos a carcinoma do ovário. Com recidiva tumoral na área pélvica nove anos depois. Iniciou então quimioterapia de forma regular. Aos 61 anos tratamento com Taxol® (paclitaxel) cujo protocolo de administração inclui a administração endovenosa prévia de ranitidina e clemastina. Faz este tratamento durante quatro meses sem qualquer reacção.

Após uma pausa de cinco meses retomou este protocolo e teve duas reacções: a primeira apenas com eritema macular confluyente generalizado e a segunda, um mês após, com edema laringeo, eritema pruriginoso generalizado, edemas periorbitário e perioral, com sensação de morte eminente, dispneia, rouquidão e disфонia, que surgiram cerca de 10 minutos após administração de ranitidina e clemastina.

Realizamos teste cutâneos prick com bateria standard de aeroalergéneos (Alk-Abelló®). Foram feitos testes cutâneos de sensibilidade por método “prick” na doente e em dois controlos voluntários com os fármacos suspeitos (ranitidina e clemastina) e outros do mesmo grupo farmacológico (cimetidina) ou quimicamente semelhantes, com o grupo furano (nitrofurantoína e furosemida).

Para a realização das provas utilizamos cimetidina (Tagamet® 200mg/2ml), ranitidina (PEP-RANI®, Medinfar, solução injectável, lote 7305), nitrofurantoína (Furadantina® 25mg/5ml), furosemida (Lasix® 20mg/2ml) e clemastina (Tavist® 2mg/2ml). A histamina 10mg/ml e soro fisiológico 0.9% NaCl foram usados como controlos positivo e negativo respectivamente. As reacções foram registadas aos 15 minutos, sendo consideradas reacções

* Interno Complementar de Imunoalergologia

** Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia

*** Chefe de Serviço, Directora da Unidade de Imunoalergologia

**** Oncologia Médica, H.S. João, Porto

positivas as pápulas de diâmetros superiores a 3 milímetros em relação ao controle negativo.

Quando o teste *prick* foi negativo realizamos testes cutâneos de sensibilidade intradérmicos com concentrações crescentes de 1/10000 a 1/10. Valorizamos a variação de diâmetro da pápula registada aos 15 minutos.

O único teste *prick* positivo foi para a ranitidina, na doente, sendo negativo nos controlos. Os testes *prick* e intradérmicos para a cimetidina, nifedipina, nitrofurantoína, furosemida e clemastina foram negativos na doente e nos controlos.

DISCUSSÃO

A ranitidina é um potente antagonista dos receptores H₂ e a sua ampla utilização confirma o seu bom perfil de segurança. Apesar de estarem descritas várias reacções adversas na literatura as reacções de hipersensibilidade são raras e encontramos apenas 3 casos descritos.⁷⁻⁹

Todos eles se referem a doentes de sexo feminino, sem história pessoal ou familiar de atopia, e com a administração oral de ranitidina na dose de 150 mg. Brayco⁸ não fez qualquer tipo de estudo e a sua descrição é apenas baseada na anamnese, enquanto Picardo e cols⁹ descrevem o caso de uma doente de 62 anos com “*prick*” fracamente positivo e intradérmico positivo para a ranitidina na doente e nos controlos, tendo feito provocação oral que foi positiva. Lazaro e cols⁷ apresentam doente com testes cutâneos “*prick*” e provocação oral positivos para a ranitidina com IgE específica para o fármaco negativa, e testes cutâneos para cimetidina, famotidina, nizatidina, nitrofurantoína negativos. Nenhum autor estudou hipersensibilidade para fármacos com grupo furano, como a furosemida.

Os antagonistas dos receptores H₂, quando administrados rapidamente em infusão endovenosa, podem por si só aumentar os níveis séricos de histamina,¹⁰ contudo na nossa doente a positividade do “*prick*” (negativo nos

controlos) sugere outro mecanismo para a anafilaxia que não esse.

Não verificamos hipersensibilidade à cimetidina, ou fármacos quimicamente relacionados como a furosemida e nitrofurantoína que partilham o núcleo furano com a ranitidina.

Neste caso a apresentação clínica e o teste cutâneo *prick* positivo para a ranitidina sugerem um mecanismo de hipersensibilidade de tipo I, o que aliado à existência de fármacos alternativos nos levou a não realizar provocação com a ranitidina.

REFERÊNCIAS

1. Vial T, Goubier C, Bergeret A, Cabrera F, Evreux JC, Descotes J: Side effects of ranitidine. *Drug Saf* 1991; 6: 94-117.
2. Slugg PH, Haug MT, Pippenger CE: Ranitidine pharmacokinetics and adverse central nervous system reactions. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2325-2329.
3. Gelwan JS, Schmitz RL, Pellecchia C: Ranitidine and leukocytosis. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 685-687.
4. Spychal RT, Wickham NW: Thrombocytopenia associated with ranitidine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1687
5. Gafter U, Komlos L, Weinstein T, Zevin D, Levi J: Thrombocytopenia, eosinophilia, and ranitidine [letter]. *Ann Intern Med* 1987; 106: 477
6. Pixley JS, MacKintosh FR, Sahr EA, Zanjani ED: Mechanism of ranitidine associated anemia. *Am J Med Sci* 1989; 297: 369-371.
7. Lazaro M, Compaired JA, De La Hoz B, et al: Anaphylactic reaction to ranitidine. *Allergy* 1993; 48: 385-387.
8. Brayco, C. M. Ranitidine. *N Engl J Med* 24, 1601-1602. 1984.
9. Picardo, M. and Santucci, B. Urticaria from ranitidine. *Contact dermatitis* (9), 327. 1983.
10. Zeldis JB, Friedman LS, and Isselbacher KJ. Ranitidine. *N Engl J Med* (310), 1605-1606. 1983.

Correspondência:

E-mail: andremoreira@mail.telepac.pt

Sintomas nasais numa doente com síndrome da apneia do sono. Rinite não alérgica reflexa ao CPAP nasal?

J C WINCK¹, JL DELGADO^{2,3}, J RODRIGUES³, JA FONSECA³, J ALMEIDA¹, JA MARQUES¹

RESUMO

O Síndrome de Apneia do Sono (SAS) é uma patologia frequente, com importante repercussão clínica e impacte na saúde pública, sendo o CPAP («Continuous Positive Airway Pressure») nasal o tratamento de primeira escolha. A obstrução nasal é normalmente referida como um dos potenciais factores etiológicos da doença, sendo simultaneamente um dos efeitos secundários mais frequentes na fase inicial da terapêutica com CPAP nasal. Descreve-se um caso de uma doente de 56 anos, com SAS grave diagnosticado em Abril de 1998, com excelente resposta clínica ao CPAP nasal. Contudo, ao fim de 6 meses de tratamento, inicia sintomas nasais intensos, que melhoram com a interrupção voluntária do CPAP, fazendo contudo reaparecer os sintomas do SAS (nomeadamente sonolência diurna incapacitante). Para caracterização do quadro clínico, realizou TAC dos seios perinasais (sem alterações significativas) e testes cutâneos «prick» a alergénios ambientais e látex (negativos). Efetuou-se monitorização com registo de score de sintomas nasais, escovado nasal, gráfico de PIF (Débito Inspiratório Máximo Instantâneo) nasal seriado e rinomanometria anterior, tendo-se verificado aumento do score de sintomas (média de 0 para 15.3), queda no PIF e diminuição dos débitos sob efeito do CPAP (rinomanometria: fluxo nasal expiratório total de 1059 para 769 ccm/s) e ausência de células inflamatórias na citologia do escovado nasal. A terapêutica com anti-histamínicos, corticosteróides e brometo de ipatrópio tópicos, não levou a melhoria significativa. Após aquecimento natural do circuito do CPAP nasal verificou-se resolução dos sintomas nasais, com estabilização do PIF nasal seriado, o que permitiu aumentar a aderência ao CPAP e consequentemente

corrigir os sintomas do SAS. Embora os mecanismos envolvidos no aparecimento da rinite reflexa ao CPAP nesta doente não estejam completamente esclarecidos, o efeito benéfico do aquecimento do ar sugere um papel da temperatura do ar inspirado na sua génese. A investigação detalhada das queixas nasais pode melhorar a aderência ao CPAP no Síndrome da Apneia do Sono.

Palavras chave: Rinite, Débito Inspiratório Máximo Instantâneo nasal, Síndrome de Apneia do Sono, Pressão Positiva Contínua das Vias Aéreas.

ABSTRACT

NASAL SYMPTOMS IN A PATIENT WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. NON-ALLERGIC RHINITIS REFLEX TO NASAL CPAP?

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a highly prevalent disorder, associated with significant morbidity and mortality. Nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) is the first-line therapy. Nasal obstruction is commonly referred as one potential risk factor for the disease, as well as being one of the most frequent side effects in the initial phase of nCPAP therapy. We describe a 56 year-old female, with severe OSAS diagnosed in April 1998, with significant symptomatic improvement after nCPAP. Nevertheless, after 6 months of treatment, severe nasal symptoms began, improving with the voluntary interruption of nCPAP, but making OSAS symptoms reappear (namely disturbing daytime sleepiness). To better characterise the clinical picture, she performed an upper airway CT scan (without significant changes) skin prick tests to common inhalant allergens and latex (all negative), record of nasal symptoms score, nasal lavage, serial nasal PIF (Peak Inspiratory Flow) and anterior rhinomanometry. These tests showed an increase of symptom score (mean score: from 0 to 15.3), a fall in PIF and decrease in nasal flow on nCPAP therapy (rhinomanometry: total expiratory airflow from 1059 to

1 Serviço de Pneumologia

2 Serviço de Imunologia

3 Unidade de Imunoalergologia

H. S. João, Faculdade de Medicina, Porto

769 ccm/s) and absence of inflammatory cells in nasal lavage fluid. Therapy with antihistamines, topical corticosteroids and ipatropium bromide achieved no significant relief of symptoms. After «natural warming» of the nCPAP circuit, there was a complete resolution of nasal complaints, with stabilisation of nasal PIF records, and a gain in nCPAP compliance which consequently improved OSAS symptoms. Although the mechanisms involved in this patient rhinitis, reflex to nasal CPAP, are not fully elucidated, the beneficial effect of air warming suggests a role of the temperature of the inspired air in its origin. We believe that a detailed investigation of nasal symptoms can improve compliance to nasal CPAP in Obstructive Sleep Apnea Syndrome.

Key-words: Rhinitis, Nasal Peak Inspiratory Flow, Sleep Apnea, Continuous Positive Airway Pressure

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma doença com uma prevalência elevada, estando associada a morbidade e mortalidade significativas.¹ Os doentes com SAOS têm inflamação das vias aéreas superiores² e a obstrução nasal é frequentemente referida como um potencial factor de risco para a doença. De facto, os doentes com rinite alérgica têm um risco de SAOS 1.8 vezes superior,³ e os doentes com rinite alérgica sazonal apresentam mais apneias durante o sono na fase polínica.⁴ Por outro lado, a obstrução nasal é um dos efeitos secundários iniciais mais frequentes do CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) nasal, o tratamento de primeira escolha desta doença.⁵ (Fig 1.)



Figura 1 - Efeito do CPAP nasal nas vias aéreas superiores no Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

CASO CLÍNICO

Descrevemos um caso de rinite secundária à terapêutica com CPAP num doente com Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono.

Tratava-se de uma mulher de 56 anos, com hipotiroidismo secundário (após tireoidectomia parcial devida a bócio multinodular) e suspeita de SAOS. Apresentava roncopia intensa associada a sonolência diurna excessiva (com um score de 22 na escala de Epworth- normal: inferior a 10; máximo 24). O exame físico era normal; as provas funcionais respiratórias não mostravam alterações excepto uma hipoxemia em repouso (PaO₂ 66.4 mmHg). As análises de rotina estavam normais e a função tiroideia,

avaliada cada 6 meses, manteve-se dentro dos limites da normalidade. Foi então realizada uma polissonografia (PSG), que mostrava fragmentação do sono devido a frequentes episódios de apneias e hipopneias obstrutivas (índice de apneia/hipopneia – 50/hora) estabelecendo o diagnóstico de SAOS grave. De acordo com a aferição durante a PSG, foi iniciado CPAP (Aria; Respironics; Monroeville, PA) domiciliário com pressão de 8 cmH₂O. Inicialmente houve boa aderência ao tratamento, sem efeitos secundários e melhoria clínica significativa (escala de Epworth de 8 e PaO₂ 86 mmHg).

Após 6 meses de tratamento (Outubro de 1998), iniciou sintomas nasais severos: rinorreia mucosa, espirros, cefaleias frontais e obstrução nasal. Estes sintomas estavam relacionados com o uso do CPAP e melhoravam com a sua interrupção. A não aderência ao tratamento fazia os sintomas do SAOS reaparecerem (escala de Epworth de 20). A doente não apresentava história prévia de rinite ou sinusite, não sendo evidentes sinais de infecção. Os testes cutâneos «prick» para alérgenos ambientais comuns e látex (4 extractos comerciais diferentes) foram negativos, a IgE total era normal, a IgE específica ao látex foi negativa, e o TAC das vias aéreas superiores estava normal.

Foi então realizado registo de Débito Inspiratório Máximo Instantâneo Nasal -nPIF- (*In-Check, Clement Clarke, Harlow, England*) sete vezes por dia, antes e após reiniciar o CPAP. O nPIF mínimo diário desceu de 180 para 70 l/s e os sintomas nasais reapareceram (rinorreia e dor local). Devido ao agravamento dos sintomas do SAOS a doente concordou submeter-se a outro «trial» de CPAP com monitorização de score de sintomas nasais (SSN) e nPIF, analisando citologia do escovado nasal e rinomanometria anterior (*Rhinomodul, Hortmann, Germany*) antes e após sete dias de utilização. A aderência ao tratamento (i.e. numero de horas de tratamento efectivo) foi automaticamente registada pelo CPAP Aria.

Estes testes mostraram um aumento do score de sintomas de 0 para 15.3, uma queda no nPIF e diminuição do débito nasal durante o período sob nCPAP (débito expiratório total de 1059 para 769 ccm/s). Não foram detectadas células inflamatórias no escovado nasal nas duas avaliações.

Vários tratamentos foram ineficazes, tais como substituir a máscara nasal, ou utilização de anti-histamínicos orais, vasoconstrictores locais e orais, brometo de ipatrópio nasal e corticosteróides tópicos.

Foi então colocada a hipótese da influência da temperatura do ar na origem do quadro clínico, tendo-se tentado o «aquecimento natural» do circuito do CPAP, sugerindo à doente para colocá-lo sob a roupa da cama. Esta medida simples conseguiu a resolução completa dos sintomas nasais (SSN médio – 1.3), com estabilização do nPIF à volta de 110 l/s, e um aumento da aderência

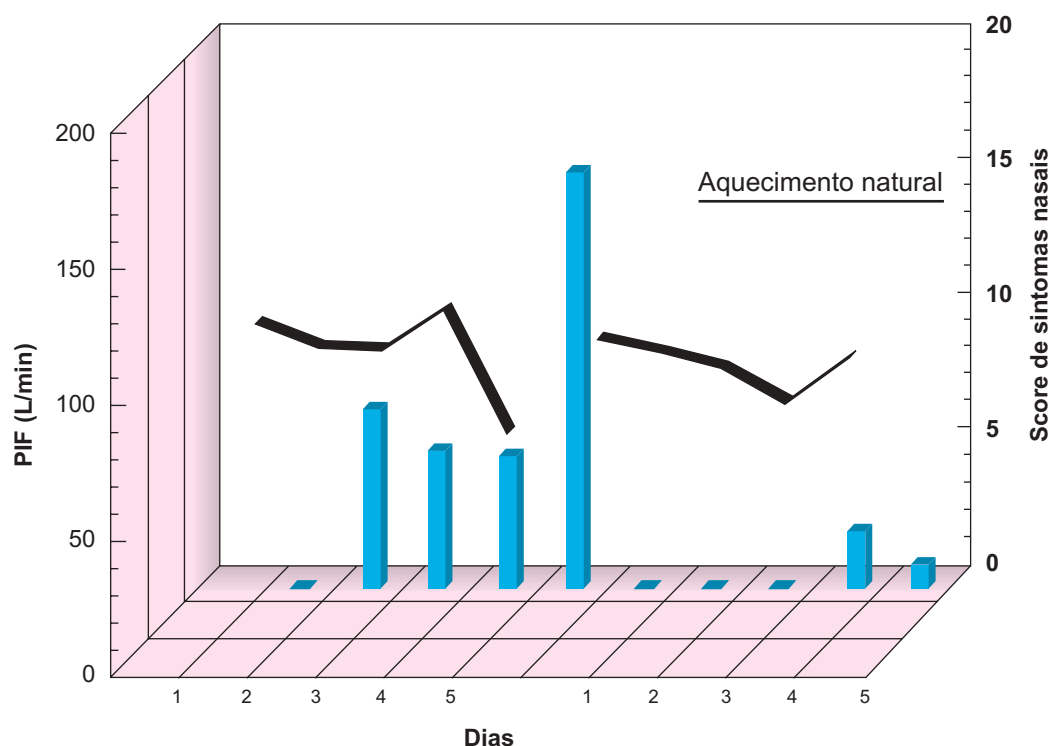


Figura 2 - Registo de sintomas e do Débito Inspiratório Máximo Instantâneo Nasal (nPIF) antes e após «aquecimento natural» do circuito do CPAP nasal

efectiva ao CPAP (uso médio de 6.3 horas) com melhoria dos sintomas de SAOS (escala de Epworth de 3) (Fig 2.)

CONCLUSÃO

Este caso mostra que a investigação detalhada dos sintomas nasais durante a terapêutica com CPAP pode resolver este efeito secundário e melhorar a aderência a este tratamento no SAOS. A monitorização do nPIF seriado é um importante auxiliar na avaliação objectiva dos sintomas nasais nasal em doentes sob CPAP.

Apesar dos mecanismos envolvidos na rinite não alérgica reflexa ao CPAP nesta doente não estarem completamente esclarecidos, o efeito benéfico do aquecimento do ar sugere um papel da temperatura do ar inspirado na sua génese. Uma abordagem simples e económica para a resolução destes casos poderá ser, à semelhança do caso que descrevemos, o aquecimento natural do circuito do CPAP.

BIBLIOGRAFIA

1. Partinen M, McNicholas W. Epidemiology, morbidity and mortality of the sleep apnoea syndrome. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 63-74
2. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler W, Scheff PA, Rubinstein I. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with Obstructive sleep apnea. *Chest* 1997; 111: 1500-04
3. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S757-62
4. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford E, Griffin D, Phillipson EA. Obstructive Apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 625-628
5. Strollo PJ Jr, Sanders MH, Atwood CW. Positive Therapy Pressure. *Clin Chest Med* 1998; 19: 55-68

Correspondência:

João Carlos Winck
 Serviço de Pneumologia, Hospital de São João, 4200 Porto
 E-mail: jcwinck@mail.telepac.pt

Síndrome de Melkersson-Rosenthal. A propósito de um caso clínico

JOSÉ AMAT LÓPEZ*, PAULO SANTOS**, JOSEFINA RODRIGUES***, MARIANELA VAZ****

RESUMO

Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 42 anos enviada pelo médico de família por episódios repetidos de edema do lábio superior, considerados episódios de “edema angioneurótico do lábio”. Após avaliação clínica, laboratorial e biópsia cutânea, o quadro clínico foi diagnosticado como um Síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR), uma doença granulomatosa rara de causa desconhecida que deve ser considerada no diagnóstico diferencial do edema facial crónico localizado.

PALAVRAS-CHAVE: Edema labial crónico, queilite granulomatosa, síndrome de Melkersson-Rosenthal.

SUMMARY

MELKERSSON-ROSENTHAL SYNDROME. A CASE REPORT

The authors relate a case report of a female patient of 42 years old referred by the Family Doctor for numerous episodes of upper lip oedema, considered as “angioneurotic oedema of the lip”. After clinical and laboratorial evaluation and lip biopsy, Melkersson-Rosenthal Syndrome (SMR) was diagnosed, a rare granulomatous disease of unknown aetiology that must be considered in the differential diagnosis of chronic localised facial oedema.

KEY-WORDS: Chronic labial oedema, granulomatous cheilitis, Melkersson-Rosenthal syndrome.

INTRODUÇÃO

O SMR é uma doença granulomatosa não caseificante de causa desconhecida. Descrito pela primeira vez por Melkersson em 1928, caracteriza-se por três sinais fundamentais: infiltração crónica da face (principalmente de lábio superior), episódios recorrentes de paralisia facial periférica e língua fissurada. Frequentemente a apresentação desta tríada não é completa, faltando o componente lingual.¹ Inicialmente a inflamação do lábio ou face é intermitente mas posteriormente instala-se de forma permanente. Embora de etiologia desconhecida, há autores que sugerem, com base em dados experimentais, a existência de uma mutação específica de um gene localizado no braço curto do cromossoma 9 (9p11),² uma alteração dos receptores beta das células T,³ traumatismos, alergias^{4,5,6} e infecções.⁷ Tem sido ainda descrito associado a outras doenças como a D. de Crohn.^{8,9,10,11} Apesar de poder surgir em qualquer idade e nos dois sexos, é mais frequente na 2ª década de vida e no sexo feminino.^{12,13,14,15} O diagnóstico de SMR quando a tríade está completa impõe-se por si mesmo, sendo contudo difícil nas formas incompletas e, sobretudo, quando há apenas infiltrações fugazes e, principalmente, se estas atingem outras regiões que não a face ou os lábios.^{16,17} Os resultados da terapêutica são quase sempre desanimadores.^{18,19,20,21}

Os autores descrevem um caso clínico de SMR, discutem critérios diagnósticos deste síndrome e as características diferenciais com outras patologias com apresentação clínica semelhante.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 42 anos de idade, empregada de consultório médico, enviada pelo médico de família por episódios repetidos de edema do lábio superior.

A doente referia, desde o ano anterior à consulta, o aparecimento de múltiplos episódios de edema não pruriginoso, com sensação de tensão e picada, localizado

* Interno Complementar de Imunoalergologia. Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João

** Assistente Hospitalar de Dermatologia. Serviço de Dermatologia, Hospital de S. João

*** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia. Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João

**** Directora da Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João

apenas ao lábio superior, com periodicidade aproximadamente mensal mas sem carácter cíclico, que revertiam inicialmente espontaneamente ou, nas situações mais renitentes, após terapêutica com corticóides orais. Não relacionava as crises com factores precipitantes como alimentos, fármacos, infecções, traumatismos físicos ou contactantes. Nos quatro meses que antecederam a consulta de especialidade, o edema do lábio superior tornou-se persistente, sem resposta a vários ciclos de tratamento com anti-histamínicos e corticoterapia oral.

Nos antecedentes pessoais realçava-se a existência de duas paralisias faciais periféricas em 1965 e 1973. Negava hábitos tabágicos ou alcoólicos.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes, sem referência a situações semelhantes.

Ao exame físico apresentava edema que afectava todo o lábio superior, a palpação era indolor revelando consistência homogénea, depressível mas sem sinal de "Godet" (**Fig. 1**). Língua e mucosa oral sem alterações tróficas. Exame neurológico sem alterações. Sem adenopatias palpáveis na cabeça ou pescoço. Sem outras alterações.



Fig. 1 - Edema do lábio superior.

O estudo analítico não apresentou alterações: Hemograma, VSG, sumário de urina, bioquímica geral (glicemia, uremia, ionograma, proteinograma), estudo de Complemento (inibidor do C1-esterase, CH100, C3 e C4), Proteína C reactiva, Título de antiestreptolisina O, serologia da sífilis. Os anticorpos antinucleares e anticitoplasma do neutrófilo (ANCA-C, P e X) assim como os imunocomplexos circulantes foram negativos. O exame parasitológico de fezes foi negativo.

O exame histológico do fragmento de biópsia revelou uma epiderme sem alterações, e a presença na derme de

edema com um infiltrado inflamatório constituído por linfócitos, plasmócitos e histiócitos de predomínio perivascular. Estes achados são compatíveis com a fase inicial de uma queilite granulomatosa.

A cirurgia plástica foi da opinião que não havia indicação cirúrgica.

Pedida colaboração de Dermatologia, sugeriu um tratamento com injeções intralesionais de corticóide (betametasona).

À data de elaboração do presente artigo a doente encontra-se na fase inicial de tratamento sem resultados ainda aparentes.

DISCUSSÃO

A apresentação completa do SMR acontece só em 21% dos casos, sendo as formas oligo ou monossintomáticas mais frequentes.¹⁷

Embora muitas das causas de edema facial localizado possam ser excluídas com a anamnese e o exame físico, o único método para chegar a um diagnóstico definitivo é a realização de uma biópsia da área lesada.

Assim, os critérios diagnósticos do SMR são a tumefacção facial e os achados característicos na biópsia que incluem edema, granulomas não caseificados, células gigantes multinucleadas tipo Langerhans, infiltrado inflamatório mononuclear perivascular, e fibrose em estádios avançados. Numa fase mais precoce da doença pode haver infiltrado linfocítico com ausência de granulomas como aconteceu na nossa doente.

A patologia que pode dar origem a um edema facial é muito variada pelo que é necessária uma aproximação sistematizada na nossa tentativa diagnóstica. (**Quadro I**)

Quadro I: Diagnóstico diferencial no edema facial crónico localizado

1. Angioedema
2. Granulomas infecciosos²²
3. Manifestações orais de Sarcoidose¹⁴
4. Doença de Crhon^{8,9,10,11}
5. Obstrução linfática (elenfatiasse nostra)^{23,24}
6. Síndrome de Ascher (tumefacção facial acompanhado de atrofia cutânea)
7. Erisipelas recorrentes
8. Fasciite eosinófila
9. Dermateite de contacto
10. Edema facial idiopático
11. Edema facial com eosinofilia
12. Síndrome de Melkersson-Rosenthal
13. Amiloidose do tipoV (tipo arterial cerebral ou da Islândia)

CONCLUSÃO

Uma das maiores dificuldades com que o Imunoalergologista se confronta na prática clínica diária é a observação de patologias alérgicas “like”. Ao mesmo tempo, um dos objectivos a atingir durante o Internato Complementar é o desenvolvimento da nossa capacidade de realizar diagnósticos diferenciais com as patologias de fronteira.

O caso que apresentamos tem interesse pela evidente necessidade de um diagnóstico diferencial precoce para evitar tratamentos sistémicos ineficazes e não isentos do risco de graves efeitos secundários.

Correspondência:

Josefina Rodrigues
Unidade de Imunoalergologia
Hospital S. João
4207-452 PORTO
E-mail: uia.hsj@ip.pt

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Daoud MS; Rogers RS** 3rd. Melkersson-Rosenthal syndrome. *Semin Dermatol*. 1995 Jun; 14(2): 135-9.
- 2) **Smeets E; Fryns JP; Van den Berghe H**. Melkersson-Rosenthal syndrome and de novo autosomal t(9;21)(p11;p11) translocation. *ClinGenet*. 1994 Jun; 45(6): 323-4.
- 3) **Lim SH; Stephens P; Cao QX; Coleman S; Thomas DW**. Molecular analysis of T cell receptor beta variability in a patient with orofacial granulomatosis. *Gut*. 1997 May; 40(5): 683-6.
- 4) **McKenna KE; Walsh MY; Burrows D**. The Melkersson-Rosenthal syndrome and food additive hypersensitivity. *Br J Dermatol*. 1994 Dec; 131 (6): 921-2.
- 5) **Morales C; Penarrocha M; Bagan JV; Burches E; Pelaez A**. Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Lack of response to food additive challenge. *Clin Exp Allergy*. 1995 Mar; 25(3): 260-4.
- 6) **Levy FS; Bircher AJ; Buchner SA**. Delayed-type hypersensitivity to cow's milk protein in Melkersson-Rosenthal syndrome: coincidence or pathogenetic role? *Dermatology*. 1996; 192(2): 99-102.
- 7) **Miyashita M; Baba S; Suzuki H**. Role of recurrent oral candidiasis associated with lingua plicata in the Melkersson-Rosenthal syndrome. *Br J Dermatol*. 1995 Feb; 132(2): 311-2.
- 8) **Kano Y; Shiohara T; Yagita A; Nagashima M**. Association between cheilitis granulomatosa and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Mar; 26 (3 Pt 2): 371-83.
- 9) **Misra S; Ament ME**. Orofacial lesions in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1996 Aug; 91(8): 1651-3.
- 10) **Cleary KR; Batsakis JG**. Orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996 Feb; 105(2): 166-7.
- 11) **De Aloe G; Rubegni P; Mazzatenta C; Fimiani M**. Complete Melkersson-Rosenthal syndrome in a patient with Crohn's disease. *Dermatology*. 1997; 195(2): 182.
- 12) **Pellegrino M; D'Altilia; Pastore M** et al. La sindrome di Melkersson-Rosenthal. Descrizione di un caso. *Minerva Pediatr*. 1993 Oct; 45(10): 411-4.
- 13) **Cohen-HA; Cohen-Z; Ashkenasi-A** et al. Melkersson-Rosenthal syndrome. *Cutis*. 1994 Nov; 54(5): 327-8.
- 14) **Bourgeois Droin C; Havard S; Granier F** et al. Granulomatous cheilitis in two children with sarcoidosis. *J AM Acad Dermatol*. 1993 Nov; 29(5 Pt 2): 822-4.
- 15) **Mainetti C; Masouye I; Harms M; Saurat JH**. Oedeme facial solide persistant du sujet jeune. Syndrome de Melkersson-Rosenthal. *Ann Dermatol Venereol*. 1994; 121(2): 165-70.
- 16) **Mahler VB; Hornstein OP; Boateng BI; Kiesewetter FF**. Granulomatous glossitis as an unusual manifestation of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Cutis*. 1995 Apr; 55(4): 244-6, 248.
- 17) **Marques-C; Machado-A; Baptista-AP**. Macroqueilites e sindrome de Melkersson-Rosenthal. Revisão de 19 casos. *Acta Med Port*. 1994 Oct; 7(10): 533-40.
- 18) **Safa G; Joly P; Boullie MC; Thomine E; Lauret P**. Syndrome de Melkersson-Rosenthal traite par le thalidomide. Deux observations. *Ann Dermatol Venereol*. 1995; 122(9): 609-11.
- 19) **Miralles J; Barnadas MA; de Moragas JM**. Cheilitis granulomatosa treated with metronidazole. *Dermatology*. 1995; 191(3): 252-3.
- 20) **Sakuntabhai A; McLeod IR; Lawrence CM**. Intralesional steroid injection after nerve block anesthesia in the treatment of orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol*. 1993 Apr; 129(4): 477-80.
- 21) **Rey R; Carreau JP; Gola R; Berbis P**. Syndrome de Melkersson-Rosenthal Interet de la cheiloplastie de reduction. *Ann Dermatol Venereol*. 1996; 123(5): 325-7.
- 22) **Creus L; Umbert P; Torres Rodriguez JM; Lopez Gil F**. Ulcerous granulomatous cheilitis with lymphatic invasion caused by *Scopulariopsis brevicaulis* infection. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Nov; 31(5 Pt 2): 881-3.
- 23) **Sabroe RA; Kennedy CT**. Facial granulomatous lymphoedema and syringomyelia. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Jan; 21(1): 72-4.
- 24) **Hollander DI; Halwig JM; McKinney P; Patterson R**. *Elephantiasis nostras* 1984. *J Allergy Clin Immunol*. 1985; 75(4): 450-51.

Terapêutica da asma - broncodilatadores de acção longa: As mesmas indicações dos da acção curta?

ESTELA RAMOS*

Ao falar de tratamento da asma parece-me muito útil, começar por fazer uma referencia ao projecto GINA (Global Initiative for Asthma).

É um projecto de âmbito mundial concebido com a ideia de apresentar recomendações para o diagnóstico e tratamento da asma de uma forma simplificada.

Quem, na sua clínica do dia a dia, se vai familiarizando com doentes asmáticos, cedo começa a reparar que a expressão clínica desta doença é muito variável. Alguns doentes têm longos períodos sem sintomas e inexplicavelmente surge dispneia tão intensa que os leva ao SU de um hospital, outros, têm diariamente sintomas que lhes perturbam o quotidiano. Há quem só tenha sintomas quando faz desporto. Para alguns é ao chegar a Primavera que surgem as complicações, tossindo e “chiando” nos dias mais bonitos. Acordar durante a noite com falta de ar, que só alivia com uma “bombada” é outra queixa frequente. Esta enorme variedade de apresentações clínicas tem por denominador comum o mesmo fenómeno de hiperreactividade brônquica, mas as características próprias a cada variante clínica, levam logicamente a uma abordagem terapêutica adaptada.

Assim, para se desenhar um plano terapêutico para uma qualquer situação clínica, temos de começar por pôr em ordem as nossas ideias quanto aos parâmetros principais. O quadro que a seguir se transcreve representa uma forma simplificada muito útil.

Neste quadro, formam-se quatro grupos de situações clínicas possíveis e, para cada uma delas, são propostos dois tipos de tratamento: o tratamento de fundo, para

reverter tanto quanto possível a inflamação eosinofílica brônquica, e o tratamento sintomático para permitir uma boa qualidade de vida.

A persistência dos sintomas e a sua gravidade foram os dois parâmetros básicos na formação destes grupos. Com uma história clínica completa, um exame objectivo atento, e a utilização do PEF, medida fornecida pelos expirómetros portáteis (Mini Wrigh Peak Flow Metter), podemos colocar cada um dos nossos doentes num dos quatro grupos propostos.

Quadro 1
Projecto GINA

	Clinical Features before Treatment	Medication Required to Maintain Control
STEP 4 Severe Persistent	Continuous symptoms. Frequent exacerbations. Frequent nighttime asthma symptoms. Physical activities limited by asthma symptoms. PEF or FEV1 • $\leq 60\%$ predicted; • variability $> 30\%$	Multiple daily long-term preventive medications: high doses inhaled corticosteroid, long-acting bronchodilator, and oral corticosteroid long term.
STEP 3 Moderate Persistent	Symptoms daily. Exacerbations affect activity and sleep. Nighttime asthma symptoms > 1 time a week. Daily use of inhaled short-acting β_2 -agonist. PEF or FEV1 • $60\% - < 80\%$ predicted; • variability $> 30\%$.	Daily long-term preventive medications: inhaled corticosteroid and long-acting bronchodilator (especially for nighttime symptoms).
STEP 2 Mild Persistent	Symptoms ≤ 1 time a week but < 1 time per day. Exacerbations may affect activity and sleep. Nighttime asthma symptoms > 2 times a month. PEF or FEV1 • $\leq 80\%$ predicted; • variability $20-30\%$.	One daily long-term preventive medication: possibly add a long-acting bronchodilator to anti-inflammatory medication (especially for nighttime symptoms).
STEP 1 Intermittent	Intermittent symptoms < 1 time a week. Brief exacerbations (from a few hours to a few days). Nighttime asthma symptoms ≤ 2 times a month. Asymptomatic and normal lung function between exacerbations. PEF or FEV1 • $\leq 80\%$ predicted; • variability $< 20\%$.	• Intermittent quick-relief medication taken as needed only: inhaled short-acting β_2 -agonist • Intensity of treatment depends on severity of exacerbation: oral corticosteroids may be required.
The presence of one of the features of severity is sufficient to place a patient in that category.		

* Departamento de Medicina. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos

O papel dos β_2 simpaticomiméticos de longa acção tem grande importância no quadro actual da terapêutica da asma.

Actuam estimulando os adrenoreceptores β_2 que se distribuem largamente por toda a árvore respiratória, sobretudo no musculo liso. A activação destes receptores gera sinais intracelulares que através da activação do AMP cíclico levam ao relaxamento da musculatura das vias aéreas. Têm uma duração de acção que se prolonga por doze horas.

Deste grupo conhecemos dois fármacos: o salmeterol e o formoterol. Com tempos de acção muito semelhantes, a principal diferença reside no tempo de início de actuação.

Num estudo realizado para comparação do tempo de início de acção entre as duas drogas e entre estas e o salbutamol (β_2 de acção rápida largamente conhecido), verificaram-se, após o desencadeamento de broncospasmo por prova de metacolina, os seguintes tempos de recuperação do FEV1 para 85% do valor basal: salbutamol 6.5 min, formoterol 7.2 min, salmeterol 14,1 min, placebo 34,7 min. Encontrou-se portanto uma diferença com significado estatístico entre o salmeterol e o formoterol. E não foi encontrada diferença entre o salbutamol e o formoterol, o que significa que o formoterol também reverte rapidamente o broncospasmo.

Daqui que não seja adequado classificar os β_2 em de acção rápida versus acção lenta, mas sim em de acção curta versus de acção prolongada.

Com uma acção que se estende ao longo de doze horas, devem ser administrados de forma continuada duas vezes por dia por via inalatória. Os efeitos laterais são pouco importantes, limitando-se quase sempre ao trémulo muscular que é transitório.

Embora nalguns artigos recentes se discuta se existe algum efeito antiinflamatório destes fármacos, no estado actual dos conhecimentos, não se pode confiar nesta hipótese e estes fármacos devem ser administrados em simultâneo com medicação antiinflamatória reconhecida como tal, habitualmente, os corticosteroides inalatórios.

Sendo fármacos que tem acção prolongada, logo ocorre pensar que serão muito uteis em todas as situações em que o doente é incomodado por sintomas diários, persistentes, sejam eles muito severos ou relativamente ligeiros. Também a asma noturna assim encontra alívio.

Voltando ás indicações internacionalmente aceites, os simpaticomiméticos de longa duração têm indicação nas situações de fase 4 e fase 3 como se refere na quadro seguinte.

Treatment: adults & children over 5 years old
Preferred treatments are in bold print.
***Patient education is essential at every step**

	Long-Term Preventive	Quick-Relief
STEP 4 Severe Persistent	Daily medications: <ul style="list-style-type: none"> Inhaled corticosteroid, 800-2,000 mcg or more, and Long-acting bronchodilator: either long-acting inhaled β_2-agonist, and/or sustained-release theophylline, and/or long-acting β_2-agonist tablets or syrup, and Corticosteroid tablets or syrup long term 	<ul style="list-style-type: none"> Short-acting bronchodilator: inhaled β_2-agonist as needed for symptoms
STEP 3 Moderate Persistent	Daily medications: <ul style="list-style-type: none"> Inhaled corticosteroid, ≥ 500 mcg and, if needed Long-acting bronchodilator: either long-acting inhaled β_2-agonist, sustained-release theophylline, or long-acting β_2-agonist tablets or syrup. (Long-acting β_2-agonist may provide more effective symptom control when added to low-medium dose steroid compared to increasing the steroid dose). Consider adding anti-leukotriene, especially for aspirin-sensitive patients and for preventing exercise-induced bronchospasm. 	<ul style="list-style-type: none"> Short-acting bronchodilator: inhaled β_2-agonist as needed for symptoms, not to exceed 3-4 times in one day.

Por outro lado, os agonistas β_2 de curta acção têm indicação em todos os doentes asmáticos. Utilizam-se para alívio rápido de sintomas e sobrepoem-se à medicação “de base” nos doentes com uma asma persistente severa ou moderada. Nas asma menos severas (de graus 2 e 1 dos quadros apresentados) são o único tipo de broncodilatadores β_2 recomendados.

STEP 2 Mild Persistent	Daily medication: <ul style="list-style-type: none"> Either Inhaled corticosteroid, 200-500 mcg, cromoglycate, nedocromil, or sustained-release theophylline. Antileukotrienes may be considered, but their position in therapy has not been fully established 	<ul style="list-style-type: none"> Short-acting bronchodilator: inhaled β_2-agonist as needed for symptoms, not to exceed 3-4 times in one day
-------------------------------------	--	---

STEP 1 Intermittent	<ul style="list-style-type: none"> None needed 	<ul style="list-style-type: none"> Short-acting bronchodilator: inhaled β_2-agonist as needed for symptoms, but less than once a week Intensity of treatment will depend on severity of attack (see figures on management of asthma attacks) Inhaled β_2-agonist or cromoglycate before exercise or exposure to allergen
-------------------------------	---	--

Stepdown		Stepup
Review treatment every 3 to 6 months. If control is sustained for at least 3 months, a gradual stepwise reduction in treatment may be possible		If control is not achieved, consider stepup. But first: review patient medication technique, compliance, and environmental control (avoidance of allergens or other trigger factors)
*Dosage note: Steroid doses are for Beclomethasone Dipropionate (on the WHO list of “Essential Drugs”). Other preparations have equal effect, but adjust the dose because inhaled steroids are not equivalent on a microgram or per puff basis.		

Na minha prática clínica diária, tenho seguido estas normas orientadoras e utilizo os dois tipos de agonistas β_2 e venho a constatar a melhoria que a introdução destes trazem às situações de asma persistente. Permitem um maior período livre de sintomas sem o recurso às várias inalações diárias de agonistas β_2 de acção curta e estabilizam melhor a asma. As noites passaram a ser melhores e a aderência à terapêutica tornou-se mais fácil.

Correspondência:

Estela Ramos
Departamento de Medicina
Hospital Pedro Hispano
4454-509 MATOSINHOS

BIBLIOGRAFIA

- *Respir Med* 1998 Jun; 92 (6) : 863-42
- *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Sep ; 158 (3) : 924-30
- *J Allergy Clin Immunol* 1998 Nov ; 102 (5) : S96-9
- *Chest* 1999 Mar ; 155 (3) : 666-73
- *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Jul ; 160 (1) : 224-9