

Factores de risco para sensibilização ao látex em crianças com Espinha Bífida

GRAÇA PIRES*, MÁRIO MORAIS DE ALMEIDA*, ÂNGELA GASPAR**, NILA GODINHO**, EULÁLIA CALADO**, JOAQUIM ABREU NOGUEIRA****, JOSÉ EDUARDO ROSADO PINTO*****

RESUMO

OBJECTIVO: Pretendeu-se com este estudo determinar a prevalência e identificar factores de risco para sensibilização ao látex em crianças com espinha bífida. **MÉTODOS:** Estudaram-se 57 crianças com espinha bífida, com uma idade média de 5.6 anos (6 meses a 18 anos) e uma relação sexo M/F de 0.8/1. A todas as crianças foram efectuados questionário, bateria de TC incluindo látex (extractos UCB-Stallergenes, Lofarma e ALK-Abelló), aeroalergenos comuns e frutos (UCB-Stallergenes) e determinação sérica de IgE total (AlaSTAT).

RESULTADOS: A prevalência de sensibilização ao látex foi de 30%; apenas duas crianças sensibilizadas (12%) apresentavam sintomatologia relacionada com a exposição (urticária/angioedema e rinite). Foram identificados como factores de risco para sensibilização ao látex: idade ≥ 5 anos ($p=0.008$; $OR=6.0$, $IC95\%=1.7-22.1$); existência de 4 ou mais intervenções cirúrgicas ($p<0.0001$; $OR=18.5$, $IC95\%=3.6-94.8$); cirurgias nos primeiros 3 meses de vida ($p=0.008$; $OR=5.4$, $IC95\%=0.7-29.2$); níveis séricos de IgE total $\geq 44UI/ml$ ($p=0.03$; $OR=3.8$, $IC95\%=1.1-13.1$). Pela realização de regressão logística foram identificados como factores de risco independentes, história de 4 ou mais cirurgias ($p<0.0001$; $OR=26.3$, $IC95\%=2.9-234.2$) e níveis de IgE total $\geq 44UI/ml$ ($p=0.02$; $OR=8.6$, $IC95\%=1.4-53.4$). Sexo, antecedentes familiares e pessoais de patologia alérgica, hidrocefalia com derivação ventrículo-peritoneal, cistografias, cateterismo vesical intermitente e atopia não foram identificados como factores de risco.

CONCLUSÕES: Identificámos como factores de risco significativos e independentes para sensibilização

ao látex em crianças com espinha bífida a existência de número elevado de intervenções cirúrgicas (≥ 4 cirurgias) e níveis séricos mais elevados de IgE total (IgE total $\geq 44UI/ml$). Estudo prospectivo esclarecerá a evolução clínica das crianças sensibilizadas assintomáticas.

PALAVRAS - CHAVE: Látex, Espinha bífida, Sensibilização, Criança, Factores de risco.

Abreviaturas usadas:

TC:	Testes cutâneos por <i>prick</i>
DP:	Desvio padrão
M:	Masculino
F:	Feminino
Dpt:	Dertatophagoides pteronyssinus
Df:	Dermatophagoides farinae
CAD:	Desenho assistido por computador
OR:	Odds Ratio
IC95%	Intervalo de confiança a 95%

ABSTRACT

RISK FACTORS FOR LATEX SENSITIZATION IN CHILDREN WITH SPINA BIFIDA

PURPOSE: To determine the prevalence and to identify risk factors for latex sensitization in children with spina bifida.

METHODS: We studied 57 spina bifida patients, with mean age of 5.6 years (6 months to 18 years) and ratio M/F of 0.8/1. All the patients performed a questionnaire, skin prick tests with latex (UCB-Stallergenes, Lofarma and ALK-Abelló), common aeroallergens and fruits (UCB-Stallergenes) and serum determination of total IgE (AlaSTAT).

RESULTS: The prevalence of latex sensitization was 30%; only two sensitized children (12%) had symptoms after exposure (urticaria/angioedema, rhinitis). We identified as risk factors for latex sensitization: age ≥ 5 years ($p=0.008$; $OR=6.0$, $IC95\%=1.7-22.1$); at least 4 past surgeries ($p<0.0001$; $OR=18.5$, $IC95\%=3.6-94.8$); surgeries in the first 3 months of life ($p=0.008$; $OR=5.4$,

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânea

** Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânea

*** Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia Pediátrica do Hospital de Dona Estefânea

**** Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânea

***** Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânea

IC95%=0.7-29.2); total serum IgE \geq 44IU/ml ($p=0.03$; OR=3.8, IC95%=1.1-13.1). Logistic regression analysis showed that only history of 4 or more surgeries ($p<0.0001$; OR=26.3, IC95%=2.9-234.2) and total serum IgE \geq 44IU/ml ($p=0.02$; OR=8.6, IC95%=1.4-53.4) were independently associated with latex sensitization. Sex, family and personal allergic history, hydrocephalus with ventriculo-peritoneal shunt, cystourethrograms, intermittent bladder catheterization and atopy were not related with latex sensitization.

CONCLUSIONS: The significant and independent risk factors identified for latex sensitization in these patients were the occurrence of multiple surgeries (\geq 4 surgeries) and higher levels of total serum IgE (total IgE \geq 44IU/ml). Prospective study will clarify the clinical evolution of asymptomatic latex sensitized children.

KEY WORDS: Latex, Spina bifida, Sensitization, Children, Risk factors.

INTRODUÇÃO

O primeiro caso de alergia ao látex foi descrito em 1979 por Nutter.⁽¹⁾ Desde então e particularmente nos últimos anos, esta entidade clínica tem sido cada vez mais referida como causa de quadros de urticária e angioedema, rinoconjuntivite, asma e anafilaxia. A maioria das reacções são ligeiras, mas situações mais graves, com envolvimento sistémico e potencialmente fatais, podem ocorrer, particularmente durante intervenções cirúrgicas ou realização de técnicas envolvendo exposição das mucosas a produtos com látex.⁽²⁻⁴⁾ Apesar da diversidade de sintomas que podem surgir, em alguns estudos, a maioria dos indivíduos sensibilizados não apresenta qualquer sintomatologia.⁽⁵⁻⁸⁾

Embora a prevalência de sensibilização ao látex na população em geral permaneça desconhecida, estimam-se valores inferiores a 1%.⁽⁸⁻¹²⁾ Prevalências mais elevadas, apresentadas por alguns autores,^(13,14) parecem estar relacionadas com o método diagnóstico utilizado (TC e/ou determinação sérica de IgE específica) e com a existência de exposição ocupacional na população estudada.

Em grupos seleccionados encontram-se prevalências de sensibilização muito mais elevadas. Os trabalhadores hospitalares, pelo contacto frequente com material contendo látex, apresentam prevalências de sensibilização variáveis entre 2.9% e 16.9%.^(9,15-20) Nos operários da indústria da borracha encontram-se também prevalências elevadas de sensibilização.⁽²¹⁾ Os indivíduos atópicos, parecem igualmente encontrar-se em risco de sensibilização ao látex, principalmente se contactarem frequentemente com este produto.⁽²²⁻²⁷⁾

As crianças com espinha bífida são consideradas o grupo de maior risco, encontrando-se nos vários estudos publicados prevalências que variam entre 4.3% e 73.3% (tabela 1).^(5,6,7,28-41) Esta variabilidade de resultados poderá estar relacionada com diferenças na metodologia utilizada, nomeadamente variáveis relacionadas com a população estudada (dimensão e grupo etário) ou com o método de diagnóstico utilizado (realização de TC e/ou determinação

Tabela 1 - Prevalência de sensibilização ao látex em doentes com espinha bífida

Autor	Ano	N	Idade média (anos)	Método	Prevalência(%)
Slatur et al ²⁸	1991	32	8.8	IgE específica	34.4
Yassin et al ²⁹	1992	76	9.3	TC	64.5
Moneret-Vautrin et al ³⁰	1993	86	NR	TC	50.6
Kelly et al ³¹	1993	86	NR	TC	50.6
Kelly et al ³²	1994	60	7.8	IgE específica	73.3
Pittman et al ³³	1995	87	10.0	TC	47.0
Konz et al ³⁴	1995	36	6.3	IgE específica	63.9
Capriles-Hulett et al ³⁵	1995	93	6.6	TC	4.3
Michael et al ³	1996	81	9.0	TC	45.7
Ziylan et al ³⁶	1996	23	6.4	TC	26.1
Nieto et al ³⁷	1996	100	7.5	TC	29.0
Porri et al ³⁸	1997	29	9.8	TC / IgE específica	
Mazón et al ³⁹	1997	110	10.5	TC / IgE específica	29.1
Cremer et al ⁶	1998	148	10.8	IgE específica	40.5
Shah et al ⁴⁰	1998	116	NR (1 a 20)	TC / IgE específica	44.0
Niggemann et al ⁴¹	1998	159	10.0	TC / IgE específica	55.3
Bernardini et al ⁷	1998	59	14.3	TC / IgE específica	25.4

sérica de IgE específica, ausência de normalização dos extractos alergénicos e diferentes metodologias de execução dos TC).

Vários autores têm procurado identificar eventuais factores de risco para sensibilização ao látex em crianças com espinha bífida. A elevada prevalência de sensibilização parece resultar predominantemente do contacto precoce^(33,34,39-41) e frequente com produtos contendo látex.^(7,29,30,33,37,39-42) Esta exposição inicia-se, na maioria dos casos, no primeiro dia de vida, com o encerramento cirúrgico do mielomeningocelo e persiste no decurso de várias intervenções cirúrgicas para correcção de anomalias neurológicas, urológicas e ortopédicas. O contacto com as mucosas que ocorre durante as cirurgias e outras técnicas invasivas (cateterismos e cistografias) favorece a sensibilização.^(28,41)

A ocorrência de uma predisposição para produzir quantidades elevadas de IgE específica em resposta à exposição alergénica, traduzindo um elevado risco atópico, tem sido um factor frequentemente relacionado com a sensibilização ao látex nesta população.^(7,29,30,37,40,41)

A existência de níveis séricos elevados de IgE total, poderá traduzir uma susceptibilidade própria das crianças com espinha bífida para se sensibilizarem ao látex, independentemente do estatuto atópico ou do grau de exposição. Esta hipótese está ainda por comprovar.

Pretendeu-se com este trabalho determinar a prevalência de sensibilização ao látex e avaliar a relevância dos dados clínicos (idade, sexo, história pessoal e/ou familiar de atopia e existência de derivação ventriculo-peritoneal), do contacto com material contendo látex (número de cirurgias, precocidade das intervenções cirúrgicas, realização de cistografias e de cateterismos vesicais), da sensibilização alergénica e dos níveis séricos de IgE total, como factores de risco para sensibilização ao látex numa população de crianças com espinha bífida.

MATERIAL E MÉTODOS

I. População

Foram estudadas 57 crianças com espinha bífida, observadas no Núcleo de Espinha Bífida do Hospital Pediátrico de Dona Estefânia, durante um período de 3 meses (Agosto a Novembro de 1997). As crianças apresentavam idades compreendidas entre os 6 meses e os 18 anos, com uma média de idade (\pm DP) de 5.6 (\pm 4.1) anos; 53% das crianças tinham menos de 5 anos de idade. Relativamente à distribuição por sexo verificou-se um predomínio do sexo feminino (54%), correspondendo a uma relação sexo M / F de 0.8/1.

A todas as crianças foram efectuados questionário, TC e determinação sérica de IgE total. Foi obtido o consentimento de todos os pais ou responsáveis para a participação das crianças. O estudo foi aprovado pela comissão de ética do Hospital de Dona Estefânia.

II. Questionário

Foi efectuado, por um médico treinado na sua aplicação, um questionário para detecção de patologia alérgica em crianças, avaliando os seguintes parâmetros:

- dados demográficos;
- antecedentes pessoais e familiares de patologia alérgica;
- história de exposição ao látex (número e tipo de intervenções cirúrgicas, cateterismos vesicais e cistografias);
- sintomatologia com contacto com material contendo látex.

III. Testes cutâneos por prick

Os testes cutâneos foram efectuados por uma enfermeira especializada, com supervisão médica, respeitando os períodos de evicção habitualmente recomendados para os medicamentos relevantes e utilizando sempre a mesma metodologia. Foram realizados na face anterior do antebraço, respeitando uma distância mínima de 2 cm entre cada extracto alergénico e utilizando lancetas metálicas de aplicação perpendicular na pele com 1 mm de penetração (Prick Lancetter Dome Hollister Stier).⁽⁴³⁾ Foram utilizados os seguintes extractos alergénicos:

- látex (três extractos): UCB-Stallergenes (extracto estandardizado), Lofarma e ALK-Abelló;
- aeroalergenos comuns (UCB-Stallergenes): Dpt, Df, mistura de pólenes de gramíneas e de árvores, ambrósia, cão e gato;
- frutos e leguminosas (UCB-Stallergenes): banana, abacate, ananás, kiwi, alperce, pêssego, uva, castanha e batata.

Como referência positiva foi utilizado o cloridrato de histamina a 10mg/ml⁽⁴⁴⁾ e como referência negativa uma solução de fenol a 0.5%, não se encontrando qualquer positividade com esta referência. A leitura dos resultados foi efectuada aos 15 minutos, avaliando-se a área das pápulas⁽⁴⁴⁾ e considerando como *cut off* de positividade 7 mm². O método de leitura utilizado consistiu numa mesa digitalizadora gráfica conectada a um micro-computador com software CAD, método previamente validado pelo nosso grupo.⁽⁴⁵⁾

Considerou-se como critério de *sensibilização ao látex* a existência de pelo menos um TC positivo para qualquer um dos três extractos alergénicos de látex.

Definiu-se *atopia* pela existência de pelo menos um TC positivo para aeroalergenos comuns, excluindo látex.

IV. IgE total

Foi efectuada determinação sérica de IgE total por método de radioimunoensaio em microplacas - AlaSTAT® (Amerlab / Diagnostic Products Corporation). Os resultados foram expressos em UI/ml.

V. Análise estatística

Foi utilizado o *teste exacto de Fisher* para avaliar as diferenças existentes relativas às várias características estudadas, entre as crianças sensibilizadas e não sensibilizadas ao látex; considerou-se significativo um $p < 0.05$. O *teste t de Student* foi utilizado para comparar as médias de IgE total entre as crianças sensibilizadas e não sensibilizadas ao látex; considerou-se significativo um $p < 0.05$. A importância relativa das características estudadas como factores de risco para sensibilização ao látex foi efectuada por análise univariada, com determinação dos *Odds Ratio* com um intervalo de confiança a 95%. Efectuou-se análise multivariada através de um modelo de *regressão logística* onde foram incluídas as características consideradas significativas no modelo de análise univariada, permitindo a identificação dos factores de risco independentes para sensibilização ao látex. A análise estatística foi efectuada utilizando o SPSS versão 6.0.

RESULTADOS

I. Sensibilização ao látex

Das 57 crianças estudadas 17 estavam sensibilizadas ao látex, correspondendo a uma prevalência de sensibilização de 30%. A prevalência de sensibilização com o extracto comercial da ALK-Abelló foi de 26%, com o extracto da UCB-Stallergenes 25% e com o extracto da Lofarma 25%; a prevalência de sensibilização concomitante com os 3 extractos de látex foi de 23%.

Não ocorreu nenhuma reacção adversa com a realização dos TC com látex.

Apenas duas das crianças sensibilizadas ao látex (12%) apresentavam sintomatologia relacionada com a exposição; uma criança do sexo feminino de 4 anos com

queixas de rinite após contacto com balões e antecedentes de 6 intervenções cirúrgicas e uma criança do sexo masculino de 5 anos com clínica de urticária e angioedema após contacto com balões e luvas e história de 10 intervenções cirúrgicas.

II. Dados demográficos

A idade média das crianças sensibilizadas ao látex foi superior à das crianças não sensibilizadas, respectivamente 7.6 (± 4.5) anos e 4.8 (± 3.6) anos ($p=0.03$). A prevalência de sensibilização ao látex foi significativamente mais elevada nas crianças com 5 ou mais anos de idade, 48% para 13% nas crianças com menos de 5 anos: $p=0.008$; OR=6.0 (IC95%=1.7-22.1).

As crianças do sexo feminino estavam sensibilizadas ao látex em maior número, 36% para 23% nas crianças do sexo masculino, sem significado estatístico ($p=0.39$).

III. Antecedentes familiares e pessoais de patologia alérgica

A presença de antecedentes familiares de patologia alérgica, definida pela existência de familiares directos com asma brônquica, rinite, conjuntivite alérgica ou eczema atópico, verificou-se em cerca de metade (49%) da população em estudo. A presença de antecedentes pessoais de patologia alérgica verificou-se em 23% das crianças (18% com rinite, 11% com asma e 2% com eczema atópico).

A existência de antecedentes familiares ($p=0.78$; OR=1.2, IC95%=0.4-3.9) ou pessoais de patologia alérgica ($p=0.98$; OR=1.1, IC95%=0.3-4.0) não foram identificados como factores de risco para sensibilização ao látex.

IV. Hidrocefalia com derivação ventriculo-peritoneal

A maioria das crianças (68%) tinha hidrocefalia com derivação ventriculo-peritoneal. Estas crianças apresentavam uma prevalência de sensibilização ao látex mais elevada, 36% para 17% nas crianças sem derivação ventriculo-peritoneal, sem significado estatístico ($p=0.21$; OR=2.8, IC95%=0.7-11.4).

V. Intervenções cirúrgicas

O número médio (\pm DP) de intervenções cirúrgicas a que as crianças foram submetidas foi de 3.7 (± 2.5), com um mínimo de uma e um máximo de doze cirurgias.

A prevalência de sensibilização ao látex aumentava proporcionalmente com o número de intervenções cirúrgicas efectuadas (figura 1). O número médio de cirurgias foi significativamente mais elevado ($p=0.0001$) nas crianças sensibilizadas, 6.3 (± 2.7) para 2.7 (± 1.5) nas crianças não sensibilizadas.

A existência de pelo menos 4 intervenções cirúrgicas foi identificada como factor de risco para sensibilização ao látex: $p<0.0001$; OR=18.5, IC95%=3.6-94.8.

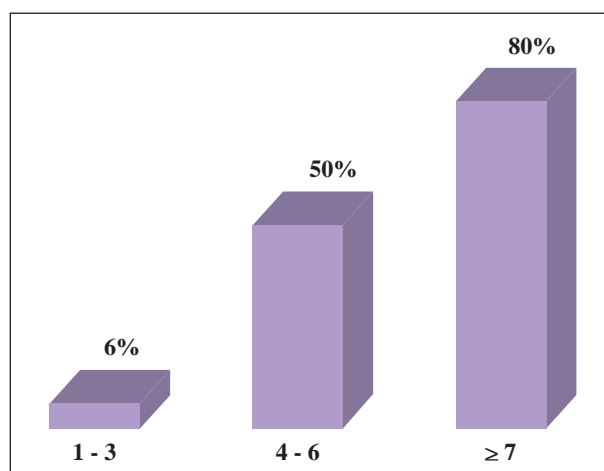


Figura 1 - Prevalência de sensibilização ao látex por número de intervenções cirúrgicas realizadas

A prevalência de sensibilização foi de 56% nas crianças submetidas a 4 ou mais intervenções cirúrgicas, para apenas 6% nas crianças com menos de 4 cirurgias.

A quase totalidade das crianças estudadas foi precocemente submetida a intervenções cirúrgicas, 55% no primeiro dia de vida, 80% na primeira semana e 97% antes dos 3 meses de idade. O número médio de cirurgias nos primeiros 3 meses foi de 1.9 (± 1.3), com um mínimo de uma e um máximo de oito.

As crianças sensibilizadas ao látex tinham um número médio mais elevado de cirurgias efectuadas nos primeiros 3 meses de vida, 2.6 (± 1.9) para 1.6 (± 0.9) nas crianças não sensibilizadas ($p=0.008$; OR=5.4, IC95%=0.7-29.2).

VI. Cistografias e cateterismo vesical intermitente

A realização de cateterismo vesical intermitente, ocorrendo na maioria das crianças estudadas (56%), não foi identificada como factor de risco para sensibilização ao látex ($p=0.55$; OR=0.8, IC95%=0.2-1.9). A existência de cistografias, efectuadas em quase metade da população (49%), também não foi identificada como factor de risco para sensibilização ($p=0.89$; OR=1.0, IC95%=0.3-3.2). Estes procedimentos foram efectuados utilizando catéteres de silicone.

VII. Prevalência de atopia

A prevalência de atopia na população estudada foi de 21%. A distribuição por sensibilização alérgica está representada na tabela 2. As 12 crianças atópicas estavam na quase totalidade sensibilizadas aos ácaros do pó doméstico (Dpt e/ou Df), uma criança estava monossensibilizada a pólenes de gramíneas. Relativamente à sensibilização a alérgenos alimentares constatámos que quatro crianças (7%) estavam sensibilizadas a frutos e leguminosas (banana, ananás, alperce e batata), sem clínica de alergia alimentar, todas elas sensibilizadas ao látex.

As crianças atópicas estavam em maior número sensibilizadas ao látex (50%), para apenas 24% nas crianças

Tabela 2 - Sensibilização alérgica na população

Sensibilização alérgica	N	%
Áscaras do pó doméstica	11	19
Dpt	11	19
Df	7	12
Mistura de pólenes	3	5
Gramíneas	2	4
Ambrósia	1	2
Frutos e leguminosas	4	7
Banana	2	4
Ananás	2	4
Alperce	1	2
Batata	2	4

não atópicas, no entanto esta diferença revelou-se não significativa ($p=0.15$; $OR=3.1$, $IC95\%=0.8-11.6$).

VIII. IgE total

O valor médio (\pm DP) de IgE total na população estudada foi de 98.9 (\pm 196.0) UI/ml, correspondendo a uma média geométrica de 32.0UI/ml e a uma mediana de 44UI/ml.

A média geométrica de IgE total era significativamente mais elevada no grupo das crianças sensibilizadas ao látex, 71.2 para 22.6UI/ml nas não sensibilizadas ($p=0.004$). A existência de níveis séricos mais elevados de IgE total foi identificada como factor de risco para sensibilização ao látex, 46% das crianças com IgE total ≥ 44 UI/ml estavam sensibilizadas, para apenas 14% das crianças com IgE total <44 UI/ml ($p=0.03$; $OR=3.8$, $IC95\%=1.1-13.1$).

IX. Regressão Logística

Na tabela 3 e figura 2 apresentam-se os Odds ratio das características estudadas com eventuais factores de risco.

Tabela 3 - Factores de risco para sensibilização ao látex em crianças com espinha bífida — Hospital de Dona Estefânea

Características estudadas	Sensibilização ao látex	Odds ratio (IC95%)	p
Dados demográficos			
Sexo feminino	36%	1.4 (0.5 a 3.4)	0.39
Idade ≥ 5 anos	48%	6.0 (1.7 a 22.1)	0.00850.6
Antecedentes de patologia alérgica			
Antecedentes familiares	32%	1.2 (0.4 a 3.9)	0.7873.3
Antecedentes pessoais	31%	1.1 (0.3 a 4.0)	0.98
Derivação ventrículo-peritoneal	36%	2.8 (0.7 a 11.4)	0.21
Exposição ao látex			
≥ 4 cirurgias	56%	18.5 (3.6 a 94.8)	<0.0001
Cirurgias antes dos 3 meses (média)	2.6 (\pm 1.9)	5.4 (0.7 a 29.2)	0.008
Cistografias	29%	1.0 (0.3 a 3.2)	0.89
Catetismo vesical intermitente	25%	0.8 (0.2 a 1.9)	0.55
Atopia	50%	3.1 (0.8 a 11.6)	0.03
IgE total ≥ 44 UI/ml	46%	3.8 (1.1 a 13.1)	0.03

A aplicação do método de regressão logística às características que apresentaram um $p<0.05$, nomeadamente idade igual ou superior a 5 anos, história de 4 ou mais intervenções cirúrgicas, número médio mais elevado de cirurgias nos primeiros 3 meses de vida e níveis séricos de

IgE total 3 44UI/ml, permitiu a identificação dos factores de risco independentes para sensibilização ao látex: existência de 4 ou mais cirurgias ($p<0.0001$; $OR=26.3$, $IC95\%=2.9-234.2$) e níveis de IgE total 3 44UI/ml ($p=0.02$; $OR=8.6$, $IC95\%=1.4-53.4$) - (tabela 4).

Tabela 4 - Factores de risco para sensibilização ao látex em crianças com espinha bífida — Regresso Logística

Factor de risco	Sensibilização ao látex	Odds ratio (IC95%)	p
Idade ≥ 5 anos	48%	1.5 (0.2 a 9.0)	0.68
História de ≥ 4 cirurgias	56%	26.3 (2.9 a 234.2)	0.003
Cirurgias antes dos 3 meses (média)	2.6 (\pm 1.9)	2.3 (0.3 a 16.0)	0.39
IgE total ≥ 44 UI/ml	46%	8.6 (1.4 a 53.4)	0.02

DISCUSSÃO

Numa população de 57 crianças com espinha bífida encontrámos uma prevalência de sensibilização de 30%, valor não muito elevado comparativamente a outros estudos publicados.^(5,6,29-34,38,40,41)

O baixo grupo etário das crianças, na sua maioria com menos de 5 anos de idade justificará a prevalência de sensibilização encontrada, assim como o reduzido número de crianças com sintomatologia relacionada com o contacto com látex. A quase totalidade dos estudos anteriormente referidos^(5,6,28,29,32,33,38,41) englobaram crianças com idade média superior a 7.5 anos, apresentando prevalências de alergia ao látex variando entre 24% e 63% dos doentes sensibilizados, comparativamente à prevalência de 12% por nós encontrada. Na bibliografia disponível, nenhum dos trabalhos incluiu crianças com idade média inferior à observada no nosso estudo.

A baixa prevalência de sensibilização encontrada por Capriles-Hulett et al,⁽³⁵⁾ numa população com um número médio de 4.1 intervenções cirúrgicas, estará muito provavelmente intrinsecamente relacionada com factores socio-económicos, mais concretamente com a reutilização das luvas (lavagem e esterilização).

A utilização de metodologias não comparáveis quanto ao método de diagnóstico de sensibilização ao látex, através da determinação sérica de IgE específica ou da execução de TC, na maioria dos estudos com extractos não estandardizados aleatoriamente preparados a partir de amostras de seiva ou luvas cirúrgicas, poderá justificar a disparidade de resultados encontrados.

No nosso estudo a prevalência de sensibilização foi determinada através da realização de TC, método mais sensível de diagnóstico,^(30,31,40,46) utilizando três extractos comerciais de látex, incluindo o único extracto estandardizado actualmente disponível (UCB-Stallergenes).⁽⁴⁷⁾ Os resultados obtidos com este último extracto foram sobreponíveis aos dos dois extractos não estandardizados.

Durante a execução dos TC não ocorreu nenhuma reacção adversa, contrariamente a Kelly et al,⁽³¹⁾ que obtiveram uma prevalência de 8% de reacções sistémicas. Estas reacções foram observadas com a utilização de

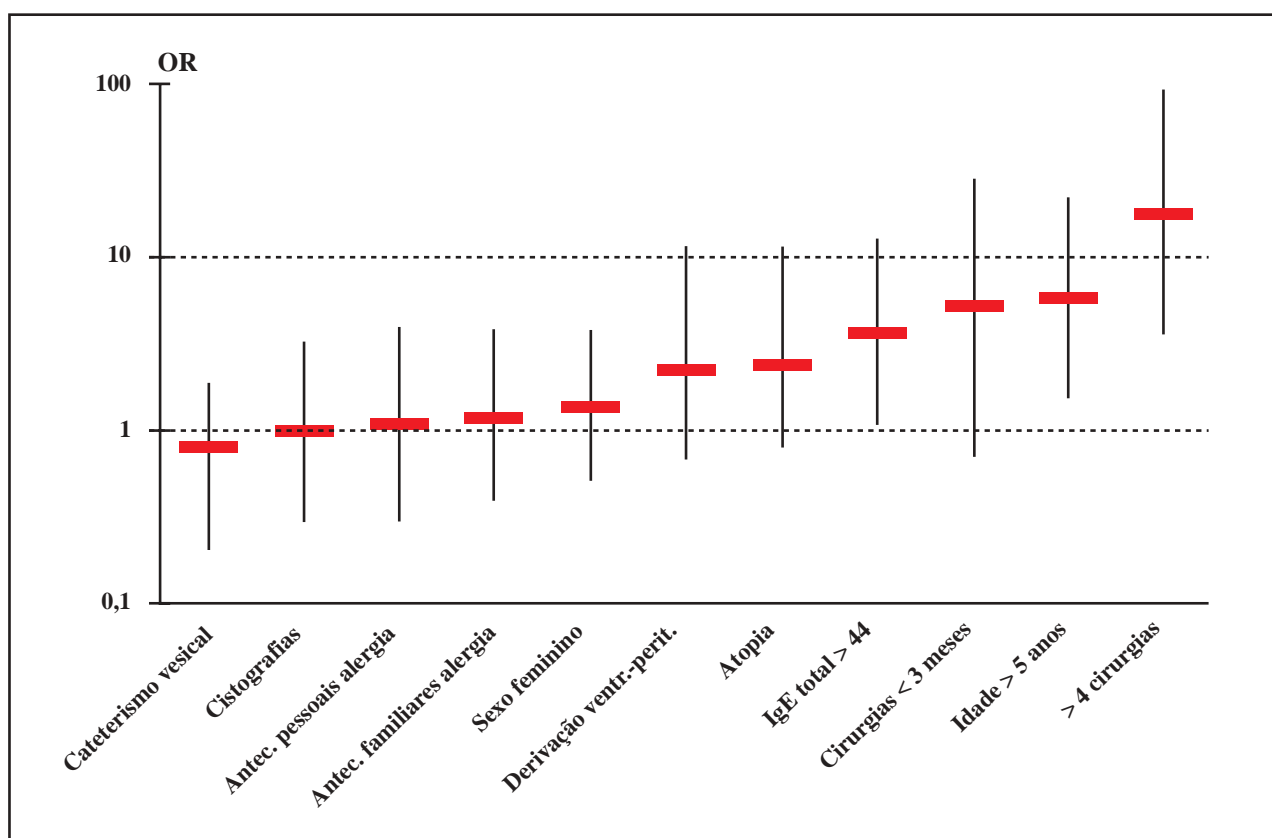


Figura 2 - Representação gráfica dos Odds ratio das características estudadas como eventuais factors

extractos obtidos a partir de amostras de seiva e luvas cirúrgicas e não com extractos comerciais.

Encontram-se na literatura diversos estudos que procuram identificar factores de risco para sensibilização ao látex em crianças com espinha bífida. Dados demográficos, como idade (37,40) e sexo,(6) contacto com material contendo látex, incluindo número de intervenções cirúrgicas, (7,29,30,33,37,39-42) realização de cistografias e de cateterismos vesicais,(37) existência de hidrocefalia com derivação ventriculo-peritoneal, (37,41,48) atopia, (7,29,30,37,40,41) sensibilização a frutos (7) e níveis séricos elevados de IgE total (7,37) têm sido identificados como factores de risco.

Algumas das características anteriormente referidas relacionam-se directamente. A exposição ao látex durante intervenções cirúrgicas e outros procedimentos diagnósticos e terapêuticos aumenta com a idade. Os níveis séricos de IgE total dependem da idade e da presença de atopia. Escasseiam estudos em que seja efectuada uma análise de regressão logística que permita identificar os factores de risco significativos e independentes. (7,37,40)

A importância de um número elevado de intervenções cirúrgicas para sensibilização ao látex foi documentada na maioria dos estudos, (7,29,30,33,37,39-42) não sendo no entanto habitualmente identificado o valor a partir do qual existe risco. Bernardini et al,(7) numa população de 59 doentes com espinha bífida, identificaram a existência de 5 ou mais intervenções cirúrgicas como factor de risco.

Niggemann et al,(41) em 159 doentes, identificaram a existência de 8 ou mais cirurgias como factor de risco para sensibilização e de 9 ou mais intervenções para sintomatologia relacionada com o contacto com látex. Em apenas um estudo(35) o número de cirurgias não foi identificado como factor de risco, apresentando no entanto uma baixa prevalência de sensibilização ao látex.

No nosso trabalho, constatámos que a prevalência de sensibilização ao látex aumentava de modo directamente proporcional com o número de cirurgias efectuadas, identificando-se como factor de risco para sensibilização, a existência de 4 ou mais intervenções cirúrgicas, com um risco relativo ajustado de 26.3 (IC95% de 2.9 a 234.2).

Quase todas as crianças por nós estudadas tinham sido precocemente submetidas a intervenções cirúrgicas, tal como havia sido referido por outros autores. (7,41,49) Existem poucos estudos que identifiquem a exposição precoce como factor de risco para sensibilização ao látex, embora tal seja sugerido por vários autores. (33,34,39-41) Niggemann et al (41) identificaram a existência de 3 ou mais cirurgias no primeiro ano de vida como factor de risco para sensibilização.

No nosso estudo, a precocidade das intervenções, mais concretamente nos primeiros três meses de vida, apesar de ter sido identificada como factor de risco para sensibilização, revelou-se após realização de regressão logística dependente do número de cirurgias.

A presença de outras formas de exposição ao látex, incluindo técnicas como cistografias e cateterismo vesical intermitente não foram identificadas como factores de risco, salientando-se que nestes procedimentos os catéteres utilizados no nosso Hospital são de silicone. Pelo contrário, Nieto et al⁽³⁷⁾ estudando 100 doentes com espinha bífida identificaram quer a existência de cistografias quer de cateterismo vesical intermitente como factores de risco para sensibilização, não referindo no entanto o tipo de material utilizado.

A existência de hidrocefalia com derivação ventrículo-peritoneal tem sido documentada por alguns autores como importante factor relacionado com a sensibilização ao látex em crianças com espinha bífida.^(37,41,48) A exposição intratectal precoce e o número mais elevado de cirurgias relacionadas com a derivação a que estas crianças são submetidas, são possíveis mecanismos explicativos. A hipótese do contacto meníngeo com as luvas de látex justificar esta maior sensibilização é apoiada pela publicação recente de um caso clínico em que se documenta a produção local de IgE específica para látex no líquido cefalo-raquidiano de uma criança com derivação ventrículo-peritoneal.⁽⁵⁰⁾

Pelo contrário, no nosso estudo a existência de derivação ventrículo-peritoneal não foi identificada como factor de risco, apesar da prevalência de sensibilização mais elevada encontrada nestes doentes.

Depois do factor exposição ao látex durante intervenções cirúrgicas, a atopia é considerada por quase todos os autores como o factor de risco mais importante para a sensibilização ao látex em doentes com espinha bífida,^(7,29,30,37,40,41) bem como para a expressão clínica desta sensibilização.^(5,32,37,41,51) Moneret-Vautrin et al⁽³⁰⁾ sugerem a possibilidade de um efeito sinérgico resultante da combinação destes dois factores no sentido de promover a sensibilização.

No nosso trabalho, a existência de um terreno atópico, presente em 21% das crianças, não se revelou um factor de risco para sensibilização ao látex. Na amostra incluída, apesar das crianças atópicas apresentarem uma prevalência de sensibilização de 50%, para 24% nas não atópicas, esta diferença não apresentou significado estatístico. De igual modo, Cremer et al⁽⁶⁾ em estudo englobando 148 doentes encontraram uma prevalência de atopia semelhante (18.4%), concluindo que a atopia não era factor de risco para sensibilização ao látex. Capriles-Hulett et al⁽³⁵⁾ também não encontraram relação entre sensibilização ao látex e atopia.

Alguns autores sugerem não ser a atopia factor de risco para sensibilização ao látex, mas pelo contrário a existência de sensibilização ao látex ser um factor predisponente para o desenvolvimento de atopia.^(40,52) As crianças sensibilizadas ao látex e com exposição mantida a este potente alergeno apresentariam uma produção contínua de citoquinas de perfil TH2, tais como

IL-4 e IL-13, favorecendo o aparecimento de sensibilização a aeroalergenos comuns.

No nosso estudo, o número elevado de crianças pertencentes a baixo grupo etário, na maioria com menos de 5 anos, levanta a hipótese da sensibilização a outros aeroalergenos não se ter ainda desenvolvido. Estudo prospectivo poderá esclarecer este pressuposto.

Uma susceptibilidade própria das crianças com espinha bífida para se sensibilizarem ao látex, independentemente do estatuto atópico ou do grau de exposição, tem sido sugerida por alguns autores. A prevalência significativamente mais elevada de sensibilização ao látex encontrada em crianças com espinha bífida, comparativamente a doentes com outras patologias, com número semelhante de intervenções cirúrgicas^(33,34,36) e prevalência sobreponível de atopia⁽³³⁾ apoia a existência de uma predisposição genética.

Esta hipótese não foi corroborada em estudo efectuado por Porri et al,⁽³⁸⁾ no qual se encontraram prevalências de sensibilização ao látex sobreponíveis em doentes com e sem espinha bífida, submetidas a número semelhante de cirurgias.

Existem poucos estudos abordando a importância dos níveis séricos de IgE total como factor de risco para sensibilização ao látex.^(7,37) Nieto et al⁽³⁷⁾ e Bernardini et al⁽⁷⁾ estudando amostras de 100 e 59 doentes com espinha bífida, verificaram que a existência de níveis elevados de IgE total, adaptados à idade, se correlacionava significativamente com sensibilização ao látex.

Swert et al⁽⁵¹⁾ estudando doentes com e sem alergia ao látex, diagnosticada por prova de provocação (banda de luva cirúrgica no braço), emparelhadas por idade, sexo e número de intervenções cirúrgicas, constataram que a média geométrica de IgE total foi significativamente superior nos doentes alérgicos. Kelly et al,⁽⁵²⁾ numa população de 60 crianças com espinha bífida, identificaram valores de IgE total > 84 UI/ml como factor de risco para reacção anafiláctica durante intervenção cirúrgica.

No nosso trabalho, a existência de níveis séricos de IgE total \geq 44 UI/ml foi identificada como factor de risco significativo e independente para sensibilização ao látex, com um risco relativo ajustado de 8.6 (IC95% de 1.4 a 53.4).

A alergia ao látex representa, na actualidade, um importante problema de saúde em crianças com espinha bífida, realçando a necessidade de implementar medidas diagnósticas e terapêuticas mais agressivas.

No nosso estudo, com uma prevalência de sensibilização ao látex de 30%, foram identificados como factores de risco independentes para a sensibilização a existência de um número elevado de intervenções cirúrgicas e de níveis séricos mais elevados de IgE total. Esta associação sugere que em crianças com espinha bífida uma predisposição genética associada a uma exposição precoce e frequente ao látex poderá induzir o aparecimento de sensibilização.

Os nossos resultados, tal como foi documentado por outros autores, justificam a importância de instituir medidas de prevenção, secundária e primária. Assim, o contacto directo com material contendo látex em meio hospitalar, particularmente durante cirurgias, deverá ser evitado em todas as crianças sensibilizadas e idealmente em todas as crianças com espinha bífida desde o nascimento. Salienta-se a necessidade da descrição pormenorizada dos componentes dos materiais utilizados, que frequentemente contêm pequenas quantidades de látex ocultas.

Cremer et al.⁽⁵³⁾ em estudo pioneiro, recente, demonstraram que a prevenção primária pode obviar o aparecimento de sensibilização ao látex em crianças com espinha bífida. Os autores efectuaram um estudo prospectivo com 2 anos de duração, englobando 12 recém-nascidos com espinha bífida, os quais foram submetidos a cirurgias em ambiente isento de látex desde o primeiro dia de vida, verificando que nenhuma destas crianças se sensibilizou. Comparativamente, numa amostra de 8 crianças com espinha bífida, submetidas a número sobreponível de cirurgias sem medidas de evicção, 38% sensibilizaram-se ao látex antes dos 2 anos de idade. Estes resultados necessitam no entanto de ser confirmados por estudos com maior duração e englobando um número mais alargado de doentes.

A história natural das crianças sensibilizadas assintomáticas, bem como das crianças ainda não sensibilizadas, com exposição ao látex mantida, fica por esclarecer.

REFERÊNCIAS

1. **Nutter AF.** Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol.* 1979; 101: 597-8.
2. **Feczko PJ, Simms SM, Bakirci N.** Fatal hypersensitivity reaction during a barium enema. *Am J Roentgenol.* 1989; 153: 275-6.
3. **Ownby DR, Tomlanovich M, Sammons N et al.** Anaphylaxis associated with latex allergy during barium enema examinations. *Am J Roentgenol.* 1991; 156: 903-8.
4. **Pasquariello CA, Lowe DA, Schwartz RE.** Intraoperative anaphylaxis to latex. *Pediatrics.* 1993; 91: 983-5.
5. **Michael T, Niggemann B, Moers A et al.** Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida. *Clin Exp Allergy.* 1996; 26: 934-9.
6. **Cremer R, Hoppe A, Korsch E et al.** Natural rubber latex allergy: prevalence and risk factors in patients with spina bifida compared with atopic children and controls. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 13-6.
7. **Bernardini R, Novembre E, Lombardi E et al.** Prevalence of and risk factors for latex sensitization in patients with spina bifida. *J Urol.* 1998; 160: 1775-8.
8. **Bernardini R, Novembre E, Ingarciola A et al.** Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101: 621-5.
9. **Turjanmaa K.** Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis.* 1987; 17: 270-5.
10. **Turjanmaa K, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T et al.** Natural rubber latex allergy - the European experience. In: *Latex Allergy.* Editor: Fink NJ. Saunders, Philadelphia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1995; 15: 71-88.
11. **Gautrin D, Infante-Rivard C, Dao T-V et al.** Specific IgE-dependent sensitization, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein-derived agents. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1841-7.
12. **Tarlo SM, Sussman GL, Holness DL.** Latex sensitivity in dental students and staff: a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 396-401.
13. **Ownby DR, Ownby HE, McCullough J et al.** The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 1188-92.
14. **Porri F, Lemiere C, Birnbaum J et al.** Prevalence of latex sensitization in subjects attending health screening: implications for a perioperative screening. *Clin Exp Allergy.* 1997; 27: 413-7.
15. **Vandenplas O, Delwiche J-P, Evrard G et al.** Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 54-60.
16. **Lagier F, Vervloet D, Lhermet I, Poyen D et al.** Prevalence of latex allergy in operating room nurses. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 319-22.
17. **Grzybowski M, Ownby DR, Peyser PA et al.** The prevalence of anti-latex IgE antibodies among registered nurses. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 535-44.
18. **Arellano R, Bradley J, Sussman G.** Prevalence of latex sensitization among hospital physicians occupationally exposed to latex gloves. *Anesthesiology.* 1992; 77: 905-8.
19. **Kibby T, Akl M.** Prevalence of latex sensitization in a hospital employee population. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997; 78: 41-4.
20. **Yassin MS, Lierl MB, Fischer TJ et al.** Latex allergy in hospital employees. *Ann Allergy.* 1994; 72: 245-9.
21. **Tarlo SM, Wong L, Roos J et al.** Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 626-31.
22. **Turjanmaa K.** Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis.* 1987; 17: 270-5.
23. **Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Widmer S et al.** Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 92: 668-77.
24. **Hadjiliadis D, Khan K, Tarlo SM.** Skin test responses to latex in an allergy and asthma clinic. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 431-2.
25. **Reinheimer G, Ownby DR.** Prevalence of latex - specific IgE antibodies in patients being evaluated for allergy. *Ann Allergy.* 1994; 74: 184-7.
26. **Bode CP, Füllers U, Röseler S et al.** Risk factors for latex hypersensitivity in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996; 7: 157-63.
27. **Liebke C, Niggemann B, Wahn U.** Sensitivity and allergy to latex in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996; 7: 103-7.
28. **Slater JE, Mostello LA, Shaer C.** Rubber-specific IgE in children with spina bifida. *J Urol.* 1991; 146: 578-9.
29. **Yassin MS, Sanyurah S, Lierl MB et al.** Evaluation of latex allergy in patients with meningomyelocele. *Ann Allergy.* 1992; 69: 207-11.
30. **Moneret-Vautrin D, Beaudouin E, Widmer S et al.** Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 92: 668-77.
31. **Kelly KJ, Kurup V, Zacharisen M et al.** Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 91: 1140-5.
32. **Kelly KJ, Pearson ML, Kurup PV et al.** A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94: 53-61.

33. **Pittman T, Kiburz J, Gabriel K** et al. Latex allergy in children with spina bifida. *Pediatr Neurosurg.* 1995; 22: 96-100.
34. **Konz KR, Chia JK, Kurup VP** et al. Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 95: 950-4.
35. **Capriles-Hulett A, Sánchez-Borges M, Von-Scanzoni C** et al. Very low frequency of latex and fruit allergy in patients with spina bifida from Venezuela: influence of socioeconomic factors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 75: 62-4.
36. **Ziylan HO, Ander AH, Alp T** et al. Latex allergy in patients with spinal dysraphism: the role of multiple surgery. *Br J Urol.* 1996; 78: 777-9.
37. **Nieto A, Estornell F, Mazón A** et al. Allergy to latex in spina bifida: a multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 501-7.
38. **Porri F, Pradal M, Larnière C** et al. Association between latex sensitization and repeated latex exposure in children. *Anesthesiology.* 1997; 86: 599-602.
39. **Mazón A, Nieto A, Estornell F** et al. Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 600-4.
40. **Shah S, Cawley M, Gleeson R** et al. Latex allergy and latex sensitization in children and adolescents with meningomyelocele. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 101: 741-6.
41. **Niggemann B, Buck D, Michael T** et al. Latex provocation tests in patients with spina bifida: who is at risk of becoming symptomatic? *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 665-70.
42. **Chen Z, Cremer R, Baur X.** Latex allergy correlates with operation. *Allergy.* 1997; 52: 873.
43. **Morrow-Brown H.** Standardisation de la méthode du Prick à l'aide d'une aiguille de précision. *Rev Franç Allerg.* 1980; 20: 185-7.
44. **Dreborg S.** The skin prick test - Methodological studies and clinical applications. Linköping University Medical Dissertation. 1987; 239: 8-41.
45. **Abreu Nogueira JM, Morais de Almeida M, Rosado Pinto JE.** Skin prick tests (SPT)- Assessment of wheal areas by digital processing technics. *Schweiz Med Wsch.* 1991; 121:11.
46. **Turjanmaa K, Reunala T, Rasanen L.** Comparison of diagnostic methods in latex surgical glove contact urticaria. *Contact Dermatitis.* 1988; 19: 242-7.
47. **Turjanmaa K, Palosuo T, Alenius H** et al. Latex allergy diagnosis: in vivo and in vitro standardization of a natural rubber latex extract. *Allergy.* 1997; 52: 41-50.
48. **Cremer R.** The role of shunted hydrocephalus in the development of allergy to latex in patients with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 719.
49. **Kwittken PL, Sweinberg SK, Campbell DE** et al. Latex hypersensitivity in children: clinical presentation and detection of latex-specific immunoglobulin E. *Pediatrics.* 1995; 95: 693-9.
50. **Niggemann B, Bauer A, Jendroska K** et al. Latex allergy as a cause of eosinophilia in cerebrospinal fluid in a child with a ventricular shunt. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 849-50.
51. **De Swert LF, Van Laer KM, Verpoorten CM** et al. Determination of independent risk factors and comparative analysis of diagnostic methods for immediate type latex allergy in spina bifida patients. *Clin Exp Allergy.* 1997; 27: 1067-76.
52. **Niggemann B.** Atopy and latex allergy in spina bifida: what's chicken, what's egg? *Pediatr Allergy Immunol.* 1997; 8: 51.
53. **Cremer R, Kleine-Diepenbruck U, Hoppe A** et al. Latex allergy in spina bifida patients - prevention by primary prophylaxis. *Allergy.* 1998; 53: 709-11.

CONTACTO: Graça Pires

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

Alergia alimentar em crianças numa consulta de imunoalergologia

MÁRIO MORAIS DE ALMEIDA*, SARA PRATES**, ELSA PARGANA**, CRISTINA ARÊDE**, NILA GODINHO**, CÉU TAVARES**, PAULA MARTINS***, EDNA ROSA*, GRAÇA PIRES*, ÂNGELA GASPAR**, JOSÉ ROSADO PINTO****

RESUMO:

Estima-se que a prevalência de alergia alimentar nos países Ocidentais seja de cerca de 2% na população geral e até 8% em crianças, não existindo dados concretos no que diz respeito a Portugal.

Objectivos: Avaliar a prevalência de alergia alimentar e identificar os alérgenos alimentares principais numa população de crianças observadas na Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia num período de 12 meses.

Métodos: Foi feita uma revisão de registos clínicos dos 4879 doentes com idade igual ou inferior a 18 anos observados na Consulta durante o ano de 1998. O diagnóstico baseou-se na história clínica, testes cutâneos por *prick* e prova de provocação oral. Foram incluídos os casos de alergia alimentar clinicamente relevante nos últimos três anos de vida.

Resultados: Foi identificada uma prevalência de alergia alimentar de 8,5% (414 casos, correspondendo a 477 quadros de alergia alimentar), sendo o alimento alergénico mais importante o leite, seguido por ovo e peixe. No subgrupo de crianças com idade superior a 12 anos o padrão foi bastante diferente, surgindo os crustáceos, o peixe, o amendoim, os frutos frescos e secos como principais alérgenos. A maioria das crianças (83%) apresentou sensibilização a apenas um alimento. Clinicamente, predominaram os quadros de urticária e angioedema, seguidos por vômitos, diarreia e agravamento de dermatite atópica.

Conclusões: A população estudada apresenta uma prevalência de alergia alimentar de 8,5%, sendo de prever que seja inferior na população geral pediátrica. Será interessante complementar este estudo com dados obtidos noutros grupos etários, visando uma melhor identificação da prevalência de alergia alimentar e dos alérgenos alimentares *major* no nosso país. É indispensável sensibilizar as entidades responsáveis

pela regulamentação da indústria alimentar para a necessidade de uma melhoria a nível dos processos de fabrico e rotulagem no sentido de uma maior protecção do doente alérgico.

Palavras chave: alergia alimentar, crianças, prevalência, alérgenos major, rotulagem

ABSTRACT

(FOOD ALLERGY IN CHILDREN - DATA FROM AN ALLERGY OUTPATIENT CLINIC)

Background: In Western countries the prevalence of food allergy is estimated to be about 2% in the general population and up to 8% in children, but there are no data in what concerns Portugal. **Purpose:** To evaluate the prevalence of food allergy and identify major food allergens in children at our outpatient clinic, in a 12 months period.

Methods: We reviewed the clinical charts of 4879 patients, aged 18 years old or less, seen during 1998. The diagnosis was based in clinical history, skin prick tests and food oral challenge. The cases of food allergy with relevance during the last three years of life were included.

Results: We found a prevalence of food allergy of 8,5% (414 cases). The most common food-allergen source was milk, followed by egg and fish. In the sub-group of children over 12 years old, the most important allergens were crustaceous, fish, peanuts, fresh fruits and nuts. Most children (83%) were sensitized to only one food. The predominant symptoms were urticaria, angioedema, vomiting, diarrhea and worsening of atopic dermatitis.

Conclusions: In the study population we found a prevalence of food allergy of 8,5%, being expected a lower prevalence in the general pediatric population. It would be interesting to study other age groups in order to obtain a better identification of the prevalence of food allergy and major food allergens in our country. Entities responsible for regulations of food industry should be aware of the need for improving manufacturing processes and food labelling in order to protect the allergic patient.

Key words: food allergy, children, prevalence, major allergens, labelling

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia

** Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia

*** Interna do Internato Complementar de Pediatria

**** Director do Serviço de Imunoalergologia

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia Lisboa, Portugal

INTRODUÇÃO:

A alergia alimentar tem vindo a adquirir importância crescente nos nossos dias despertando uma maior atenção, quer entre os profissionais de saúde, quer nas populações e nos meios de comunicação social.

A modificação progressiva dos hábitos alimentares com a introdução de novos alimentos e com a utilização crescente de produtos processados industrialmente tem vindo a criar novos problemas nesta área. Assistimos assim ao aparecimento de novas alergias alimentares e confrontamo-nos com a ocorrência de reacções, por vezes graves, relacionadas com a ingestão inadvertida de alérgenos em alimentos processados.

Em inquéritos realizados em amostras populacionais tem sido possível identificar uma frequência elevada (nalguns casos superior a 30%) de indivíduos convictos de que são alérgicos ou intolerantes a algum tipo de alimento. Verifica-se no entanto em diversos estudos que quando é feita uma avaliação correcta destas situações a percentagem de casos em que a alergia alimentar se confirma é muito inferior ⁽¹⁻⁴⁾. Estima-se assim que a prevalência de alergia alimentar na população em geral seja de 1% a 3% e em populações de crianças de cerca de 8% (revisto em 5,6). Infelizmente o número de estudos epidemiológicos nesta área é ainda muito limitado sendo por isso estas estimativas difíceis de valorizar. Por outro lado, o tipo de alérgenos alimentares mais relevantes em cada população é variável, em função dos hábitos alimentares da mesma e do grupo etário estudado.

Foi objectivo deste trabalho avaliar a prevalência de alergia alimentar em crianças seguidas numa Consulta de Imunoalergologia e identificar os alérgenos alimentares mais importantes nesta população.

MÉTODOS:

No ano de 1998 foram efectuadas 10533 consultas no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, sendo de 4879 o total de indivíduos observados com idade igual ou inferior a 18 anos. Desta população foram incluídos, através de processo de notificação interna, os casos de alergia alimentar clinicamente relevante nos últimos 3 anos de vida.

O diagnóstico foi baseado na existência de uma história clínica compatível, bem como no resultado dos testes cutâneos por *prick* e das provas de provocação orais (na ausência de contra-indicação à sua realização). Os testes cutâneos foram efectuados na face anterior do antebraço com lancetas metálicas com limite de penetração a 1 mm (Dome-Hollister-Stier). Foram utilizados extractos comerciais (UCB-Stallergenes) e, em casos seleccionados, o alimento fresco (nomeadamente em situações de alergia a produtos de origem vegetal). Sempre que não estava em causa reacção sistémica grave e dependendo da obtenção de consentimento por parte dos pais, foram efectuadas

provas de provocação oral, habitualmente abertas segundo a metodologia utilizada no Serviço, consistindo na ingestão de quantidades crescentes do alimento em causa, a intervalos regulares, até ao aparecimento de reacção ou até ser atingida uma dose cumulativa correspondente à quantidade consumida habitualmente numa refeição.

RESULTADOS:

Do total de 4879 crianças observadas em consulta durante o período em estudo, foram identificadas 414 com alergia alimentar, correspondendo a uma prevalência de alergia alimentar de 8,5%. Na distribuição por sexos observa-se um predomínio do sexo masculino (60%). A distribuição etária apresenta-se na figura 1, onde se torna evidente que a maioria da população se encontra nos

Figura 1 - Distribuição etária

Grupo etário (anos)	N.º	%
0-3	152	36.7
4-6	142	34.3
7-12	95	23.0
> 12	25	6.0
Total	414	100

grupos dos 0 aos 3 (36,7%) e dos 3 aos 6 anos (34,3%), sendo muito menor o número de crianças com mais de 12 anos (6%). A estas 414 crianças correspondem 477 quadros de alergia alimentar, encontrando-se a maioria sensibilizada a apenas um (87,0%) ou dois (11,0%) alimentos. A sensibilização a mais do que dois alimentos em simultâneo é rara - 2% (figura 2). Foram identificados, por ordem de frequência, os seguintes alérgenos ou grupos de

Figura 2 - Número de sensibilizações por doente

N.º sensibilizações	N.º doentes	%
1	360	87.0
2	46	11.0
3	7	1.7
≥ 5	0	0
Total	414	100

alérgenos: leite, ovo, peixe, cereais, amendoim, frutos frescos, crustáceos, frutos secos, vegetais, moluscos, cacau, carne e especiarias (figura 3).

Urticária e angioedema constituem as manifestações clínicas mais frequentes. No caso do leite a urticária surge em 68% dos casos com ou sem angioedema. Seguem-se vômitos recorrentes em 30%, hematoquésia em 17%, diarreia em 15%, agravamento de dermite atópica em 12%, má progressão ponderal em 10% e dificuldade

Figura 3 - Distribuição por alérgenos

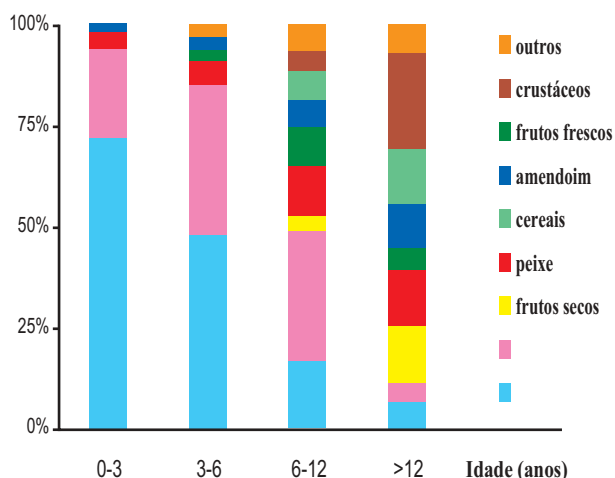
Alérgenos	N.º	%
Leite	219	45.9
Ovo	136	28.5
Peixe	31	6.5
Cereais	27	5.7
Amendoim	18	3.8
Frutos Frescos	14	2.9
Crustáceos	13	2.7
Frutos secos	7	1.5
Legumes	5	1.1
Moluscos	3	0.6
Cacau	2	0.4
Coelho	1	0.2
Nos moscada	1	0.2
Total	477	100

respiratória baixa em 2% (nunca de forma isolada). Para o ovo e cereais as manifestações habituais são de urticária e angioedema ou agudização de dermite atópica. No caso do peixe, além da urticária aguda registam-se alguns casos de anafilaxia. Os restantes alérgenos associam-se predominantemente a manifestações de urticária e angioedema.

O leite e o ovo surgem claramente como os alérgenos mais importantes, sendo responsáveis, respectivamente, por 45,9% e 28,5% dos casos de alergia alimentar. O terceiro alérgeno é o peixe, envolvido em 6,5% dos casos. O amendoim, alérgeno extremamente importante noutros países, como os EUA, surge na nossa população em 5º lugar, com uma frequência de 3,8%.

Ao estratificar a população estudada por grupos etários verifica-se que a importância dos diferentes alimentos varia com a idade (figura 4). Assim, o leite e o ovo dominam os quadros de alergia alimentar nos primeiros 6

Figura 4 - Alérgenos por grupo etário



anos de vida mas a partir desta idade começa a surgir com frequência crescente outro tipo de alérgenos, nomeadamente peixe, cereais, frutos frescos e amendoim. A partir dos 12 anos, o leite e o ovo perdem expressão e o leque de alimentos relevantes torna-se mais variado, com os crustáceos em primeiro lugar seguidos pelo peixe, amendoim, frutos frescos e frutos secos. Estes alimentos, no seu conjunto, são responsáveis por 75% dos casos nesta faixa etária.

DISCUSSÃO:

A prevalência de 8,5% de alergia alimentar identificada na nossa população parece ser baixa, uma vez que se trata de uma população seleccionada, de doentes referenciados a uma consulta de especialidade, encontrando outros autores prevalências semelhantes em idades pediátricas na população geral⁽¹⁾. Esta discrepância poderá dever-se a diferenças nas metodologias de trabalho ou nos critérios de selecção das populações estudadas. Amostras presumivelmente retiradas da população em geral poderão sofrer um enviesamento no sentido da inclusão mais fácil de indivíduos com particular risco atópico, fazendo com que a prevalência de alergia alimentar seja sobrestimada. Este problema adquire maior relevância quando as amostras estudadas são de pequena dimensão. Por outro lado, a evolução da alergia alimentar na infância é frequentemente favorável, assistindo-se em grande número de casos a uma remissão clínica após um intervalo de tempo variável. Assim, a utilização de um critério de diagnóstico cumulativo de alergia alimentar leva necessariamente à determinação de prevalências mais elevadas do que as encontradas com o critério de inclusão mais restritivo utilizado neste trabalho - alergia alimentar relevante nos últimos três anos de vida. Finalmente, sabendo-se que a prevalência de alergia alimentar diminui com a idade, é de esperar que a inclusão de indivíduos até aos 18 anos leve à ocorrência de prevalências mais baixas do que as que se identificam, por exemplo, em populações até aos 6 anos de idade. Apesar de tudo não podemos afastar a hipótese de que a prevalência de alergia alimentar em Portugal possa ser mais baixa do que o esperado perante os dados descritos noutros países.

Os alimentos identificados como sendo de maior importância (“alérgenos alimentares *major*”) reflectem os hábitos alimentares do nosso país. Leite e ovo são de uma forma generalizada identificados entre os alérgenos mais importantes na infância, e o mesmo ocorre entre nós, onde surgem em primeiro lugar. No entanto o peixe e os crustáceos apresentam bastante mais relevância do que é habitualmente referido por autores de países anglo-saxónicos^(7,8), onde o consumo deste tipo de alimentos é menos generalizado do que em Portugal. Já em Espanha, à semelhança do nosso país, o peixe encontra-se nos primeiros lugares, o que vem reforçar a importância dos hábitos alimentares como factor determinante dos padrões

de alergia alimentar ^(9,10). O amendoim, que é neste momento um problema grave nos países anglo-saxónicos e em França, sendo mesmo nalgumas séries o primeiro alergeno ⁽⁷⁾, surge em 5º lugar na nossa população e apenas atinge alguma relevância acima dos 12 anos. No entanto atinge apenas uma frequência de 13%, neste grupo etário, contra os cerca de 28% que ocorrem, por exemplo, em França ⁽¹¹⁾. A elevada prevalência de alergia ao amendoim noutros países correlaciona-se com a introdução precoce deste alimento sob a forma de derivados do amendoim, hábito praticamente inexistente em Portugal. Aqui, não só a manteiga de amendoim é pouco utilizada, como o próprio amendoim é evitado nos primeiros anos de vida, associando-se ao risco de aspiração.

A sensibilização simultânea a mais do que dois alimentos diferentes ocorreu em apenas 2% dos casos. A maioria dos doentes (87%) apresentava sensibilização exclusivamente a um alimento. Este facto evidencia que a polissensibilização a alergenos alimentares é um fenómeno relativamente raro no nosso país, tal como descrito por outros autores ⁽¹²⁾.

O padrão de alergia alimentar identificado numa dada população depende acima de tudo dos seus hábitos alimentares. Assim, alterações nos hábitos alimentares de uma população, levando ao contacto com alimentos para os quais esta não está geneticamente preparada, podem condicionar o aparecimento de novas alergias alimentares. Assim tem sucedido em França nos últimos anos, com a alergia ao amendoim a aumentar de prevalência em paralelo com o aumento da utilização de manteiga de amendoim. O mesmo se tem passado em diversos países Ocidentais após o aumento do consumo de frutos exóticos como o kiwi ⁽¹³⁾.

O processamento tecnológico dos alimentos pode também ser responsável pela presença de novos alergenos. O aquecimento ou a irradiação poderão levar a alterações estruturais das proteínas, induzindo a expressão de novos epitopos. Produtos obtidos por métodos de engenharia genética podem conter proteínas potencialmente alergénicas inexistentes nos mesmos produtos de origem natural. A utilização das mesmas linhas de produção para produtos de composições diferentes pode levar à contaminação cruzada ^(14,15).

Manifestações potencialmente graves de alergia alimentar podem ser desencadeadas pela ingestão de quantidades mínimas de alergeno. Assim a possibilidade de ingestão inadvertida de alergenos ocultos em alimentos processados é um risco importante para doentes alérgicos e estão mesmo descritos casos fatais nestas circunstâncias ^(16,17).

A prevenção deste tipo de situações exige uma série de medidas para as quais é necessário que as entidades governamentais e a indústria alimentar estejam sensibilizadas. Dentre elas a questão da rotulagem é a que se nos apresenta de forma mais imediata. Uma rotulagem adequada, em que sejam listados todos os ingredientes

com potencial alergénico significativo é essencial e constitui um dos primeiros passos para a prevenção. A legislação portuguesa apenas exige que constem dos rótulos os ingredientes que constituem mais de 25% do produto final (Decreto-Lei nº 170/92 de 8 de Agosto, regulamentado pela Portaria nº 119/93 de 2 de Fevereiro), o que é manifestamente inadequado quando está em causa o risco de reacção alérgica. No entanto, embora fosse o ideal, nem sempre é praticável listar a totalidade dos ingredientes utilizados. Assim, torna-se indispensável definir uma lista dos alimentos que devem ser sempre mencionados na rotulagem independentemente da quantidade em que estão presentes. Os critérios a utilizar para a inclusão de um alimento na lista deverão relacionar-se necessariamente com a frequência e gravidade das reacções alérgicas descritas (alergenos alimentares maior). Diversas entidades têm dedicado esforços à definição desta lista, entre as quais a ILSI Europe Task Force on Food Allergy, que recentemente patrocinou uma publicação onde se considera que existem neste momento dados suficientes para incluir alimentos como leite, ovo, trigo, peixe, crustáceos, amendoim, soja, frutos secos e sementes de sésamo numa lista de rotulagem obrigatória. Outros alimentos como alguns legumes, frutos frescos (nomeadamente o pêssego) e moluscos poderão vir a ser incluídos caso venham a ser reunidas evidências suficientes que o justifiquem ⁽¹⁸⁾.

CONCLUSÕES:

Na população pediátrica seguida na Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia identificámos uma prevalência de alergia alimentar de 8,5% na faixa etária dos 0 ao 18 anos sendo o ovo, leite, peixe e crustáceos os principais alergenos. Parece-nos agora particularmente interessante complementar este estudo com dados referentes a populações de adultos.

Estes resultados sublinham a necessidade de desenvolver maior número de estudos epidemiológicos, utilizando metodologias de diagnóstico adequadas, para esclarecimento da prevalência de alergia alimentar e identificação dos alergenos principais no nosso país.

A criação de sistemas de notificação e vigilância epidemiológica poderia ser um passo importante neste sentido.

É indispensável uma maior sensibilização dos responsáveis governamentais e da indústria alimentar para a problemática da alergia alimentar de forma a que se evolua no sentido de uma melhor adequação dos processos de manufactura, critérios de rotulagem e legislação que regula a indústria alimentar.

BIBLIOGRAFIA

1. **Bock SA.** Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life, *Pediatrics* 1987;79(5):683-8.
2. **Kristjansson I, Ardal B, Jonsson JS** et al. Adverse reactions to food and food allergy in young children in Iceland and Sweden. *Scand J Prim Health Care* 1999;17(1):30-4.

3. **Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A** et al. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343(8906):1127-30
population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343 (8906):1127-30.
4. **Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G** et al. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(2):446-56.
5. **Sampson HA**. Immediate reactions to foods in infants and children. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, editors. *Food Allergy: adverse reactions to foods and food additives. Blackwell Science*, 1997:169-82.
6. **Metcalfe DD**. Food Allergy in adults. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, editors. *Food Allergy: adverse reactions to foods and food additives. Blackwell Science*, 1997:183-91.
7. **Bock AS**. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69(2):173-7.
8. **Hourihane JO'B**. Prevalence and severity of food allergy - need for control. *Allergy* 1998;53(Suppl46):84-8.
9. **Esteban MM**. Adverse food reactions in childhood: concept, importance and present problems. *J Pediatrics* 1992;121 (5 Pt 2):S1-S3.
10. **Crespo JF, Marcos CY, Molina MT** et al. Espectro clínico de las reacciones alérgicas a alimentos en la infancia. *An Esp Pediatr* 1995;42(5):328-32.
11. **Moneret-Vautrin DA, Rance F, Kanny G** et al. Food allergy to peanuts in France-evaluation of 142 observations. *Clin Exp Allergy* 1998;28(9):1113-9.
12. **Bock AS, Atkins FM**. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990; 117(4):561-7.
13. **Bousquet J, Metcalfe DD, Warner JO**. Food Allergy Position Paper of the Codex Alimentarius. *ACI International* 1997;9(1):10-21.
14. **Taylor SL, Hefle SL**. Food science perspective on food allergy. *Allergy* 1998;53(Suppl46):5-7.
15. **Huggett AC, Hischenhuber C**. Food manufacturing initiatives to protect the allergic consumer. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 46): 89-92.
16. **Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP**. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327(6):380-4.
17. **Foucard T, Yman IM**. A study on severe food reactions in Sweden - is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis? *Allergy* 1999;54(3):261-5.
18. **Bousquet J Bjorkstén B, Bruijzeel-Koomen CAFM** et al. Scientific criteria and the selection of allergenic foods for product labeling. *Allergy* 1998;53(47 Suppl):3-21.

Perspectivas actuais na dermatite atópica: da imunopatologia à terapêutica

LUIS TABORDA BARATA*

RESUMO

Avanços recentes na investigação ligada à dermatite atópica têm permitido rever conceitos básicos da sua imunopatologia, com consequentes alterações na terapêutica. Actualmente admite-se que células T quer tipo Th2 quer tipo Th1 possam ter um papel na manutenção da inflamação, ao interagirem com outras células inflamatórias, tanto de forma directa como através de citocinas. As células T respondem à apresentação de vários tipos de antígenos (p.e. bacterianos, fúngicos, aerógenos) por parte de células dendríticas e macrófagos. Antígenos bacterianos, em particular, poderão ser um factor patogénico importante, ao actuarem como superantígenos. Uma terapêutica centrada na célula T e suas citocinas (p.e., tacrolimus, ciclosporina, novos derivados macrolactâmicos, receptor solúvel da IL-4, interferon-g) poderão representar formas muito eficazes de tratamento da dermatite atópica, mesmo nas formas mais graves.

Palavras-chave: dermatite atópica, células T, células dendríticas, superantígenos, alérgenos, tacrolimus, derivados macrolactâmicos, interferon-gama, receptor da IL-4, tratamento

SUMMARY

CURRENT ASPECTS OF ATOPIC DERMATITIS: FROM IMMUNOPATHOLOGY TO THERAPY

Recent advances in research in atopic dermatitis have allowed a review of the basic concepts about its immunopathology, with consequent modifications in therapy. It is currently accepted that both Th2- and Th1-type T cells may have a role in the maintenance of inflammation, as they interact with other inflammatory cells, either directly or through the production of cytokines. T cells respond to presentation of antigens (e.g., bacterial, fungal, aerallergens) by dendritic cells and

macrophages. Bacterial antigens, in particular, may be relevant pathogenic factors, as they act as superantigens. Therapy focused on T cells and their cytokines (e.g., tacrolimus, cyclosporin A, novel macrolactam derivatives, soluble IL-4 receptor, interferon-g) may be an effective way to treat atopic dermatitis, including the more severe forms.

Keywords: atopic dermatitis, T cells, dendritic cells, superantigens, alérgenos, tacrolimus, macrolactam derivatives, interferon-gamma, IL-4 receptor, therapy

INTRODUÇÃO

A dermatite atópica, tal como a doença atópica em geral, tem vindo a aumentar em prevalência a nível mundial, sendo actualmente a doença dermatológica mais frequente em crianças.¹ Muitas das manifestações prolongam-se pela vida adulta, interferindo com vários aspectos da vida social. Progressos recentes têm permitido entender um pouco melhor a etiopatogenia e fisiopatologia desta doença, detendo assim, potencialmente, a chave para um tratamento mais eficaz. A presente revisão procura focar os aspectos mais relevantes dos progressos da investigação nesta doença, particularmente os aspectos de imunologia celular que constituem um corpo de conhecimentos mínimamente coerente e interrelacionado. Com esta opção, ter-se-á de aceitar que algumas áreas de investigação nesta área, embora bastante interessantes e tendo tido avanços recentes, não poderão ser abordadas.

CARACTERÍSTICAS IMUNOHISTOLÓGICAS

Gerai

Clínicamente, a dermatite atópica evolui por surtos, com fases crónicas e agudas. Lesões correspondentes a estas duas fases apresentam características clínicas e histopatológicas diferentes. Enquanto que a *fase aguda* apresenta uma infiltração celular essencialmente perivascular composta quase exclusivamente por células mononucleares, isto é, linfócitos e macrófagos e, em menor grau, eosinófilos, na *fase crónica*, para além do predomínio ainda mais evidente destes três tipos celulares, encontram-se também números aumentados de mastócitos,

* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia
Honorary Registrar em Alergologia, Royal Brompton Hospital, Londres
Clinical Research Fellow, Department of Allergy & Clinical Immunology,
Imperial College School of Medicine at the National Heart & Lung
Institute,
Londres, Reino Unido

basófilos e células dendríticas, possivelmente reflectindo interacções intercelulares complexas.² Em suporte da possibilidade destas interacções, uma percentagem variável, mas significativa destas células inflamatórias encontra-se activada³.

Migração transendotelial

No seu percurso até à derme, as células inflamatórias necessitam de migrar através do endotélio vascular cutâneo. Contribuem para esta migração vários tipos de moléculas de adesão leucocitária, nomeadamente VCAM-1, ICAM-1 e as selectinas-E e -L (CD62-E e -L). Na dermatite atópica, a expressão destas moléculas encontra-se aumentada nas zonas lesionais.⁴ Estas moléculas podem sofrer clivagem espontânea e serem libertadas na corrente sanguínea, um processo que é exacerbado em contextos inflamatórios. De facto, estudos recentes têm demonstrado a presença de níveis séricos aumentados de ICAM-1 e selectinas E e L na dermatite atópica, que se correlacionam com o grau de actividade da doença.⁵⁻⁷

Eosinófilos

Para além de mecanismos envolvendo moléculas de adesão leucocitária, mediadores como citocinas (p.e. IL-5) e quimiocinas C-C (p.e., RANTES, eotaxina), detêm um papel importante na migração de células inflamatórias para a pele. Por exemplo, a eotaxina, produzida por fibroblastos dérmicos, células endoteliais, macrófagos, e linfócitos no contexto da inflamação alérgica, tem uma expressão aumentada nas lesões de dermatite atópica.⁸ A expressão aumentada de eotaxina correlaciona-se com a infiltração de eosinófilos a nível lesional, os quais apresentam expressão elevada do receptor CCR3 para esta quimiocina.⁸ Por outro lado, a quimiocina “proveniente de macrófagos” (MDC), cuja expressão está também aumentada a nível lesional,⁹ pode igualmente contribuir para o influxo de eosinófilos.¹⁰ A infiltração de eosinófilos assume maior importância com a cronicidade da doença. De facto, eosinófilos activados estão presentes em número significativamente maior nas lesões crónicas do que nas agudas.² Nas zonas lesionais, os eosinófilos apresentam maior resistência à apoptose,¹¹ provavelmente por se encontrarem em ambiente rico em citocinas que aumentam a sobrevivência local destas células (IL-5, IL-3, GM-CSF). No entanto, sofrem citólise com a libertação local de vários mediadores, nomeadamente a proteína básica major (MBP)¹² e a proteína eosinofílica cationica (ECP).¹³ Esta libertação, indicativa do grau de activação eosinofílica, reflecte-se em níveis séricos aumentados de ECP, que se demonstrou correlacionarem-se com a actividade da dermatite atópica.¹⁴ (Quadro I). Curiosamente, algumas moléculas de adesão como Mac-1 (CD11b/CD18), que apresentam expressão aumentada em eosinófilos do sangue periférico de doentes com dermatite atópica,¹⁵ parecem contribuir para a libertação de ECP16.

Quadro I - Parâmetros séricos de monitorização da dermatite atópica

Parâmetros	Observações	Refs.
Selectina-E (CD62E)	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - níveis ↑↑↑ em DA grave; ↑↑ em DA moderada; ↑ em DA ligeira; - correlação positiva com scores de dermatite	6
Selectina-L (CD62L)	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - níveis ↑↑↑ em DA grave; ↑↑ em DA moderada; ↑ em DA ligeira; - correlação positiva com scores de dermatite	7
ICAM-1	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - ↑ dos níveis paralela a melhoria clínica com CES tópicos	14,5
ECP	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - ↑ dos níveis paralela a melhoria clínica com CES tópicos	5
Receptor IL-2	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - ↑ dos níveis paralela a melhoria clínica com CES tópicos	5
MIF (?)	- níveis ↑ na DA em relação a CN; - produção de MIF por PBMC correlacionada com scores clínicos e com níveis séricos de MIF	56
IgE contra auto antígenios (?)	- níveis de IgE anti-ara NAC correlacionados com agravamento da doença num doente com DA	104
IgE anti-SE-A / SE-B (?)	- níveis correlacionados com severidade da DA e níveis de IgE total	98

DA: dermatite atópica; CN: controlos normais; CES: corticosteróides
MIF: factor inibidor da migração de macrófagos; PBMC: células mononucleares do sangue periférico

Células T

A infiltração lesional por células T na dermatite atópica é crucial para a fisiopatologia da doença. Tal como os eosinófilos, as células T sofrem migração transendotelial. Uma das moléculas de adesão mais importantes para este mecanismo é a “cutaneous lymphocyte-associated molecule” (CLA). A expressão de CLA em células T permite a interacção destas com células endoteliais dérmicas activadas, as quais expressam o ligando de CLA, a selectina-E (CD62E). De facto, ao contrário de outros órgãos como o nariz ou o pulmão, a maioria dos linfócitos T que migra para a pele expressa CLA, sendo este fenómeno ainda mais notório no contexto de inflamação atópica local.^{17,18} As células CLA+ parecem mesmo deter um papel preponderante em termos de resposta local a antígenios. Por exemplo, a adição de extractos de ácaro a culturas de células T de doentes com dermatite atópica sensibilizados a este alérgeno, induz uma proliferação celular preferencial das células T CLA+¹⁹ Para além disso, as células T CLA+ nas lesões e sangue periférico de doentes com dermatite atópica, mas não de controlos normais, foram demonstradas estar activadas (forte expressão de HLA-DR), particularmente nas formas mais severas da doença.²⁰ As células T CLA+ activadas são potentes indutoras da produção *in vitro* de IgE por células B21, e são igualmente capazes de inibir a apoptose *in vitro* de eosinófilos.²¹ Curiosamente, um estudo recente mostrou que num grupo de doentes com dermatite grave, o tratamento com raios UV-A e UV-B se associou a melhorias clínicas bem como a uma diminuição da expressão de marcadores de activação tais como HLA-DR, IL-2 R e CD30 nas células T CLA+ 3.

Para a migração dérmica de células T, contribuem igualmente citocinas e quimiocinas C-C, particularmente RANTES e eotaxina.^{8,22} Recentemente, demonstrou-se que a expressão da interleucina (IL)-16, produzida por mastócitos e queratinócitos, correlaciona-se com o número de células T nas lesões de dermatite atópica, sugerindo uma contribuição desta citocina para este influxo celular²³. A infiltração por células T pode também depender da quimiocina C-C MDC24, cuja expressão está aumentada a nível lesional, tendo origem em células dendríticas e células T activadas.⁹

Visto uma parte significativa das células T estar activada no sangue periférico e e lesões de dermatite atópica,²⁵ e a maioria dos casos desta doença surgir num contexto de atopia, grande parte da investigação dos últimos 10 anos tem focado a sua atenção no perfil de citocinas celulares T. No sangue periférico dos doentes há de facto sugestão da presença de um desequilíbrio citocínico no sentido Th2. Por exemplo, em células mononucleares, encontram-se níveis aumentados de mRNA para IL-13, e níveis diminuídos de mRNA para IFN γ , em comparação com controlos sem dermatite.²⁶ Quando se estimulam células mononucleares de doentes com dermatite atópica na presença de antigénios específicos, a produção de IFN γ é significativamente inferior à observada em controlos normais.^{27,28} Um padrão semelhante, tipo Th2, pode ser encontrado a nível de culturas de células T isoladas, nas quais se detecta uma frequência diminuída de células T produtoras de IFN- γ e um aumento da frequência de células produtoras de IL-4.²⁸⁻³⁰ Também a nível de células T CLA+ do sangue periférico se encontra expressão elevada de IL-13 e baixa de IFN- γ .³¹ Finalmente, uma relação IL-4/IFN- γ elevada foi também encontrada mesmo a nível de células T CD8+ do sangue periférico, sugerindo um padrão tipo Tc2.²⁸

Os resultados obtidos a partir de células do sangue periférico de doentes com dermatite atópica levam-nos a postular que esta doença terá uma contribuição fisiopatológica predominantemente tipo Th2. No entanto, no órgão-alvo da doença, isto é, a pele, o quadro não parece tão claro. De facto, clones de células T obtidos a nível lesional mostram que enquanto a resposta celular T nas fases agudas é do tipo Th2 (relação IL-4/IFN- γ elevada), as fases crónicas associam-se preferencialmente com um padrão tipo Th1 (relação IL-4/IFN- γ baixa)^{32,33}. Um quadro semelhante pode ser observado utilizando outras técnicas tais como a imunohistoquímica em secções de biópsias cutâneas. Também com estes métodos parece a inflamação cutânea aguda da dermatite atópica estar associada predominantemente à expressão de mRNA para IL-4, IL-5 e IL-13, enquanto que lesões crónicas se associam a expressão aumentada de IFN γ e IL-5.^{2,34,35} A IL-12 é um potente indutor da síntese de IFN γ e, curiosamente, expressão aumentada de IL-12 foi demonstrada em lesões crónicas de dermatite atópica³⁴ (Quadro II). Para além disso, a IL-12 pode servir como um factor local de

Quadro II - Perfis Citocínicos na Dermatite Atópica

Orgão	Células	Aspectos técnicos	Resultados	Refs.	Perfil	
Sangue Periférico	PBMC	cultura com ácaro; ELISA	↑ IL-4, IL-13	75,80	Th2	
		espontânea e cultura com vários Ags; ELISA	↑ IL-13; IFN- γ	26,27,28	Th2	
	T CLA+	cultura com <i>S. aureus</i> /toxinás; ELISA	↑ IL-4; IFN- γ	91,96	Th2	
		espontânea; ELISA e citometria de fluxo	↑ IL-13; IFN- γ	31	Th2	
Células T CD4+	Linhas células T	cultura com <i>P. ovale</i> ; ELISA	↑ IL-4; IFN- γ	84	Th2	
		espontânea; ELISA citometria de fluxo	↑ IL-4; IFN- γ	28,29	Th2	
		espontânea; citometria de fluxo	↑ CD30	38	Th2?	
Pele	Fase Aguda	Biópsias cutâneas	IHQ e HIS	↑ IL-4, IL-5, IL-13	4,34,37	Th2
			IHQ	↑ CD30	40	Th2?
	Clones de células T		ELISA/Bioensaios	IL-4; IFN- γ	32,33	Th2?
			Citometria de fluxo	↑ CD30 em células Th0/Th2	40	Th2
Fase Crónica	Biópsias cutâneas	IHQ e HIS	↑ IL-12, IFN- γ	4,34,37	Th1	

PBMC: células mononucleares; IHQ: imunohistoquímica; HIS: hibridação "in situ"

diferenciação de células T no sentido Th1.³⁶ Finalmente, a provocação alérgica na dermatite atópica, através de "patch testing" com extractos de ácaro, induz uma resposta aguda rica em IL-4 e pobre em IFN- γ , à qual se segue uma fase crónica rica em IFN- γ .³⁷

Alguns estudos têm focado a sua atenção sobre a molécula de superfície CD30 em células T. CD30 é geralmente considerado um marcador preferencial de células tipo Th2, embora grande parte das células CD30+ expresse simultaneamente IFN γ e IL-5. Estudos efectuados no sangue periférico de doentes com dermatite atópica demonstraram uma expressão aumentada de CD30 em células T.³⁸ Detectam-se, igualmente, níveis séricos aumentados de CD30 solúvel,³⁹⁻⁴¹ sugerindo um padrão tipo Th2 no sangue periférico. Nas lesões agudas, é óbvio um aumento da expressão de CD30,⁴⁰ e clones de células T CD30+ isoladas destas lesões são preferencialmente do tipo Th2.⁴⁰

Parece, pois haver discrepância entre as observações do sangue periférico e as do órgão-alvo. Aceitando que as últimas poderão reflectir melhor a fisiopatologia da doença, parece haver uma mudança do perfil citocínico entre as fases agudas e crónicas da dermatite atópica, levando a concluir que um padrão tipo Th1 possa ser relevante para a manutenção da inflamação local. Na verdade, como observámos atrás, o padrão citocínico da fase crónica envolve não só um aumento da expressão de IFN- γ , mas também de IL-5,^{2,34,35} o que sugere que esta doença possa

até envolver padrões citocínicos para além dos clássicos Th2 e Th1. De qualquer forma, o significado clínico da resposta bifásica observada na pele necessita de ser mais bem elucidado, visto bastantes doentes com dermatite atópica responderem de forma excelente ao tratamento com IFN- γ recombinante.⁴² Embora especulativo, isto poderá sugerir que a inibição do padrão Th2 por esta citocina será um dos mecanismos do seu efeito benéfico. Isto permite também avançar com a hipótese de que o aumento de expressão de IFN- γ na fase crónica possa constituir um mecanismo de resposta contrabalançador do desequilíbrio fisiopatológico de base tipo Th2. Sob esta luz, é interessante analisar a presença de uma resposta tipo Th2 em reacções cutâneas de hipersensibilidade retardada à tuberculina.⁴³ Esta resposta tipo Th2 é de menor magnitude do que a tipo Th1, mas surge com atraso em relação a esta, o que permitirá uma vez mais avançar com a hipótese de que seja uma resposta “contrabalançadora”. Uma resposta inversa (pequeno componente Th1 tardio no contexto de uma resposta eminentemente tipo Th2) observa-se nas reacções alérgicas cutâneas tardias.⁴³

Células de Langerhans

O número de células de Langerhans e outras células dendríticas está aumentado nas lesões crónicas de dermatite atópica o que poderá implicar interacções locais entre estas células apresentadoras de antígenos e células T.

Tanto células de Langerhans como macrófagos que infiltram as lesões cutâneas na dermatite atópica têm expressão aumentada de IgE à superfície.^{44,45} O receptor de alta afinidade Fc ϵ RI é a estrutura fixadora de IgE predominante em termos de captação de alérgenos⁴⁶ e sua apresentação facilitada⁴⁷ por células dendríticas na pele de dermatite atópica. De facto, a percentagem de células de Langerhans Fc ϵ RI+ é significativamente maior na pele de doentes com dermatite atópica do que em controlos normais⁴⁸. Para além disso, nestes doentes, o número de células de Langerhans Fc ϵ RI+ é também mais elevado na pele lesional do que não lesional.⁴⁸ De forma crucial, foi demonstrado que o Fc ϵ RI é funcional, pois as células de Langerhans Fc ϵ RI+ podem ser activadas através deste receptor, embora apenas em doentes com dermatite atópica.⁴⁹ Mas o Fc ϵ RI+ contribui igualmente para facilitar a apresentação de antígenos a células T, pois permite a captação e internalização muito rápida de antígenos.⁴⁷ Outros isotipos de imunoglobulinas (IgG e IgA) ligadas aos seus receptores apresentam igualmente uma expressão aumentada em células de Langerhans epidérmicas em doentes com dermatite atópica.⁵⁰ Não se sabe se estes isotipos contribuem também para uma internalização mais rápida de antígenos. Por outro lado, moléculas co-accésórias (p.e., CD86; ICAM-3), necessárias à apresentação de antígenos têm uma expressão aumentada em células de Langerhans e outras células dendríticas na dermatite atópica,^{51,52} e a utilização *in vitro* de anticorpos

bloqueantes contra algumas destas moléculas consegue inibir a apresentação antigénica a células T CD4+. ⁵¹ Um outro aspecto interessante é a descoberta recente de que células dendríticas CD1a da pele lesional de doentes com dermatite atópica expressa a quimiocina MDC9, a qual pode contribuir para o influxo local de eosinófilos, monócitos, células dendríticas monocíticas, e células T activadas.²⁴

A população de células dendríticas cutâneas é até mais complexa na dermatite atópica do que na pele saudável. Uma população nova de células dendríticas epidérmicas foi descrita em doentes com dermatite, mas não em controlos normais.⁵³ Esta população, ao contrário das células de Langerhans, apresentava expressão significativa de Fc ϵ RI, HLA-DR e CD36, fraca expressão de CD1a, CD1b, CD23 e CD32 (as células de Langerhans expressam fortemente CD1a, e HLA-DR, e fracamente CD32 e CD36). De facto, verificou-se ser esta população de células dendríticas a que mais significativamente expressava Fc ϵ RI na epiderme lesional.

Monócitos/macrófagos

O número de monócitos e macrófagos está aumentado nas lesões de dermatite atópica. Para além de mecanismos ligados à migração transendotelial, factores quimiotácticos e outros têm um papel importante na manutenção deste tipo de células nas lesões. Demonstrou-se previamente que a expressão de RNA mensageiro para o factor inibidor da migração de macrófagos (MIF) está aumentada nas lesões de dermatite atópica.⁵⁴ Curiosamente, para além do queratinócito, duas das principais células secretoras de MIF são a célula T (particularmente células tipo Th2)⁵⁵ e o próprio macrófago.⁵⁴ Para além de regular outras citocinas inflamatórias, o MIF contribui para a fixação de macrófagos em zonas inflamatórias. A produção de MIF na dermatite atópica reflecte-se também a nível sérico, pois os níveis séricos desta citocina correlacionam-se com as fases de actividade da doença,⁵⁶ e são significativamente superiores aos observados em relação a doentes com urticária crónica e controlos normais.⁵⁷ Neste último estudo, demonstrou-se igualmente que células mononucleares do sangue periférico secretavam, quer espontaneamente quer após activação, níveis mais elevados de MIF no grupo de doentes com dermatite atópica.⁵⁷ Grande parte dos monócitos e macrófagos na dermatite atópica estão activados. Esta actividade pode aumentar os níveis de expressão de vários receptores. Há, por exemplo, expressão aumentada de Fc ϵ RI58 o que permite uma apresentação facilitada de alérgenos a células T.⁵⁹ Um outro aspecto interessante é estas células apresentarem actividade aumentada de fosfodiesterases em comparação com monócitos/macrófagos de controlos normais.⁶⁰ O aumento da actividade destes enzimas contribui para a secreção elevada de IL-1061 e PGE262, as quais poderão inibir a produção de IFN-g em células T.^{63,64}

Queratinócitos

Também os queratinócitos poderão ter um papel na iniciação/manutenção da inflamação cutânea na dermatite atópica. Por exemplo, as lesões cutâneas por “grattage” conduzem potencialmente à estimulação de queratinócitos. Esta estimulação frequentemente leva à síntese e libertação de citocinas tais como a IL-1 e o TNF- α , as quais são potentes indutores da expressão de moléculas de adesão necessárias à migração transendotelial de células inflamatórias.⁶⁵ Por outro lado, os queratinócitos em lesões de dermatite atópica, produzem quantidades significativamente aumentadas de GM-CSF, quer espontaneamente, quer após activação.⁶⁶ O GM-CSF é uma molécula importante para a diferenciação e maturação de vários tipos celulares, nomeadamente eosinófilos e células dendríticas. Por exemplo, demonstrou-se que sobrenadantes de culturas de queratinócitos activados (contendo GM-CSF), quando associados a IL-4 exógena, conseguiam induzir a diferenciação fenotípica bem como a maturação funcional de células precursoras no sentido de células dendríticas.⁶⁶ Assim, células residentes podem perpetuar o processo inflamatório ligado à dermatite atópica, ao secretarem citocinas adicionais e mediadores.

ETIOPATOGENIA

Antigénios com potencial relevância na dermatite atópica

As lesões de dermatite atópica constituem um reservatório de células inflamatórias com capacidade para potencial interacção. Uma destas interacções envolve muito possivelmente a apresentação local de antigénios por parte de células de Langerhans, outras células dendríticas, macrófagos e mesmo células B e células T. No entanto, uma questão fulcral é discernir quais os antigénios que são apresentados com significado fisiopatológico. Nos últimos anos, a investigação tem essencialmente concentrado a sua atenção no papel de antigénios tais como aeroalergenos, alergenos alimentares, antigénios bacterianos e fúngicos e mesmo autoantigénios.

a) Alergenos alimentares

Provocações orais duplamente cegas, controladas por placebo, efectuadas com alimentos, demonstraram que alergenos alimentares podem causar exacerbações num subgrupo de doentes com dermatite atópica.⁶⁷ Por outro lado, a eliminação de alergenos alimentares em estudos duplamente cegos, foi demonstrada resultar na melhoria das manifestações cutâneas em alguns doentes.⁶⁸⁻⁷² No entanto, a opinião actual é de que, em termos globais, alergias alimentares detêm apenas potencial importância na infância, sendo bastante raras como factor etiopatogénico em crianças mais velhas e adultos com dermatite atópica.

b) Aeroalergenos

Embora estudos antigos tenham demonstrado a existência de IgE específica⁷³ e células T específicas de

aeroalergenos^{32,33} na dermatite atópica, o papel destes nesta doença tem sido frequentes vezes questionado. No entanto, será importante notar-se que a exposição a alergenos tais como ácaros, fâneros de animais e pólenes pode induzir exacerbações da doença. Por exemplo, a provocação brônquica com extracto de ácaro em doentes com dermatite atópica e asma pode induzir lesões cutâneas agudas.⁷⁴ O contacto directo da pele com aeroalergenos, em testes por “patch”, pode igualmente resultar em lesões eczematosas cutâneas em alguns doentes.^{75,76} Nestes doentes, também linfócitos do sangue periférico apresentam níveis elevados de proliferação na presença de alergenos *in vitro*, e uma percentagem significativa destas células expressa o marcador CD30+⁷⁶ possivelmente associado a células Th2. Em termos globais, a proliferação de células mononucleares do sangue periférico de doentes com dermatite atópica em resposta ao ácaro é significativamente superior à observada em controlos normais.⁷⁷⁻⁷⁹ Verifica-se igualmente uma expressão preferencial de um padrão de citocinas Th2 na resposta a aeroalergenos na dermatite atópica, não só a nível de células mononucleares do sangue periférico,^{75,80} mas também no próprio órgão-alvo, em células T presentes em biópsias cutâneas,³⁷ bem como a nível de clones de células T isolados de lesões cutâneas.^{32,33} Finalmente, medidas de controlo ambiental podem resultar na melhoria clínica de alguns doentes com dermatite atópica ligeira a moderada, sensibilizados ao ácaro.⁸¹ Em conjunto, pensa-se actualmente que alguns aeroalergenos poderão contribuir para a patogénese da dermatite atópica, pelo menos num subgrupo de doentes.

c) Antigénios fúngicos

Alguns doentes com dermatite atópica mais severa têm níveis elevados de IgE específica da levedura *Pityrosporum orbiculare*.⁸² A maioria dos clones de células T obtidos a partir das lesões cutâneas⁸³ ou linhas celulares T do sangue periférico⁸⁴ destes doentes mostrou um perfil de citocinas Th2, sugerindo que *P. orbiculare* poderá contribuir para a inflamação associada à agudização da dermatite atópica.⁸³ Por outro lado, a provocação cutânea com *P. orbiculare* em testes por “patch” induz uma reacção eczematosa (com infiltração local por eosinófilos e linfócitos T CD4+) em doentes com dermatite atópica, mas não em doentes com dermatite seborreica ou em controlos normais.⁸⁵ Nos doentes nos quais se induzia esta reacção, os níveis de IgE específica de *P. orbiculare* eram mais elevados do que nos doentes com dermatite atópica mas sem reacção positiva no teste por “patch”. Tal como no caso da resposta ao ácaro, estes dados parecem sugerir que pelo menos um subgrupo de doentes com dermatite atópica apresenta reacções tipo Th2 contra leveduras, as quais poderão contribuir para a fisiopatologia da doença. Em suporte desta hipótese surge o facto de alguns doentes com dermatite atópica melhorarem significativamente após tratamento com antifúngicos.⁸⁶

d) Antígenos bacterianos

Desde os anos setenta que vários estudos têm demonstrado que uma elevada percentagem dos doentes com dermatite atópica apresenta *S. aureus* cultivados a partir da pele.^{87,88} Sabe-se igualmente que o *S. aureus* secreta vários tipos de toxinas tais como as enterotoxinas estafilocócicas (SE)-A, e -B e a toxina-1 do síndrome de choque tóxico, as quais poderão contribuir para a inflamação persistente ou exacerbações de dermatite atópica.⁸⁸ Embora outras proteínas estafilocócicas tais como a proteína A e a α -toxina possam participar na indução da inflamação local, ao libertarem TNF- α a partir de queratinócitos,⁸⁹ as enterotoxinas parecem deter um papel eminentemente patogénico. De facto, a aplicação tópica das toxinas SE-A e SE-B induz lesões cutâneas eritemato-descamativas.⁹⁰ Estas toxinas promovem respostas imunológicas humorais, pois induzem a produção de IgG⁹¹ e IgE específicas,^{8,92,93} tal como sucede com antígenos da parede do *S. aureus*.^{88,92} Num estudo, chegou mesmo a observar-se uma correlação entre os níveis de IgE específica de enterotoxinas e a actividade da doença.⁹³ Sob este ponto de vista, as toxinas funcionam como *alergenos*. Para além disso, a cultura mista *in vitro* de células T e células B de doentes com dermatite atópica, na presença de SE-B associou-se a uma síntese significativamente aumentada de IgE dirigida contra esta toxina⁹⁴. Por outro lado, as enterotoxinas também amplificam a produção de IgE dirigida contra aeroalergenos. Isto foi recentemente demonstrado em culturas de células mononucleares de doentes com dermatite atópica, incubadas com alergenos⁹⁵. Neste sistema, a adição suplementar da enterotoxina TSST-1 induziu a produção significativamente aumentada de IgE total e específica dos alergenos envolvidos. A produção exagerada de uma resposta IgE pode ser um dos mecanismos através dos quais as toxinas estafilocócicas participam na manutenção da inflamação cutânea, ao activarem mastócitos, basófilos ou outras células através de Fc ϵ RI, conduzindo à libertação de vários mediadores.

O padrão de citocinas secretadas em resposta a enterotoxinas estafilocócicas parece estar de acordo com o facto destas toxinas funcionarem como alergenos. De facto, foi demonstrado que células mononucleares bem como células T isoladas do sangue periférico de doentes com dermatite atópica apresentavam produção diminuída de IFN- γ e aumentada de IL-4 e IL-5 em resposta ao *S. aureus* e SE-B, sugerindo uma resposta tipo Th2.^{91,96} Uma resposta tipo Th2, com baixa produção de IFN- γ , ao *S. aureus* constitui uma resposta anti-bacteriana deficitária, que dificulta potencialmente os mecanismos macrofágicos de eliminação deste patogénio.

Para além de funcionarem como alergenos, uma característica extremamente importante das enterotoxinas estafilocócicas é funcionarem também como superantígenos. Superantígenos são antígenos capazes de activarem um largo número de células com diversas especificidades, pois não necessitam de ser apresentadas a células T

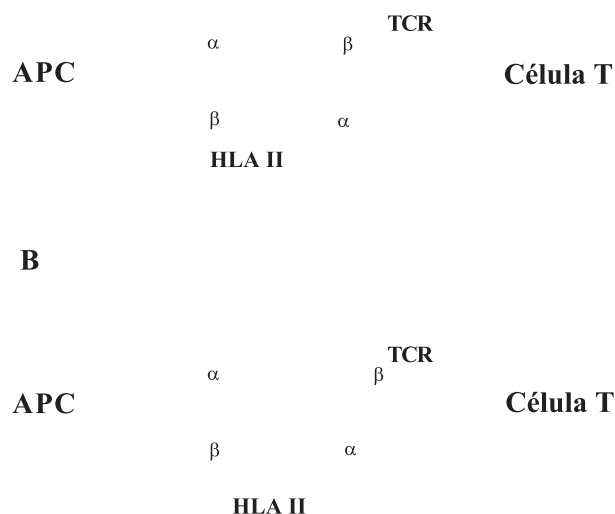


Figura 1 - Diferenças entre o reconhecimento de antígenos/alergenos e de superantígenos. (A) Antígenos (0) são apresentados por células apresentadoras de antígeno (APC), a células T, no contexto de moléculas de HLA classe II. Apenas as células T que reconhecem o antígeno apresentado (< 1% do número total de células T) irão ser activadas e proliferar. (B) Superantígenos bacterianos () ligam-se ao exterior da cadeia α de HLA classe II e ao exterior da cadeia β do TCR (regiões variáveis V β), promovendo a activação e proliferação de células T com especificidade para vários antígenos. Isto permite a activação e proliferação de um número muito maior de células T (2 a 20% do número total de células T), sendo este número apenas limitado pela quantidade de células T com regiões V β que permitem a ligação de um determinado superantígeno.

através de moléculas de HLA (Figura 1). Em vez disso, ligam-se à cadeia α de moléculas de HLA classe II, interagindo depois com o TCR, particularmente com determinadas zonas hipervariáveis deste (V β).⁹⁷ Demonstrou-se que as enterotoxinas SE-A/SE-B, actuando como superantígenos, não só promovem a expansão de células CLA+ do sangue periférico de doentes com dermatite atópica, mas também modulam o repertório V β destas células.⁹⁸ De facto, 25 a 65% das células T intra-dérmicas, específicas do *S. aureus*/toxinas, apresentam desvios do repertório V β , com hiperexpressão das regiões V β 2 e V β 5.1, particularmente nas fases activas da doença.⁹⁹ Ao funcionarem como superantígenos, as enterotoxinas podem ter repercussões inflamatórias muito mais amplas do que teriam se funcionassem apenas como alergenos, pois afectam um número significativamente maior de células T com várias especificidades (o que poderia explicar o seu efeito de amplificação da resposta celular T a aeroalergenos).

Finalmente, alguns dados em suporte de um papel etiopatogénico do *S. aureus* na dermatite atópica advêm de abordagens terapêuticas. Por exemplo, foi recentemente demonstrado que a melhoria das lesões de dermatite atópica, obtida através da aplicação de raios UV-B associa-se a uma diminuição significativa dos níveis de enterotoxinas estafilocócicas.¹⁰⁰ Embora esta associação possa ser circunstancial, doentes com dermatite apresentam melhorias mais significativas quando, para além de corticóides tópicos, lhes são administrados antibióticos anti-esta-

filocócicos.¹⁰¹ Actualmente, o papel do *S. aureus* e suas enterotoxinas na dermatite atópica é foco de investigação intensa.

e) Autoantigénios

À semelhança de outras doenças associadas a um componente imunológico importante sem factor causal evidente, tem-se procurado avaliar se a dermatite atópica poderá ter um componente autoimunitário. Foi recentemente demonstrado que a IgE sérica num grupo de doentes com dermatite atópica, reagia com um autoantigénio (Hom s 1) expresso fortemente na pele e pulmão.¹⁰² Um estudo posterior demonstrou que IgE dirigida contra autoantigénios só era detectável em doentes com dermatite atópica, e não em controlos normais ou em doentes com doenças com componente imunológico evidente tais como doença de enxerto-contra-hospedeiro ou lupus eritematoso sistémico.¹⁰³ No entanto, este mesmo estudo demonstrou igualmente que estes autoantigénios eram expressos em vários tipos de tecidos para além da pele.¹⁰³ o que leva a colocar a questão da sua relevância imunopatológica na dermatite atópica. Outros autoanticorpos IgE contra citoqueratina tipo II e o produto do oncogénio BCL7B foram detectados de forma específica em doentes com dermatite atópica.¹⁰⁴ Em termos globais, embora os níveis séricos de alguns dos autoanticorpos aumentem com as exacerbações da doença,¹⁰⁴ não se sabe qual o seu papel etiopatogénico. Actualmente, tenta-se avaliar se a resposta IgE contra estes autoantigénios é devida a reacção cruzada com antigénios bacterianos ou outros. Curiosamente, um estudo recente demonstrou que os níveis de IgE contra alguns dos autoantigénios aumentam com a exposição sazonal a aeroalergenos em doentes com dermatite atópica e sensibilização a aqueles.¹⁰⁵

TERAPÊUTICA IMUNOMODULADORA

a) Corticosteróides

Os corticosteróides tópicos são a terapêutica clássica da dermatite atópica. De facto, têm a capacidade de afectar vários tipos de células inflamatórias, associando-se estes efeitos a melhorias clínicas significativas. Por exemplo, os corticosteróides diminuem a viabilidade de eosinófilos na dermatite atópica,¹⁰⁶ embora possivelmente os seus efeitos mais importantes se dêem a nível da inibição da transcrição de várias citocinas com capacidades inflamatórias (p.e. IL-4) em células T¹⁰⁷. No entanto, dado o risco de efeitos secundários, as suas limitações nas formas mais graves da doença, e por ser frequente uma redução da afinidade de ligação de corticosteróides ao seu receptor (GR) em células mononucleares de doentes com dermatite atópica,¹⁰⁸ tem-se procurado outros agentes com capacidade imunossupressora e anti-inflamatória.

b) Ciclosporina A

A ciclosporina A (CsA) actua primordialmente em células T, interferindo com a transcrição de citocinas.¹⁰⁹

Embora haja dificuldades técnicas e baixa eficácia com a sua utilização tópica,¹¹⁰ a administração oral demonstrou eficácia clínica em vários estudos recentes, em adultos com dermatite grave.¹¹¹⁻¹¹⁴ No entanto, um dos estudos mais longos demonstrou que os doentes podem sofrer recaídas mesmo após 48 meses de terapêutica com CsA.¹¹² Dois estudos abertos demonstraram eficácia clínica em crianças tratadas com CsA, embora, uma vez mais a interrupção do tratamento conduzisse a uma recaída^{115,116}. Um estudo mais recente, duplamente cego, demonstrou melhoras dos “scores” de dermatite em crianças tratadas com CsA oral.¹¹⁷ Quer em crianças quer em adultos, tem-se demonstrado que a CsA altera os padrões de síntese de citocinas, nomeadamente com aumento da expressão de IFN- γ e diminuição de IL-4¹¹⁷ ou com diminuição dos níveis séricos de IL-4 e CD30 solúveis.¹¹³ O principal problema ligado à administração oral prolongada da CsA é a possibilidade de nefrotoxicidade.

c) Tacrolimus

O tacrolimus (FK-506) é um agente imunossupressor com um espectro de acção semelhante ao da CsA, pois ambos se ligam a imunofilinas relacionadas. No entanto, o tacrolimus tem uma estrutura diferente, menor tamanho e maior potência de acção, o que permite a sua utilização por via tópica. Embora actue principalmente em células T, diminuindo a transcrição de citocinas¹¹⁸, interfere também com outros aspectos das respostas imunitárias. Afecta, por exemplo, células dendríticas, reduzindo a sua capacidade de apresentação de antigénios *in vitro*,¹¹⁸ sendo este efeito, pelo menos em parte, devido ao facto de diminuir a expressão de Fc ϵ RI.¹¹⁹ Diminui também a libertação de histamina de mastócitos e basófilos,¹²⁰ e, possivelmente, de outros mediadores, bem como a expressão de moléculas de adesão leucocitária (ICAM-1 e CD62E) no endotélio de vasos dérmicos.¹¹⁹ Estes efeitos poderão explicar a capacidade do tacrolimus diminuir o recrutamento de células T e eosinófilos para a pele lesional na dermatite atópica.¹²¹

Estudos recentes, duplamente cegos e controlados por placebo (veículo) em doentes com dermatite atópica moderada a severa, demonstraram a elevada eficácia clínica de tacrolimus em aplicação tópica quer em adultos,^{122,123} quer em crianças,¹²⁴ confirmando os resultados de estudos abertos anteriores.^{121,125} Neste momento, a principal preocupação dos estudos clínicos nesta área é saber se a administração de tacrolimus a longo prazo mantém eficácia clínica e baixa toxicidade.

d) Análogos do macrolactam ascomicina

(ABT-281 e SDZ ASM 981)

Um análogo do macrolactam ascomicina (ABT-281) demonstrou ser um potente inibidor da expressão de citocinas Th1 (IFN- γ) e Th2 (IL-4 e IL-5) em células mononucleares de doentes com dermatite atópica¹²⁶. Num

modelo animal, esta droga demonstrou potente actividade tópica na dermatite de contacto ligada ao DNCB, deixando aberta a possibilidade da sua utilização na dermatite atópica.¹²⁶

O SDZ ASM 981 é um outro derivado do macrolactam ascomicina. Um estudo duplamente cego, controlado por placebo em doentes com dermatite atópica de gravidade moderada demonstrou que a aplicação tópica deste medicamento se associava a melhorias significativas dos scores clínicos de dermatite.¹²⁷ Um outro estudo demonstrou resultados clínicos promissores¹²⁸. Estudos posteriores, efectuados *in vitro*, demonstraram que o SDZ ASM 981 inibe a proliferação de células T induzida por mitogénios ou antigénios, e reduz de forma global a produção de citocinas, nomeadamente as de tipo Th1 (IFN- γ) e tipo Th2 (IL-4).¹²⁹

f) Antagonistas dos leucotrienos

Um estudo aberto, não controlado por placebo, num grupo de 6 doentes com dermatite atópica, tratados durante 6 semanas com zileuton, demonstrou uma melhoria significativa de alguns dos scores clínicos de dermatite.¹³⁰ No entanto, estes resultados necessitam de ser confirmados em estudos duplamente cegos, controlados por placebo, e envolvendo um número maior de doentes. Um pequeno estudo com quatro doentes com dermatite atópica moderada a grave, demonstrou também eficácia com zafirlukast.¹³¹

e) Inibidores das fosfodiesterases

Visto os monócitos de doentes com dermatite atópica terem um aumento anormal na actividade enzimática de cAMP-fosfodiesterase (PDE), a inibição desta poderia ser uma alternativa ou um tratamento adjunto para a dermatite atópica. Doentes tratados com uma preparação tópica de um inibidor de PDE-4 num estudo cego, controlado por placebo, demonstrou uma melhoria clínica significativa.¹³² Os inibidores de PDE-4 reduzem significativamente a produção de IL-4, IL-10 e PGE2 em culturas de células mononucleares do sangue periférico de doentes com dermatite atópica.¹³²

f) Receptor solúvel da IL-4 (IL-4R)

Focar a atenção sobre citocinas (ou quimiocinas) específicas ou seus receptores representa uma modalidade terapêutica potencialmente útil na dermatite atópica. Por exemplo, moléculas solúveis de IL-4R podem ligar-se à IL-4 e suprimir as funções celulares B e T dependentes desta citocina.¹³³ Em doentes de idade pediátrica com dermatite atópica severa, o IL-4R solúvel diminuiu a proliferação linfocitária específica de alérgenos *in vitro*.¹³⁴ De facto, a produção de IgE e a proliferação de células mononucleares de doentes com dermatite atópica na presença de IL-4 e da enterotoxina estafilocócica SE-B, é inibida através da adição de IL-4R recombinante solúvel.¹³⁵

Para além disso, a produção de IFN- γ é também aumentada. Não se sabe ainda se estes efeitos têm tradução clínica significativa na dermatite atópica. Por outro lado, a principal preocupação neste tipo de abordagem é não se saber que outros efeitos poderão surgir (patologia autoimune?) em tratamentos prolongados.

g) Interferon- γ (IFN- γ) recombinante

A administração de IFN- γ demonstrou eficácia clínica em dois estudos com doentes com dermatite atópica severa.^{136,137} Curiosamente, o efeito clínico do IFN- γ recombinante parece observar-se em dissociação de qualquer alteração dos níveis de IgE sérica total.¹³⁶ No entanto, nem todos os doentes respondem a este tipo de terapêutica e um estudo recente observou eficácia clínica significativa apenas num subgrupo de doentes com eosinofilia periférica inferior a 9%, e níveis de IgE sérica total inferiores a 1500 UI/ml¹³⁸.

CONCLUSÕES

Têm-se verificado avanços significativos na compreensão da imunopatogenia desta doença de prevalência cada vez maior. Vários estudos têm elucidado como alérgenos, IgE e seus receptores, células Th1 e Th2 com tropismo cutâneo, células de Langerhans, macrófagos, queratinócitos, eosinófilos, e mastócitos podem todos contribuir para o processo inflamatório da dermatite atópica. Estas observações têm fornecido uma razão para o desenvolvimento de novas formas terapêuticas imunomoduladoras e antiinflamatórias na dermatite atópica. Sem dúvida que um maior aprofundamento dos nossos conhecimentos acerca dos mecanismos da inflamação alérgica e sua regulação conduzirá a um tratamento mais definitivo e potencialmente orientar para a prevenção desta doença.

REFERÊNCIAS

1. Leung DYM. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 302-318.
2. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DYM. Differential *in situ* cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 870-876.
3. Piletta PA, Wirth S, Hommel L, Saurat JH, Hauser C. Circulating skin-homing T cells in atopic dermatitis. Selective up-regulation of HLA-DR, interleukin-2R, and CD30 and decrease after combined UV-A and UV-B phototherapy. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 1171-1176.
4. Jung K, Linse F, Heller R, Moths C, Goebel R, Neumann C. Adhesion molecules in atopic dermatitis: VCAM- and ICAM-1 expression is increased in healthy-appearing skin. *Allergy* 1996; 51: 452-460.
5. Wuthrich B, Joller-Jemelka H, Kagi MK. Levels of soluble ICAM-1 in atopic dermatitis. A new marker for monitoring the clinical activity? *Allergy* 1995; 50: 88-89.
6. Yamashita N, Kaneko S, Kouro O, Furue M, Yamamoto S, Sakane T. Soluble E-selectin as a marker of disease activity in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 410-416.

7. Shimada Y, Sato S, Hasegawa M, Tedder TF, Takehara K. Elevated serum L-selectin levels and abnormal regulation of L-selectin expression on leukocytes in atopic dermatitis: soluble L-selectin levels indicate disease severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 163-168.
8. Yawalkar N, Uguccioni M, Scharer J, et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 113: 43-48.
9. Galli G, Chantry D, Annunziato F, et al. Macrophage-derived chemokine production by activated human T cells *in vitro* and *in vivo*: preferential association with the production of type 2 cytokines. *Eur. J. Immunol.* 2000; 30: 204-210.
10. Bochner BS, Bickel CA, Taylor ML, et al. Macrophage-derived chemokine induces human eosinophil chemotaxis in a CC chemokine receptor 3- and CC chemokine receptor 4-independent manner. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 527-532.
11. Wedi B, Raap U, Kapp A. Significant delay of apoptosis and Fas resistance in eosinophils of subjects with intrinsic and extrinsic type of atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 118: 234-235.
12. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venecie PY, Gleich GJ. Dermal deposition of eosinophil granule major basic protein in atopic dermatitis: comparison with onchocerciasis. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 282-285.
13. Cheng JF, Ott NL, Peterson EA, et al. Dermal eosinophils in atopic dermatitis undergo cytolytic degeneration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 683-692.
14. Halmerbauer G, Frischer T, Koller DY. Monitoring of disease activity by measurement of inflammatory markers in atopic dermatitis in childhood. *Allergy* 1997; 52: 765-769.
15. Yamada H, Kurashimo S, Chihara J, Matsukura M, Yudate T, Tezuka T. Overexpression of CD11b on eosinophils in atopic dermatitis: downregulation by cyclosporin A and upregulation by interleukin 5. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 120 (Suppl. 1): 100-103.
16. Kato Y, Fujisawa T, Terada A, Iguchi K, Kamiya H. Mechanisms of eosinophil cationic protein release in the serum: role of adhesion molecules. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 120 (Suppl. 1): 60-64.
17. Picker LJ, Martin RJ, Trumble AE, et al. Control of lymphocyte recirculation in man: differential expression of homing-associated adhesion molecules by memory/effector T cells in pulmonary vs. cutaneous effector sites. *Eur. J. Immunol.* 1994; 24: 1269-1277.
18. Abernathy-Carver KJ, Sampson HA, Picker LJ, Leung DY. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 913-918.
19. Babi LFS, Picker LJ, Soler MTP, et al. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J. Exp. Med.* 1995; 181: 1935-1940.
20. Dworzak MN, Froschl G, Printz D, et al. Skin-associated lymphocytes in the peripheral blood of patients with atopic dermatitis: signs of subset expansion and stimulation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 901-906.
21. Akdis CA, Akdis M, Simon HU, Blaser K. Regulation of allergic inflammation by skin-homing T cells in allergic eczema. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 118: 140-144.
22. Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel D.V. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990; 347: 669-671.
23. Laberge S, Ghaffar O, Boguniewicz M, Center DM, Leung DY, Hamid Q. Association of increased CD4+ T-cell infiltration with increased IL-16 gene expression in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 645-650.
24. Godiska R, Chantry D, Raport CJ, et al. Human macrophage-derived chemokine (MDC), a novel chemoattractant for monocytes, monocyte-derived dendritic cells and natural killer cells. *J. Exp. Med.* 1997; 185: 1595-1604.
25. Wu K, Volke A, Lund M, Bang K, Thestrup-Pedersen K. Telomerase activity is spontaneously increased in lymphocytes from patients with atopic dermatitis and correlates with cellular proliferation. *J. Dermatol. Sci.* 1999; 22: 24-30.
26. Katagiri K, Itami S, Hatano Y, Takayasu S. Increased levels of IL-13 mRNA, but not IL-4 mRNA, are found *in vivo* in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with atopic dermatitis (AD). *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 108: 289-294.
27. Campbell DA, Fryga AS, Bol S, Kemp AS. Intracellular interferon-gamma (IFN- γ) production in normal children and children with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 115: 377-382.
28. Lonati A, Licenziati S, Canaris AD, et al. Reduced production of both Th1 and Tc1 lymphocyte subsets in atopic dermatitis (AD). *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 115: 1-5.
29. Nakagawa S, Aiba S, Tagami H. Decreased frequency of interferon-gamma-producing CD4+ cells in the peripheral blood of patients with atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.* 1998; 7: 112-118.
30. Nakazawa M, Sugi N, Kawaguchi H, Ishii N, Nakajima H, Minami M. Predominance of type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ cells in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 673-682.
31. Akdis M, Akdis CA, Weigl L, Disch R, Blaser K. Skin-homing, CLA+ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern: IgG4 counter-regulation by CLA- memory T cells. *J. Immunol.* 1997; 159: 4611-4619.
32. van Reijns FC, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Klathoff FS, Maggi E, Romagnani S, Mudde GC. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of the TH2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 184-193.
33. van der Heijden F, Wierenga EA, Bos JD, Kapsenberg ML. High frequency of IL-4-producing CD4+ allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. *J. Invest. Dermatol.* 1991; 97: 389-394.
34. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, Song YL, Boguniewicz M, Leung DY. *In vivo* expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 225-231.
35. Grewe M, Gyufko K, Schopf E, Krutmann J. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet* 1994; 343: 25-26.
36. Grewe M, Bruijnzeel-Koomen CA, Achopf E, et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol. Today* 1998; 19: 359-361.
37. Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, et al. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial Th2 response to a Th1 response *in situ*: an immunocytochemical study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 828-837.
38. Dummer W, Rose C, Brocker EB. Expression of CD30 on T helper cells in the inflammatory infiltrate of acute atopic dermatitis but not of allergic contact dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 1998; 290: 598-602.
39. Frezzolini A, Paradisi M, Ruffelli M, Cadoni S, De Pita O. Soluble CD30 in pediatric patients with atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52: 106-109.
40. Caproni M, Bianchi B, D'Elis MM, De Carli M, Amedei A, Fabbri P. *In vivo* relevance of CD30 in atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52: 1063-1070.
41. Bengtsson A, Holm L, Back O, Fransson J, Scheynius A. Elevated serum levels of soluble CD30 in patients with atopic dermatitis (AD). *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 109: 533-537.

42. Boguniewicz M, Jaffe HS, Izu A, *et al.* Recombinant gamma interferon in treatment of patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. *Am. J. Med.* 1990; 88: 365-370.
43. Tsiopoulos A., Hamid Q., Haczk A., *et al.* Kinetics of cell infiltration and cytokine messenger RNA expression after intradermal challenge with allergen and tuberculin in the same atopic individuals. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994;94: 764-772.
44. Bruijnzeel-Koomen C, van Wichem DF, Toonstra J, Berrens L, Bruijnzeel PLB. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch. Derm. Res.* 1986; 278: 199-205.
45. Leung DYM, Schneeberger EE, Siraganian RP, Geha RS, Bhan AK. The presence of IgE on monocytes/macrophages infiltrating into the skin lesion of atopic dermatitis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1987; 42: 328-337.
46. Klubal E, Osterhoff B, Wang B, Kinet JP, Maurer D, Stingl G. The high-affinity receptor for IgE is the predominant IgE-binding structure in lesional skin of atopic dermatitis patients. *J. Invest. Dermatol.* 1997; 108: 336-342.
47. Mudde G, van Reijssen F, Boland G, de Gast G, Bruijnzeel P, Bruijnzeel-Koomen C.A.F.M. Allergen presentation by epidermal Langerhans' cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology* 1990; 69: 225-341.
48. Bieber T, de la Salle H, de la Salle C, Hanau D, Wollenberg A. Expression of the high-affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI) on human Langerhans cells: the end of a dogma. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 99:10S-11S.
49. Jurgens M, Wollenberg A, Hanau D, de la Salle H, Bieber T. Activation of human epidermal Langerhans cells by engagement of the high affinity receptor for IgE, Fc epsilon RI. *J. Immunol.* 1995; 155: 5184-5189.
50. Okada S, Maeda K, Tanaka Y, Anan S, Yoshida H. Immunoglobulins and their receptors on epidermal Langerhans cells in atopic dermatitis. *J. Dermatol.* 1996; 23: 247-253.
51. Griffiths CE, Railan D, Gallatin WM, Cooper KD. The ICAM-3/LFA-1 interaction is critical for epidermal Langerhans cell alloantigen presentation to CD4+T cells. *Br. J. Dermatol.* 1995; 133: 823-829.
52. Ohki O, Yokozeki H, Katayama I, *et al.* Functional CD86 (B7-2/B70) is predominantly expressed on Langerhans cells in atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 838-845.
53. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 106: 446-453.
54. Shimizu T, Ohkawara A, Nishihira J, Sakamoto W. Identification of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human skin and its immunohistochemical localization. *FEBS Lett.* 1996; 381: 188-202.
55. Bacher M, Metz CN, Calandra T, *et al.* An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 7849-7854.
56. Shimizu T, Abe R, Ohkawara A, Mizue Y, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor is an essential immunoregulatory cytokine in atopic dermatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 240: 173-178.
57. Shimizu T, Abe R, Ohkawara A, Nishihira J. Increased production of macrophage migration inhibitory factor by PBMCs of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 659-664.
58. Sihra BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB. Expression of high affinity IgE receptors (FcεRI) on peripheral blood basophils, monocytes and eosinophils in atopic and non-atopic subjects: relationship to total serum immunoglobulin E (IgE) concentrations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 699-706.
59. Maurer D., Ebner C., Reiningger B., *et al.* The high affinity IgE receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J. Immunol.* 1995; 154: 6285-6290.
60. Chan SC, Hanifin JM. Differential inhibitor effects on cyclic adenosine monophosphate-phosphodiesterase isoforms in atopic and normal leukocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 1993; 121: 44-51.
61. Ohmen JD, Hanifin JM, Nickoloff BJ, *et al.* Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis: contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J. Immunol.* 1995; 154: 1956-1963.
62. Chan SC, Kim JW, Henderson WR Jr, Hanifin JM. Altered prostaglandin E2 regulation of cytokine production in atopic dermatitis. *J. Immunol.* 1993; 151: 3345-3352.
63. de Vries JE. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10. *Ann. Med.* 1995; 27:537-541.
64. Katamura K, Shintaku N, Yamauchi Y, *et al.* Prostaglandin E2 at priming of naive CD4+ T cells inhibits acquisition of ability to produce IFN-γ and IL-2, but not IL-4 and IL-5. *J. Immunol.* 1999; 155: 4604-4612.
65. Kapp A. Cytokines in Atopic Dermatitis. In: Ruzicka T, Ring J, Przybilla B (eds). Handbook of atopic eczema. Berlin; Springer 1991; 256-262.
66. Pastore S, Fanales-Belasio E, Albanesi C, Chinni LM, Gianetti A, Girolomoni G. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is overproduced by keratinocytes in atopic dermatitis. Implications for sustained dendritic cell activation in the skin. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 3009-3017.
67. Jones S, Sampson H. The role of allergens in atopic dermatitis. In Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. Ed. Leung DYM, Austin: RG Landes, 1996: 41-65.
68. Atherton DJ, Soothill JF, Sewell M, Wells RS, Chilvers CED. A double-blind controlled crossover trial of an antigen avoidance diet in atopic dermatitis. *Lancet* 1978; 1: 401-403.
69. Juto P, Engberg S, Winberg J. Treatment of severe infantile atopic dermatitis with a strict elimination diet. *Clin. Allergy* 1978; 8: 493-500.
70. Hill DJ, Lynch BC. Elemental diet in the management of severe eczema in childhood. *Clin. Allergy* 1982; 12: 313-315.
71. Sampson HA, Scanlon SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J. Pediatr.* 1989; 115: 23-27.
72. Lever R, MacDonald C, Waugh P, Aitchison T. Randomised, controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1998; 9: 13-19.
73. Hoffman DR, Yamamoto FY, Geller B, Haddad Z. Specific IgE antibodies in atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975; 55: 256-267.
74. Tupker PA, de Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, van der Meer JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 1064-1070.
75. Ring J, Darsow U, Gfesser M, Vieluf D. The atopy patch test in of aeroallergens in atopic eczema. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 113: 379-383.
76. Wistokat-Wulffing A, Schmidt P, Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 513-521.
77. Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T. Differences in cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) between patients with atopic dermatitis and bronchial asthma. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 118: 192-196.
78. Sasaki K, Sugiura H, Uehara M. Lymphocyte transformation test for house dust mite in atopic dermatitis: relationship between mite antigens for type I and type IV allergy. *Acta Dermatol. Venereol. (Suppl)* 1992; 176: 49-53.

79. **Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T.** Correlation of house dust mite-specific lymphocyte proliferation with IL-5 production, eosinophilia, and the severity of symptoms in infants with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 84-89.
80. **Takamatsu Y, Hasegawa M, Sato S, Takehara K.** IL-13 production by peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 1998; 196: 377-381.
81. **Tan BB, Weald D, Strickland T, Friedmann PS.** Double-blind controlled trial of effect of house dust mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-18.
82. **Nordvall SL, Johansson S.** IgE antibodies to *Pityrosporum orbiculare* in children with atopic diseases. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 79: 343-348.
83. **Tengvall Linder M, Johansson C, Zargari A, et al.** Detection of *Pityrosporum orbiculare* reactive T cells from skin and blood in atopic dermatitis and characterization of their cytokine profiles. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 1286-1297.
84. **Tengvall Linder M, Johansson C, Bengtsson A, Holm L, Harfast B, Scheynius A.** *Pityrosporum orbiculare*-reactive T-cell lines in atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Scand. J. Immunol.* 1998; 47: 152-158.
85. **Tengvall-Linder M, Johansson C, Scheynius A, Wahlgren C.** Positive atopy patch test reactions to *Pityrosporum orbiculare* in atopic dermatitis patients. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 122-131.
86. **Kolmer HL, Taketomi EA, Hazen KC, Hughs E, Wilson BB, Platts-Mills TAE.** Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 702-707.
87. **Leyden JE, Marpies RR, Kligman AM.** *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1974; 90: 525-530.
88. **Leung D, Harbeck R, Bina P, Hanifin J, Reiser R, Sampson H.** Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis: evidence for a new group of allergens. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 1374-1380.
89. **Ezpechuk Y, Leung D, Middleton M, Bina P, Reiser R, Norris D.** Staphylococcal toxins and protein A differentially induce cytotoxicity and release of tumor necrosis factor-alpha from human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107: 603-609.
90. **Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O.** Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1996; 132: 27-33.
91. **Campbell DE, Kemp AS.** Proliferation and production of interferon-gamma (IFN- γ) and IL-4 in response to *Staphylococcus aureus* and staphylococcal superantigen in childhood atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 107: 392-397.
92. **Tada J, Toi Y, Akiyama H, Arata J, Kato H.** Presence of specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis. *Eur. J. Dermatol.* 1996; 6: 552-554.
93. **Herz U, Bunikowski R, Mielke M, Renz H.** Contribution of bacterial superantigens to atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 118: 240-241.
94. **Akdis M, Simon HU, Weigl L, Kreyden O, Blaser K, Akdis CA.** Skin homing (cutaneous lymphocyte-associated antigen-positive) CD8⁺ T cells respond to perantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J. Immunol.* 1999; 163: 466-475.
95. **Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, Leung DY.** Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 112: 171-176.
96. **Neuber K, Steinrucke K, Ring J.** Staphylococcal enterotoxin B affects in vitro IgE synthesis, interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-5 production in atopic eczema. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 107: 179-82.
97. **Marrack P, Kappler J.** The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990; 248: 705-711.
98. **Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, Picker LJ, Leung DY.** Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 112: 249-253.
99. **Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al.** Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 119-124.
100. **Yoshimura-Mishima M, Akamatsu H, Namura S, Horio T.** Suppressive effect of ultraviolet (UVB and PUVA) radiation on superantigen production by *Staphylococcus aureus*. *J. Dermatol. Sci.* 1999; 19: 31-36.
101. **Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R.** Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br. J. Dermatol.* 1988; 119: 189-198.
102. **Valenta R, Natter S, Seiberler S, et al.** Molecular characterization of an autoallergen, Hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111: 1178-1183.
103. **Seiberler S, Bugajska-Schretter A, Hufnagl P, et al.** Characterization of IgE-reactive autoantigens in atopic dermatitis. 1. Subcellular distribution and tissue-specific expression. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 120: 108-116.
104. **Natter S, Seiberler S, Hufnagl P, et al.** Isolation of cDNA clones coding for IgE autoantigens with serum IgE from atopic dermatitis patients. *FASEB J.* 1998; 12: 1559-1569.
105. **Seiberler S, Natter S, Hufnagl P, Binder BR, Valenta R.** Characterization of IgE-reactive autoantigens in atopic dermatitis. 2. A pilot study on IgE versus IgG subclass responses and seasonal variation of IgE autoreactivity. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999; 120: 117-125.
106. **Matsukura M, Yamada H, Yudate T, Tezuka T, Chihara J.** Corticosteroid-induced apoptosis of eosinophils in atopic dermatitis patients. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1996; 48: 109-122.
107. **Wu CY, Fargeas C, Nakajima T, Delespesse G.** Glucocorticoids suppress the production of interleukin 4 by human lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 1991; 21: 2645-2647.
108. **Clayton MH, Leung DY, Surs W, Szeffler SJ.** Altered glucocorticoid receptor binding in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 421-423.
109. **Dokter WH, Esselink MT, Sierdsema SJ, Halie MR, Vellenga E.** Transcriptional and posttranscriptional regulation of the interleukin-4 and interleukin-3 genes in human T cells. *Blood* 1993; 81: 35-40.
110. **de Rie MA, Meinardi MHM, Bos JD.** Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 1991; 71: 452-454.
111. **Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, et al.** Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338: 137-140.
112. **Berth-Jones J, Graham-Brown R, Marks R, et al.** Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 1997; 136: 76-81.
113. **Bottari V, Frezzolini A, Ruffelli M, Puddu P, Fontana L, De Pita O.** Cyclosporin A (CyA) reduces sCD30 serum levels in atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy* 1999; 54: 507-510.
114. **Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kagi MK.** Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, crossover pilot study. *Dermatology* 1999; 198: 56-60.
115. **Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al.** Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34: 1016-1021.
116. **Zaki I, Emerson R, Allen BR.** Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br. J. Dermatol.* 1996; 135: 21-24.

117. **Campbell DE, Kemp AS.** Cyclosporine restores cytokine imbalance in childhood atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 857-859.
118. **Bieber T.** Topical tacrolimus (FK 506): a new milestone in the management of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 555-557.
119. **Lawrence ID.** Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol. Ther.* 1998; 5: 74-84.
120. **de Paulis A, Cirillo R, Ciccarelli A, de Crescenzo G, Oriente A, Marone G.** Characterization of the anti-inflammatory effect of FK-506 on human mast cells. *J. Immunol.* 1991; 147: 4278-4285.
121. **Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, et al.** Tacrolimus ointment in atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 344: 883.
122. **Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al.** A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 816-821.
123. **Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, et al.** Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:69-76.
124. **Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM.** A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 637-44.
125. **Aoyama H, Tabata N, Tanaka M, Uesugi Y, Tagami H.** Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0.1% FK506 ointment. *Br. J. Dermatol.* 1995; 133: 494-496.
126. **Mollison KW, Fey TA, Gauvin DM, et al.** A macrolactam inhibitor of T helper type 1 and T helper type 2 cytokine biosynthesis for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J. Invest. Dermatol.* 1999; 112: 729-738.
127. **van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos J.** Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 topical treatment of atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 805-809.
128. **Mrowietz U.** Macrolide immunosuppressants. *Eur. J. Dermatol.* 1999; 9: 346-351.
129. **Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al.** A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br. J. Dermatol.* 1999; 141: 264-273.
130. **Woodmansee DP, Simon RA.** A pilot study examining the role of zileuton in atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 548-552.
131. **Carucci JA, Washenik K, Weinstein A, Shupack J, Cohen DE.** The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 785-786.
132. **Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, et al.** Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107: 51-56.
133. **Garrone P, Djossou O, Galizzi J-P, Banchereau J.** A recombinant extracellular domain of the human interleukin 4 receptor inhibits the biological effects of interleukin 4 on T and B lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 1991; 21: 1365-1368.
134. **Nasert S, Millner M, Enssle KH, Wahn U, Renz H.** Differential modulation of T cell functions by soluble IL-4R (sIL-4R) in two cases of severe atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1996; 7: 91-94.
135. **Sperhake K, Nauber K, Enssle K, Ring J.** Effects of recombinant human soluble interleukin-4 receptor on interleukin-4/staphylococcal enterotoxin B-stimulated peripheral mononuclear cells from patients with atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 1998; 139: 784-790.
136. **Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, Tofte SJ, Cooper KD.** Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 799-804.
137. **Schneider LC, Baz Z, Zarccone C, Zurakowski D.** Long-term therapy with recombinant interferon-gamma (rIFN-gamma) for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 263-268.
138. **Noh GW, Lee KY.** Blood eosinophils and serum IgE as predictors for prognosis of interferon-gamma therapy in atopic dermatitis. *Allergy* 1998; 53: 1202-1207.

Dessensibilização ao meloxicam como terapêutica em reacções a múltiplos AINES

JOSEFINA RODRIGUES CERNADAS*, JOÃO A FONSECA**, ANDRÉ MOREIRA**, MARIANELA VAZ***

RESUMO

Proposta terapêutica de dessensibilização a Anti-Inflamatórios não esteróides (AINES) com Meloxicam a propósito de uma doente com múltiplas reacções anafilactóides a AINES incluindo paracetamol e nimesulide

Palavras chave: Anti-Inflamatórios não esteróides, dessensibilização, idiossincrasia, meloxicam, mesalazine, nimesulide, paracetamol

ABSTRACT

A rapid desensitisation protocol with meloxicam in NSAID intolerance in patient with anaphylactoid reactions to acetomiphen and nimesulide.

Keywords: desensitization, idiosyncrasy, meloxicam, mesalazine, nimesulide, NSAID, paracetamol.

INTRODUÇÃO

Com frequência, em consultas de alergia a fármacos o Imunoalergologista é confrontado com doentes intolerantes a AINES, particularmente em doentes com asma e urticária crónica, que necessitam de terapêutica anti-inflamatória não esteróide. Estes doentes devem ser orientados de modo a que as reacções de idiossincrasia a AINES não impeçam o tratamento mais eficaz das patologias concomitantes. A necessidade de identificar um fármaco alternativo seguro e eficaz põe problemas complexos na prática clínica. Assim estão indicados ou a prescrição de AINES comprovadamente seguros após provocação oral¹ ou na sua ausência o início de protocolos de dessensibilização ao fármaco mais indicado na patologia em causa.² Na escolha entre estas alternativas terapêuticas, são de ponderar, entre outros factores, a morosidade dos procedimentos, a necessidade de internamento hospitalar para a maioria dos fármacos e muitas vezes, como nas

situações de reacções múltiplas a fármacos, a impossibilidade em encontrar um fármaco.

CASO CLÍNICO

Mulher de 50 anos enviada à consulta de alergia a fármacos por reacção anafiláctica após 1gr de Pro-dafalgan® (propacetamol) endovenoso, o pró-fármaco do paracetamol.

Seguida conjuntamente por Medicina Interna e Cirurgia Geral, a doente referia perda de peso, diarreias e hematoquécia há alguns meses, tendo sido feito o diagnóstico de pólipos intestinais que foi ressecado. O exame histológico da peça mostrou tratar-se de um adenoma tubuloviloso com displasia moderada tendo iniciado terapêutica com salazopirina e diflunisal. Três semanas após início deste tratamento é internada por apresentar exantema urticariforme difuso com atingimento preferencial da face, pescoço e membros e edema subcutâneo marcado. Estas manifestações foram de difícil resolução mesmo após suspensão daquela terapêutica. Durante o internamento em virtude de um episódio febril mal esclarecido fez choque anafilático poucos minutos após 1 gr endovenoso de propacetamol.

Após alta hospitalar foi medicada com mesalazina (5-ASA), tendo-se reiniciado manifestações cutâneas semelhantes às descritas ainda mais generalizadas, pelo que suspendeu o tratamento. Teve resolução das queixas intestinais que não se repetiram. Foi nesta altura enviada à nossa consulta para estudo da reacção à formulação endovenosa do paracetamol e indicação de alternativa terapêutica.

Baseado na história clínica foi feito diagnóstico de alta probabilidade de reacção adversa/idiossincrásica a AINES. Iniciado o estudo, efectuamos testes cutâneos por picada a alérgenos inalantes comuns, tendo estes sido negativos e foi normal o estudo analítico global então pedido.

Procuramos então um fármaco antipirético e anti-inflamatório alternativo ao paracetamol. Realizamos prova de provocação oral com nimesulide. Após duas tomas de placebo com 60 minutos de intervalo, iniciou nimesulide com dose de 6,25 mg duplicando esta com intervalo de 1 hora. Minutos depois da segunda administração (dose

* Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia.

** Interno Complementar de Imunoalergologia

*** Chefe de Serviço de Imunoalergologia

Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto, Portugal

cumulativa 18,75 mg) a doente refere tonturas, náuseas, prurido intenso, mal estar geral, observando-se ao exame físico palidez, taquicardia e vômitos. O tratamento anti-anafilático foi rapidamente eficaz. Após este episódio, mesmo com a evicção de AINES, persistiu um exantema pruriginoso disperso apenas parcialmente controlado com Loratadina 10 mg/dia.

Em alternativa o meloxicam foi testado por provocação oral (tabela 1), tendo sido atingida a dose total de 15 mg sem qualquer reacção imediata. Cerca de 6 horas depois

Tabela I - Provocação Oral com Meloxicam

Tempo (min)	*Doses (mg)	Cumulativo (mg)
30	1.875 1.8	75
60	1.876 3.	75
90	3.75	7.5
120	7.5	15

* Início com duas doses de placebo com intervalo de 60', seguidas por doses progressivas de meloxicam

da última toma a doente queixou-se de prurido ligeiro mas persistente nas coxas, sem outros sinais ou sintomas. Dada a necessidade de utilização de AINES por flebite entretanto surgida na coxa direita, decidimos proceder a um protocolo de dessensibilização com meloxicam (tabela II). A doente não teve qualquer reacção adversa, nos primeiros dias nem durante os mais de 6 meses em que

Tabela II - Protocolo de Dessensibilização

Tempo	Dose diária (mg)
Primeira semana	3.75
Segunda-terceira semanas	7.5
Quarta-oitava semanas	15.0
Manutenção	7.5

* Início com duas doses de placebo com intervalo de 60', seguidas por doses progressivas de meloxicam

tomou uma diariamente 7,5 mg de meloxicam. Sempre que foi necessário fez períodos de tratamento com 15 mg sem reacções. Dado não necessitar, durante várias semanas, de terapêutica anti-inflamatória, a doente parou a dose de manutenção inicialmente prescrita.

COMENTÁRIO

Nesta doente, os mecanismos etiopatogénicos que têm sido propostos para as reacções de intolerância/idiossin-

crasia a AINES,^{3,4} não explicam a magnitude das reacções cutâneas e sistémicas aos diferentes AINES.

A actuação do Imunoalergologista perante doentes com intolerância a AINES é um problema crescente para o qual os dados disponíveis na literatura não fornecem ainda soluções consensuais. O Meloxicam pode ser uma alternativa segura em doentes sensíveis a AINES,^{5,6} no entanto, os autores não têm conhecimento de outros casos publicados de dessensibilização a AINES com este fármaco. O meloxicam apresenta um interessante rácio de inibição das isoenzimas ciclooxigenase 1 e 2, uma boa potência anti-inflamatória e um bom perfil de segurança (nomeadamente gastro-intestinal). Estas características são bons argumentos para a sua utilização para dessensibilizações a longo prazo. Os protocolos que propomos quer para a prova de provocação oral⁷ quer para a dessensibilização (entendida em sentido lato⁸) são simples e rápidos, tendo permitido no caso apresentado solucionar uma situação clínica complexa.

BIBLIOGRAFIA:

1. **Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carrillo T.** Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: clinical and cross-reactivity studies. *Annal Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(3): 293-297
2. **Stevenson DD.** Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:529-552
3. **Stevenson DD, Simon RA.** Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy Principles and Practice*. 5ª ed. Mosby-Year Book, Inc. St. Louis.,1998; 1129-1231
4. **Nizankowska E, Bochenek G, Szczeklik A.** Asthme Bronquique et Médicaments Anti-Inflammatoires non stéroïdiens. 1999 Fev 11 : (23 ecrans). Disponível em: URL: <http://www.allergonet.com/Articles/AINS.html>
5. **Kosnik M, Musik E, Matjaz F, Suskovik S.** Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients *Allergy* 1998; 53:1231-3
6. **Quarantino D, Romano A, Papa G, Difonso M, Viola M, Perrone MR, Venuti A.** Tolerability of meloxicam by patients with histories of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Allergy* 1999; 54(suppl 52):17-18
7. **JA Fonseca, J. Rodrigues, M Vaz.** "Oral Provocation Tests with Meloxicam in multiple Non-Steroid Anti-Inflammatory drugs sensitive patients", Comunicação no International Symposium Aspirin Intolerance and Related Syndromes: a Multidisciplinary Approach, Roma, 1999
8. **Stevenson DD, Simon RA.** Sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy Principles and Practice*. 5ª ed. Mosby-Year Book, Inc. St. Louis.,1998; 1128

Alergia ao veneno de Himenópteros

MARIA ELISA PEDRO*

INTRODUÇÃO

Muitas espécies de insectos podem provocar reacções alérgicas, geralmente reacções locais, no entanto, uma picada de abelha ou vespa pode ser fatal.

A primeira descrição de uma reacção alérgica fatal provocada pela picada de uma vespa está descrita nos hieroglifos do túmulo do faraó Menes do Egipto no ano 2641 AC. Há também referência a uma picada fatal de vespa no Talmud da Babilónia no 2º século AC.

No entanto a primeira referência médica ao uso de veneno de insecto para diagnóstico e tratamento é de Braun em 1925¹ e é em 1930 que Benson e Semenov² ensaiam pela primeira vez a imunoterapia específica com extracto de corpo total de abelha num apicultor. Nos anos 50 Mary Loveless³ descreve a eficácia da utilização de extractos de veneno de vespa no diagnóstico e terapêutica. Infelizmente os seus estudos foram ignorados pelos seus pares e a imunoterapia com extractos de corpo total foi utilizada durante várias décadas.

Só no final dos anos 70 dois estudos controlados, realizados respectivamente por Hunt em 1978⁴ e Müller em 1979,⁵ demonstraram claramente a eficácia superior da imunoterapia com extractos de veneno, comparada com extractos de corpo total.

Os numerosos estudos que surgiram desde então, demonstrando a eficácia da dessensibilização com venenos, justificaram que em 1993 a Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) publicasse as

primeiras recomendações para a imunoterapia com veneno de himenópteros.⁶ Em 1998 a organização Mundial de Saúde em colaboração com as Academias Americana e Europeia de Alergologia e Imunologia publicam um artigo de opinião sobre vacinas, onde reafirmam a eficácia clínica desta terapêutica.

ENTOMOLOGIA

As abelhas e as vespas pertencem à ordem dos himenópteros e abundam em toda a Europa nomeadamente no nosso país (quadro1).

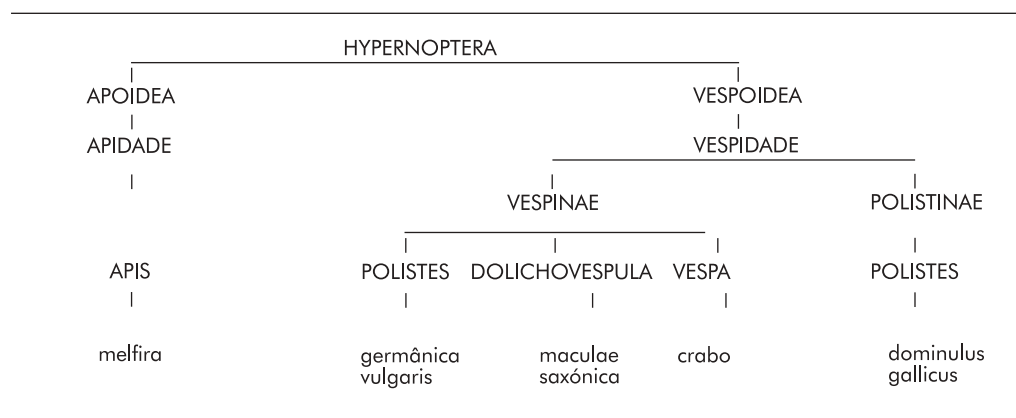
COMPOSIÇÃO DOS VENENOS

O veneno de Abelha é constituído pelos seguintes alergénios: fosfolipase A2, hialuronidase, melitina, fosfatase ácida, apamina e péptido 401. O veneno de vespa contem os alergénios: fosfolipase A1, hialuronidase, fosfatase ácida, antigénio 5 (neurotoxina) e quinina.⁷

OBTENÇÃO DOS VENENOS

O modo como se obtêm os venenos difere, enquanto que nas abelhas o veneno é colhido através de estimulação eléctrica ficando o insecto vivo e capaz de picar mais vezes, nas vespas o saco de veneno é extraído após a congelação do insecto. Na natureza passa-se o contrário, uma vespa pode picar múltiplas vezes, enquanto que uma abelha morre após a picada.

Quadro I - Entomologia



EPIDEMIOLOGIA

Embora não existam dados epidemiológicos referentes ao nosso país, na Europa a prevalência de indivíduos alérgicos ao veneno de himenópteros é cerca de 20%, sendo na população adulta a prevalência de reacções locais exuberantes cerca de 2 a 19% e de reacções generalizadas graves de cerca de 0.8 a 5%.^{8,9,10} Nos apicultores a percentagem de reacções generalizadas é mais elevada, entre 15 a 43%.⁸ Nas crianças as reacções generalizadas graves são raras, nos adultos a existência de patologia cardiovascular ou respiratória pode ser responsável pelo aumento da prevalência de casos fatais.

A incidência de casos fatais na Europa varia de 0.1 a 0.5 por milhão de habitantes por ano, resultando em cerca de 100 mortes / ano.¹¹ Extrapolando para o nosso país, poderão ocorrer entre 1 a 5 casos fatais por ano.

O risco de reacção, está dependente da gravidade da reacção anterior: Após uma reacção local exuberante menos de 5% dos doentes desenvolvem reacções sistémicas com picadas subsequentes; depois de uma reacção sistémica ligeira só 15 a 30% dos doentes têm reacções sistémicas graves; enquanto que depois de uma reacção sistémica grave mais de 50% dos doentes tem outra reacção sistémica grave quando repicados.⁶

Não há relação entre a gravidade da reacção à picada, os níveis séricos de IgE específica ou IgG4 específica, o grau de sensibilidade dos testes cutâneos e a existência de história pessoal de atopia. Actualmente só a história clínica permite calcular a gravidade da sensibilização do doente.

CLASSIFICAÇÃO DAS REACÇÕES À PICADA

1- Reacções locais:

Dor, eritema e edema no local da picada, durante 1 a 2 horas, que apenas requer tratamento local com gelo e analgésicos.

2- Reacções locais exuberantes:

Reacções locais com edema > 10 cm de diâmetro e com duração superior a 48 horas (por vezes 1 semana). Nos casos mais graves podem ser acompanhadas por fadiga e náuseas. Tratam-se com anti-histamínicos orais e ácido acetilsalicílico. Se as reacções são extensas e incómodas para o doente estão indicados corticosteróides orais (prednisona 40 mg/dia durante 2 a 3 dias).

Estes doentes não tem indicação para imunoterapia específica e não necessitam de realizar testes cutâneos.

3- Reacções sistémicas:

As reacções sistémicas ocorrem em qualquer idade mas são mais frequentes no grupo etário dos 20 anos, com uma relação sexo feminino/masculino de 2:1. Só cerca de 1/3 dos indivíduos que tiveram reacções sistémicas à picada de himenóptero têm história pessoal de atopia.

As reacções sistémicas classificam-se em:

A- Ligeiras: prurido generalizado, urticária, eritema e angioedema.

B- Moderadas: sintomas respiratórios (tosse, pieira), digestivos (náuseas, vómitos, diarreia, dores abdominais) e mal estar geral.

C- Graves: sintomas cardio-respiratórios (edema da glote, broncospasma grave, hipotensão, cianose, choque).

Na maior parte dos doentes os sintomas ocorrem 15 a 20 minutos depois da picada, embora ocasionalmente possam ocorrer reacções tardias às 72 horas.

4- Reacções tóxicas:

As reacções tóxicas resultam de picadas múltiplas e simultâneas, clinicamente são semelhantes às reacções alérgicas e é muitas vezes difícil distingui-las.

5- Reacções raras:

São geralmente reacções vasculares ou neurológicas, incluem vasculite, S. Guillain-Barré, encefalite, doença do soro ou glomerulonefrite. Podem surgir vários dias a uma semana após a picada ou são progressivas durante longo período de tempo. Desconhece-se o mecanismo das manifestações neurológicas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na história clínica, na identificação do insecto em causa, o que por vezes é difícil. É importante saber que a abelha deixa o ferrão preso à pele depois da picada, o que não acontece com as vespas.

Os testes cutâneos são o exame complementar mais sensível para confirmação da alergia. Os testes cutâneos em picada com a concentração de 1µg/ml permitem detectar os doentes com sensibilidade extrema. Os testes cutâneos intradérmicos realizam-se com concentrações de 0.01 a 1mg/ml, com leitura imediata aos 15 minutos.

Utilizam-se extractos de veneno puro de vespa e abelha e nalguns casos polistes.

Os testes mais específicos são os testes in vitro para determinação das IgE específicas, no entanto têm menos sensibilidade e podem ser negativos em 15% dos casos.

Os anticorpos IgG específicos, especialmente IgG4, aumentam transitoriamente algumas semanas após uma picada e baixam 3 a 6 meses depois.

Picadas repetidas podem manter os níveis de IgG elevados, proporcionalmente ao número de picadas por ano, como acontece nos apicultores.

Estes anticorpos não significam protecção para futuras picadas e portanto não são importantes para seleccionar os doentes para imunoterapia.

As provas de provocação, mediante a picada do insecto vivo, não são utilizadas por rotina, devido a problemas éticos, podem provocar reacções sistémicas graves e além disso, têm falsos negativos (cerca de 20%).

Quando o diagnóstico é positivo para ambos os venenos (abelha e vespa), deve optar-se por fazer imunoterapia com os dois venenos.

TERAPÊUTICA DAS REACÇÕES À PICADA

1 - Nas reacções sistémicas graves o fármaco de primeira linha é a ADRENALINA (1:1000 = 1 mg/ml) SC. ou IM.

No adulto a dose é de 0.3 a 0.5 mg (0.3 a 0.5 ml), se necessário repetir a mesma dose cada 5-10 minutos. Nas crianças a dose é de 0.01 mg/kg, por via SC. ou IM., com o máximo de 0.3 mg por dose.

Os efeitos secundários mais frequentes desta terapêutica são: náuseas, tremores, taquicárdia e cefaleias.

Nos casos refractários iniciar:

Adrenalina (1:10 000 = 0.1 mg/ml) 0.5 ml EV. em bolus, se necessário repetir a mesma dose cada 2-5 minutos.

Ponderar a necessidade de infusão contínua EV. (0.1 µg/kg/min) - diluir 2 mg em 50 ml de soro fisiológico (µg/ml), iniciar com 1.5 ml/h (1 µg/min) e aumentar se necessário até 6 ml/h (4 µg/min).

- 2- Oxigénio por máscara facial com FiO₂ 100%.
- 3- Acesso venoso para administração de Lactato de Ringer 500 ml ou soro fisiológico EV.
- 4- Se houver broncospasma:
Nebulização com Salbutamol solução respiratória 1ml / 2.5 ml de soro fisiológico.
Aminofilina 240 mg/100ml soro fisiológico EV. em 30 minutos e depois manutenção com 480 mg/50 ml de soro fisiológico EV. a 0.2 - 0.9 mg/kg/h.
- 5- Anti-histamínico EV. (Clemastina).
- 6- Metilprednisolona 125 mg EV. Os corticosteróides sistémicos não têm indicação na fase aguda, já que o seu pico de acção só se verifica entre as 4 e 6 horas, contudo devem ser administrados para prevenir a fase tardia das reacções alérgicas.
- 7- Ranitidina 50 mg EV.
- 8- Monitorização de P.A. e pulso.
- 9- Gasimetria arterial (se possível)
- 10- Nos casos de hipotensão em doentes medicados com Beta-bloqueantes:
Glucagon 0.1 mg/kg SC., IM., EV.

Os doentes com risco de reacção à picada de himenóptero devem ser portadores de um estojo de emergência, já que as reacções graves têm início imediatamente após a picada e muitos doentes não chegam aos serviços de urgência atempadamente.

Em Portugal existe disponível um estojo de urgência com um dispositivo contendo uma caneta-seringa para

auto-injecção designado por Anapen Adulto” com uma dose única de 0,3 mg de adrenalina e Anapen Júnior® com 0,15 mg de adrenalina.

IMUNOTERAPIA COM VENENO

A imunoterapia com veneno purificado é um tratamento eficaz para a maioria dos doentes alérgicos ao veneno de himenópteros. As indicações para imunoterapia (IT) estão resumidas no quadro 2 e dependem da gravidade da reacção inicial e da idade do doente.

Quadro 2 - Indicações para imunoterapia com venenos

Tipo de reacção	TC/IgE específica	IT
Sistema grave	Positivo	Sim
	Negativo	Não
Ligeira/Moderada	Positivo	Não/Sim*
	Megativo	Não
Local exuberante	Positivo	Não
	Negativo	Não

* Só nos indivíduos adultos muito expostos e com reacções repetidas, as crianças não têm indicação.

TC — Testes cutâneos.

Existem vários protocolos de dessensibilização, actualmente preferem-se os protocolos rápidos (Rush) com a duração de 4 dias e mais recentemente os ultra-rápidos (Ultra-rush) que demoram apenas 3.5 horas. Estes protocolos são realizados nas Unidades de Imunoalergologia e com internamento hospitalar, são seguros, têm boa tolerância e permitem uma protecção mais rápida do que os esquemas convencionais. Uma vez atingida a dose de manutenção de 100 µg de veneno, que corresponde aproximadamente à picada de dois insectos, esta é repetida cada 4 semanas durante o primeiro ano de tratamento e depois cada 6 semanas nos anos seguintes, durante 3 a 5 anos, conforme os casos.

Este tipo de tratamento é eficaz em 91 a 100% dos casos alérgicos à picada de vespa^{12,13} e 77 - 80 % dos casos alérgicos às abelhas.^{13,14} Os restantes casos manifestam apenas reacções de reduzida gravidade.

MECANISMOS

Os mecanismos de acção da imunoterapia com venenos não são completamente claros, mas sabe-se que a IgE aumenta nos primeiros meses de tratamento e depois diminui lentamente, podendo ser negativas vários anos depois da imunoterapia.

A reactividade cutânea também diminui ao longo do tratamento.

A IgG4 aumenta rapidamente no início do tratamento e mantém-se elevada ao longo do tratamento.

Recentemente têm surgido trabalhos demonstrando que a imunoterapia com venenos

provoca uma mudança TH2Æ TH1 (IL4 Æ IFN, IL2) sugerindo um efeito directo nas células T.¹⁵

Como é que estas alterações se relacionam com a dessensibilização clínica, não é claro, mas a longo prazo poderá resultar numa mudança isotípica IgE - IgG4.

CONCLUSÃO

A alergia à picada de himenóptero pode ser fatal, mas uma vez diagnosticada pode ser prevenida e tratada, devendo estes doentes ser referenciados aos Serviços de Imunoalergologia existentes no país. É importante que existam protocolos de actuação terapêutica das reacções alérgicas, nos Serviços de urgência, quer nos Hospitais quer nos Centros de Saúde, para que estas situações sejam rapidamente diagnosticadas e tratadas.

BIBLIOGRAFIA

1. **Braun LIB.** Notes on desensitization of a patient hypersensitive to bee stings. *S Afr Med Rec* 1925;23:408.
2. **Benson RL, Semenov H.** Allergy in its relation to bee sting. *J Allergy* 1930;1:105-16.
3. **Loveless MH, Fackler WR.** Wasp venom allergy and immunity. *Ann Allergy* 1956;14:347-66.
4. **Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio Fj, Lichtenstein LM.** A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N Engl J Med* 1978;299:157-61.
5. **Müller U, Thurnheer U, Patrzzi R, Spiess J, Hoigné R.** Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. *Allergy* 1979;34:369-78.
6. **Müller U, Mosbech H.** Position paper: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. *Allergy* 1993 (suppl.);48:37-46.
7. **King TP, Hoffman D, Lowenstein H,** et al: Allergen nomenclature. *Allergy* 1995; 50:765-74.
8. **Müller UR.** Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. *Stuttgart: Gustav Fischer Verlag* 1990.
9. **Charpin D, Vervolet D, Haddi E.** Prevalence of allergy to hymeniptera stings. *Allergy Proc* 1990;11:29-32.
10. **Golden DBK, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM.** Prevalence of hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:124.
11. **Mosbech H.** Death caused by wasp and bee stings. *Allergy* 1983;38:195-200.
12. **Mosbech H, Malling HJ, Biering I.** Immunotherapy with yellow jacket venom. *Allergy* 1986;41.95-103.
13. **Müller U, Helbling A, Berchtold E.** Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529-35.
14. **Gillman SA, Cummins LH, Kozak PP, Hoffman DR.** Venom immunotherapy: comparison of "rush" vs "conventional" schedules. *Ann Allergy* 1980;45:351-4.
15. **Mchugh SM, Deighton J, Stewart AG, Lachmann PJ, Ewan PW.** Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH2 to a TH1 dominant pattern: Comparison of rush and convencional immunotherapy. *Cin Exp Allergy* 1995;25:828-38.

* Assitente Hospitalar graduada de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria