

# Reactividade cutânea inespecífica em estudos populacionais\*

MÁRIO MORAIS DE ALMEIDA<sup>1</sup>, ÂNGELA GASPAR<sup>2</sup>, ANA ROMEIRA<sup>2</sup>, GRAÇA SAMPAIO<sup>2</sup>, CÉU TEIXEIRA<sup>3</sup>, RITA CÂMARA<sup>4</sup>, ANA MARQUES<sup>5</sup>, DULCE LOPES<sup>6</sup>, KIM MUI IEONG<sup>7</sup>, ISABEL ANDRADE<sup>7</sup>, NUNO ANDRADE<sup>7</sup>, CRISTINA SANTA MARTA<sup>1</sup>, GRAÇA PIRES<sup>1</sup>, JORGE ROMEIRA<sup>8</sup>, NUNO NEUPARTH<sup>1</sup>, FERNANDO DRUMMOND BORGES<sup>9</sup>, JORGE HUMBERTO<sup>10</sup>, JOSÉ ROSADO PINTO<sup>11</sup>

## RESUMO

Os testes cutâneos por *prick* constituem o método diagnóstico de eleição no estudo da sensibilização alérgica, sendo no entanto influenciados por diversos factores. Não se encontram disponíveis dados sobre a quantificação da reactividade cutânea inespecífica em estudos populacionais pediátricos, incluindo amostras de raças diversas.

**Objectivo:** Avaliar e correlacionar a reactividade cutânea à histamina em crianças de diferentes raças, bem como a possível influência de factores como o sexo e a atopia.

**Material e Métodos:** Englobado no Estudo Português de Doenças Alérgicas na Criança (*PAC Study*), foram estudadas 1710 crianças em idade escolar (6 a 12 anos), 244 de raça Negra na República de Cabo Verde, 756 Caucásicas na Ilha da Madeira e 710 de raça Chinesa em Macau. A todas as crianças foram efectuados testes cutâneos por *prick* com aeroalergenos, utilizando como referência positiva um extracto de histamina a 10mg/ml (Merck Allergopharma). Foi efectuada análise comparativa do diâmetro médio da pápula induzida pela histamina.

**Resultados:** Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas nos diâmetros médios das pápulas induzidas pela histamina nas várias populações estudadas ( $p < 0.0001$ ), correspondendo a um valor médio ( $\pm DP$ ) de: Macau - 3.58 ( $\pm 1.01$ ) mm; Cabo Verde - 3.91 ( $\pm 1.08$ ) mm; Madeira - 6.36 ( $\pm 1.43$ ) mm. As crianças atópicas apresentaram uma maior reactividade cutânea à histamina, com significado estatístico ( $p < 0.008$ ). Comparando a reactividade cutânea entre as crianças atópicas das várias populações, verificou-se que as diferenças encontradas mantinham-se significativas ( $p < 0.006$ ). A reactividade cutânea por sexos não revelou diferenças, em todas as populações ( $p > 0.14$ ).

**Conclusões:** Demonstrou-se que a reactividade cutânea inespecífica é influenciada pela atopia e por factores raciais, independentemente da sensibilização alérgica. A reactividade cutânea é independente da variável sexo, sendo superior nas crianças atópicas e na população Caucásica.

**Palavras-Chave:** Reactividade cutânea inespecífica, Testes cutâneos por *prick*, Epidemiologia, Raça, Atopia, Sexo.

## ABSTRACT

### NONSPECIFIC SKIN REACTIVITY IN EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

*The skin prick tests represent in allergy practice the major diagnostic tool of allergenic sensitisation, although they are influenced by various factors. There are no studies concerning the quantification of skin test reactivity to histamine in paediatric populations including different races.*

**Purpose:** The aim of this work was to determine and to correlate the cutaneous reactivity to histamine in children with different races, as well as the possible influence of atopy and gender.

**Material and Methods:** Included in an epidemiological study of childhood allergic diseases in Portuguese speaking regions (*PAC Study*), we studied 1710 school-children (aged 6 to 12 years), 244 of ethnic Black in Cape

<sup>1</sup> Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

<sup>2</sup> Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

<sup>3</sup> Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia da República de Cabo Verde

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Centro Hospitalar do Funchal

<sup>5</sup> Consultora de Pediatria do Centro Hospitalar do Funchal

<sup>6</sup> Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Hospital Dr Baptista de Sousa, República de Cabo Verde

<sup>7</sup> Assistente Hospitalar de Pediatria do Centro Hospitalar Conde São Januário, Macau, China

<sup>8</sup> Consultor de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Funchal

<sup>9</sup> Director da Unidade de Imunoalergologia do Centro Hospitalar do Funchal

<sup>10</sup> Director do Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar Conde São Januário, Macau, China

<sup>11</sup> Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

\* A este trabalho foi atribuído o 1.º Prémio SPAIC / UCB 2000.

*Verde Republic, 756 Caucasians in Madeira Island and 710 of ethnic Chinese in Macau. All the children performed skin prick tests with aeroallergens, with histamine extract in 10mg/ml concentration as positive reference (Merck Allergopharma). A comparative analysis of the mean wheal diameter induced by histamine was done.*

*Results: We found statistically significant differences between the mean diameters of induced wheal reactions to histamine in the studied samples ( $p < 0.0001$ ), with a mean value ( $\pm SD$ ) of: Macau - 3.58 ( $\pm 1.01$ ) mm; Cape Verde - 3.91 ( $\pm 1.08$ ) mm; Madeira - 6.36 ( $\pm 1.43$ ) mm. The atopic children have significantly higher cutaneous reactivity to histamine ( $p < 0.008$ ). The differences found among the studied populations remained significant between the atopic children ( $p < 0.006$ ). No sex difference was found ( $p > 0.14$ ).*

*Conclusions: The cutaneous reactivity to histamine is influenced by atopy and racial factors, independently of allergenic sensitisation. The skin test reactivity is independent of sex and is higher in atopic children and in Caucasian populations.*

*Key-Words: Nonspecific skin reactivity, Skin prick tests, Epidemiology, Race, Atopy, Gender.*

## INTRODUÇÃO

A utilização dos testes cutâneos por *prick* ou picada, como método de diagnóstico *in vivo*, assume-se desde os primórdios da prática imunoalergológica como o meio mais simples para a identificação, se existente, do alergeno sensibilizante. A introdução do alergeno nas camadas superficiais da pele leva ao aparecimento de uma reacção imediata, dependente da desgranulação dos mastócitos<sup>1</sup> e envolvendo também factores neurogénicos,<sup>2</sup> com libertação de histamina e outros mediadores originando uma resposta de pápula e eritema (máxima aos 15 minutos, com desaparecimento aos 30 minutos). Numa pequena percentagem de indivíduos pode também ocorrer uma resposta tardia (6 a 24 horas após), correspondendo a uma infiltração celular por células mononucleadas e também por eosinófilos, basófilos e neutrófilos;<sup>3</sup> esta reacção não tem, na maioria dos casos, expressão macroscópica.

Embora tenha sido Charles Blackley,<sup>4</sup> em 1865, o primeiro autor a descrever a utilização dos testes cutâneos por arranhadura (*scratch*) no diagnóstico das sensibilizações a pólenes, foi de facto Lewis<sup>5</sup> que em 1924 introduziu os testes cutâneos por *prick*. Na prática clínica, o método manteve-se pouco divulgado até há cerca de 20 anos, quando os trabalhos publicados por Pepys,<sup>6</sup> versando a modificação da técnica, melhorando a sua fiabilidade e reproductibilidade, vieram dar um impulso fundamental elevando os testes cutâneos por *prick* à qualidade de *gold standard*, primeiro passo no estudo das sensibilizações alérgicas quer em crianças quer em adultos.<sup>3,7,8</sup>

A facilidade de execução, rapidez de obtenção de resultados, segurança e baixo custo dos testes cutâneos por *prick*, contrasta com a execução dos testes intradérmicos, mais invasivos, menos específicos e com um risco de ocorrência de reacções adversas graves em até 2% dos casos, o que deverá contra-indicar a sua utilização por rotina.<sup>3,8</sup>

A identificação do alergeno suspeito, poderá obviamente ser também efectuada por métodos *in vitro*, que permitem determinar as concentrações de IgE específica para o alergeno em causa.<sup>3</sup> No entanto, devido à sua menor sensibilidade e ao seu custo, a sua utilização deverá ser reservada para os casos de limitação à execução dos testes cutâneos ou para a tentativa de esclarecimento de casos discordantes ou duvidosos.

Os testes cutâneos por *prick* são, no entanto, influenciados por diversos factores, que podem determinar os resultados e condicionar a precisão dos mesmos. Os factores que podem interferir com a qualidade do método podem agrupar-se, segundo Dreborg,<sup>9</sup> em três tipos: factores técnicos, factores biológicos e factores externos não alérgicos. A influência dos factores biológicos, não controláveis pelo utilizador, tais como idade e sexo do indivíduo e existência de sensibilização alérgica, tem sido largamente estudada por vários autores.<sup>10-21</sup> A raça poderá ser um outro factor determinante, não existindo no entanto disponíveis dados sobre a quantificação da reactividade cutânea inespecífica em estudos populacionais significativos incluindo amostras de raças diversas.

Foram objectivos deste estudo avaliar e correlacionar a reactividade cutânea inespecífica em crianças de diferentes raças, bem como a possível influência de factores como o sexo e a atopia, através da realização de testes cutâneos por *prick* com histamina numa concentração de 10mg/ml.

## MATERIAL E MÉTODOS

### População

Englobado no **Estudo Português de Doenças Alérgicas na Criança (PAC Study)**<sup>22</sup> cujos aspectos gerais se sintetizam no anexo, foram estudadas 1710 crianças em idade escolar, com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos, residentes em regiões de língua portuguesa pertencentes a três continentes: na Ilha da Madeira (Portugal, Europa), na República de Cabo Verde (África) e em Macau (China, Ásia), região asiática sob administração portuguesa desde 1557 até Dezembro de 1999.

Na Ilha da Madeira foi incluída uma amostra de 756 crianças, todas de raça Caucásica, de um total de 18.000 neste grupo etário. Na República de Cabo Verde foram seleccionadas 244 crianças de raça Negra, de um total de 10.300 neste grupo etário. Em Macau foram estudadas 710 crianças, todas de raça Chinesa, de um total de 35.000 neste grupo etário.

Todas as crianças efectuaram testes cutâneos por *prick*. Em todos os casos foi obtido o consentimento dos pais ou responsáveis para a participação das crianças no estudo.

### Metodologia dos testes cutâneos

Os testes cutâneos por *prick* foram efectuados por uma equipa médica treinada na realização dos mesmos, respeitando os períodos de evicção habitualmente recomendados para os medicamentos relevantes<sup>3</sup> e utilizando sempre a mesma metodologia.

Foram realizados na face anterior dos antebraços, respeitando uma distância mínima de 3cm em relação às articulações do punho e do cotovelo. Os extractos foram colocados a uma distância mínima de 2cm entre cada extracto alergénico e 3cm para a referência positiva, sem contaminação das gotas de cada alergeno e limpeza do excesso após a aplicação da lanceta.<sup>23,24</sup>

Como referência positiva foi utilizado o extracto de cloridrato de histamina na concentração de 10mg/ml (Merck Allergopharma),<sup>25,26</sup> obtendo-se 100% de resultados positivos (diâmetro médio da pápula variando de 2 a 19.5mm). Como referência negativa foi utilizada uma solução de fenol a 0.5%, não se tendo obtido em nenhum caso pápulas mensuráveis.

Foram utilizados extractos alergénicos standardizados para aeroalergenos comuns: ácaros do pó doméstico (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*), ácaros de armazenamento (*Thyrophagus putrescentiae*, *Acarus siro* e *Lepidoglyphus destructor*), cão, gato, mistura de fungos, mistura de pólenes de gramíneas e árvores (Merck Allergopharma) e baratas (*Blatella germanica*, *Periplaneta americana* e *Blatta orientalis*, CBF Leti).

Os testes cutâneos foram efectuados com lancetas metálicas do tipo Morrow-Brown de aplicação perpendicular na pele com 1mm de penetração (Prick Lancetter - Dome Hollister Stier),<sup>27</sup> com utilização de uma lanceta para cada extracto, obviando a ocorrência do fenómeno de arrastamento do alergeno (*carryover*).<sup>9</sup>

A leitura dos resultados foi efectuada aos 15 minutos, avaliando-se apenas a área das pápulas, não considerando a área de eritema, tal como proposto por outros autores.<sup>9</sup> A transcrição dos resultados foi efectuada por delimitação com marcador fino para adesivo poroso e colagem em papel para arquivo permanente.

Definiu-se **atopia** pela existência de pelo menos um teste cutâneo positivo para aeroalergenos comuns (diâmetro médio da pápula  $\geq 3$ mm).<sup>6,8,9</sup>

### Análise estatística

Foi efectuada análise comparativa do diâmetro médio da pápula induzida pela histamina pelo **teste t de Student**, para amostras não emparelhadas, significativo se  $p < 0.05$ .

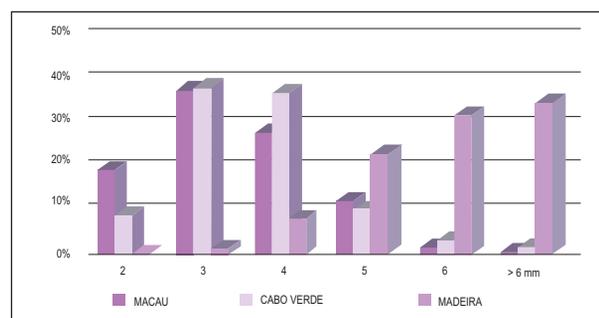
## RESULTADOS

Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas nos diâmetros médios das pápulas induzidas pela histamina nas populações estudadas de diferentes raças ( $p < 0.0001$ ), correspondendo a um valor médio ( $\pm DP$ ) de 3.58 ( $\pm 1.01$ ) mm em Macau (raça Chinesa), 3.91 ( $\pm 1.08$ ) mm na República de Cabo Verde (raça Negra) e 6.36 ( $\pm 1.43$ ) mm na Ilha da Madeira (raça Caucasiana), conforme documentado na tabela 1.

**Tabela 1 - Reactividade cutânea à histamina nas populações estudadas de diferentes raças (comparação dos diâmetros médios da pápula induzida pela histamina).**

Região	N	Diâmetro médio (histamina) Média ( $\pm DP$ )	p
Macau	710	3.58 ( $\pm 1.01$ ) mm	<0.0001
Cabo Verde	244	3.91 ( $\pm 1.08$ ) mm	
Madeira	756	6.36 ( $\pm 1.43$ ) mm	

A população de raça Caucasiana (Ilha da Madeira) revelou a maior reactividade cutânea inespecífica (figura),



**Figura - Influência da variável raça na reactividade cutânea à histamina. Diâmetro médio da pápula induzida pela histamina nas populações estudadas de diferentes raças: Chinesa (Macau), Negra (República de Cabo Verde) e Caucasiana (Ilha da Madeira).**

apresentando a maioria destas crianças um diâmetro médio da pápula induzida pela histamina superior ou igual a 6mm (67%), comparativamente às populações de raça não Caucasiana, apenas 5% nas crianças de raça Negra (Cabo Verde) e 2% nas crianças de raça Chinesa (Macau). A população de raça Chinesa (Macau) revelou a menor reactividade cutânea inespecífica, apresentando a maioria destas crianças um diâmetro médio da pápula induzida pela histamina inferior ou igual a 3mm (57%), comparativamente às populações de raça Negra (48%) e Caucasiana (2%).

Relativamente à variável sexo, não se encontraram diferenças com significado estatístico ( $p > 0.14$ ) nos diâmetros médios das pápulas induzidas pela histamina nas crianças do sexo masculino e feminino, nas várias populações estudadas (tabela 2).

Relativamente à variável atopia, as crianças atópicas apresentaram uma maior reactividade cutânea à histamina,

**Tabela 2 - Reactividade cutânea à histamina nas crianças do sexo masculino e feminino, nas três populações estudadas (comparação dos diâmetros médios da pápula induzida pela histamina).**

Região	Sexo Masculino		Sexo Feminino		p
	N	Média (± DP)	N	Média (± DP)	
Macau	405	3.59 (±1.06) mm	305	3.58 (±0.95) mm	0.46
Cabo Verde	106	3.83 (±1.05) mm	138	3.97 (±1.10) mm	0.15
Madeira	373	6.32 (±1.36) mm	383	3.83 (±1.49) mm	0.28

com significado estatístico ( $p < 0.008$ ), nas populações estudadas (tabela 3).

**Tabela 3 - Reactividade cutânea à histamina nas crianças atópicas e não atópicas, nas três populações estudadas (comparação dos diâmetros médios da pápula induzida pela histamina)**

Região	Atópicos		Não Atópicos		p
	N	Média (± DP)	N	Média (± DP)	
Macau	346	3.79 (±1.03) mm	364	3.39 (±0.96) mm	<0.0001
Cabo Verde	78	4.15 (±1.0) mm	166	3.79 (±1.09) mm	<0.007
Madeira	582	6.60 (±1.46) mm	174	5.59 (±0.99) mm	<0.0001

Pretendendo esclarecer se as diferenças raciais encontradas poderiam ser influenciadas pelo factor atopia comparámos a reactividade cutânea inespecífica à histamina entre as crianças atópicas das várias populações estudadas. As diferenças encontradas nos diâmetros médios das pápulas induzidas pela histamina mantinham-se significativas ( $p < 0.006$ ), correspondendo a um valor médio (±DP) de 3.79 (±1.03) mm nas crianças atópicas de raça Chinesa (Macau), 4.15 (±1.00) mm nas crianças atópicas de raça Negra (Cabo Verde) e 6.60 (±1.46) mm nas crianças atópicas de raça Caucasiana (Ilha da Madeira), conforme documentado na tabela 4.

**Tabela 4 - Reactividade cutânea à histamina nas crianças atópicas de diferentes raças (comparação dos diâmetros médios da pápula induzida pela histamina).**

Região	Atópico (n)	Diâmetro médio (histamina) Média (± DP)	p
Macau	346	3.39 (±0.96) mm	
Cabo Verde	78	3.79 (±1.09) mm	<0.006
Madeira	582	5.59 (±0.99) mm	

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo, englobando um total de 1710 crianças em idade escolar, permitem concluir que a reactividade cutânea inespecífica à histamina é influenciada pela variável atopia e por factores raciais, sendo superior nas crianças atópicas e na população Caucasiana. A reactividade cutânea revelou-se independente da variável sexo.

Os testes cutâneos por *prick* constituem o método diagnóstico de eleição no estudo da sensibilização alérgica, quer em adultos quer em idade pediátrica, pela facilidade de execução, rapidez de obtenção de resultados, segurança, baixo custo e elevada sensibilidade.<sup>3,8</sup>

Os testes cutâneos podem, no entanto, ser influenciados por uma série de variáveis que poderão agrupar-se em: factores técnicos, factores biológicos e factores externos não alérgicos.<sup>9</sup> Os factores técnicos estão relacionados com a preparação do alergeno (potência, qualidade, composição e estabilidade) e com a metodologia do teste.<sup>3,9</sup> Os factores externos não alérgicos incluem a medicação actual (principalmente anti-histamínicos H<sub>1</sub>, ketotifeno e antidepressivos tricíclicos)<sup>28-30</sup> e condições patológicas intercorrentes que segundo alguns autores também poderão diminuir a reactividade cutânea, tais como insuficiência renal crónica em hemodiálise, neoplasias, exacerbação de eczema e mesmo infecções intercorrentes.<sup>31-34</sup>

No nosso trabalho, a possível influência destes factores na interpretação dos testes cutâneos foi obviada pela utilização da mesma metodologia, previamente normalizada,<sup>35</sup> em todas as crianças estudadas. O treino e a utilização de uma mesma equipa na execução dos testes cutâneos por *prick* permitiu também uma redução significativa na variação dos resultados.<sup>36,37</sup>

Os factores biológicos, não controláveis pelo utilizador, tais como existência de sensibilização alérgica, idade e sexo do indivíduo têm sido largamente estudados.<sup>10-21</sup> No entanto, à excepção da variável idade, resultados discordantes têm sido encontrados pelos vários autores.

Outros factores biológicos, tais como variação circadiana e variação sazonal relacionada com exposição alérgica, poderão ocasionar variações intra-individuais na reactividade cutânea inespecífica, não tendo repercussão em estudos populacionais pelo que não foram objecto deste estudo. A variação circadiana da reactividade cutânea é mínima, não afectando a interpretação clínica dos testes.<sup>38-40</sup> Foi demonstrada existência de variação sazonal na alergia a pólenes,<sup>41,42</sup> constatando-se um aumento da reactividade cutânea com a época polínica, para os aeroalergenos implicados.

É um facto bem documentado que a reactividade cutânea varia com a idade do indivíduo. Vários estudos têm demonstrado que a reactividade cutânea inespecífica aumenta com a idade, sendo menor na criança que no adulto,<sup>11,12,14,16,18,21</sup> particularmente antes dos dois anos de idade.<sup>12,14</sup> Skassa-Brociek et al<sup>16</sup> em 365 indivíduos, com idades compreendidas entre 1 e 85 anos, estudaram a influência da idade na reactividade cutânea específica e inespecífica constatando que o diâmetro médio das pápulas aumentava significativamente até aos 20 anos e diminuía após os 60 anos.

No nosso estudo a influência do factor idade foi anulada pelo facto de todos os indivíduos estudados pertencerem ao mesmo grupo etário, com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos.

Segundo alguns autores a variável sexo também pode influenciar o resultado dos testes cutâneos por *prick*, encontrando uma maior reactividade cutânea à histamina em indivíduos do sexo masculino.<sup>10,13</sup> Kalogeromitos et al<sup>(20)</sup> concluíram ainda, em 30 mulheres em idade fértil, que a reactividade cutânea varia com o período do ciclo menstrual, sendo superior nos 12º a 16º dias correspondendo à ovulação e aumento dos níveis de estrogénios, embora sem significado clínico.

Outros autores, pelo contrário, não encontraram diferenças na reactividade cutânea inespecífica entre sexos.<sup>16,18,19,21</sup> De igual modo, no nosso trabalho não se encontraram diferenças com significado estatístico nos diâmetros médios das pápulas induzidas pela histamina nas crianças do sexo masculino e feminino, nas várias populações estudadas.

Van Asperen et al<sup>12</sup> em estudo efectuado em 78 crianças constataram que a existência de sensibilização alérgica influenciava a reactividade cutânea inespecífica, tendo encontrado uma maior reactividade à histamina nas crianças atópicas comparativamente às não atópicas. Malling<sup>17</sup> e Stuckey et al,<sup>15</sup> respectivamente em 34 e em 893 indivíduos adultos, encontraram resultados sobreponíveis. Pelo contrário, outros autores concluíram que a reactividade cutânea à histamina não era influenciada pela variável atopia.<sup>16,20</sup>

No nosso estudo, as crianças atópicas apresentaram uma maior reactividade cutânea inespecífica à histamina, com significado estatístico.

A possível influência do factor racial na reactividade cutânea inespecífica tem sido uma hipótese sugerida por alguns autores,<sup>43,44</sup> no entanto na revisão bibliográfica efectuada encontrámos apenas um estudo no qual a importância desta variável é estudada. Van Niekerk et al<sup>(44)</sup> avaliaram a reactividade cutânea pela realização de testes intra-dérmicos com histamina, encontrando uma maior reactividade cutânea na raça Negra. Salientamos o facto de este trabalho ter sido efectuado com um número muito reduzido de indivíduos, 30 adultos de raça Caucasiana e 30 adultos de raça Negra.

No estudo epidemiológico por nós apresentado, englobando 1710 crianças de diferentes raças (Caucasiana, Chinesa e Negra), demonstrámos que a reactividade cutânea inespecífica é influenciada pela variável raça, independentemente da existência de sensibilização alérgica. A população de raça Caucasiana revelou uma maior reactividade cutânea à histamina, comparativamente às populações de raça não Caucasiana; entre estas, a população de raça Chinesa revelou uma menor reactividade cutânea inespecífica. O facto da avaliação ter sido efectuada em relação ao diâmetro médio da pápula induzida pela histamina e não do eritema, permite afastar a hipótese de

artefacto por uma menor visualização do eritema na pele não Caucasiana.

O conjunto de resultados obtidos, permite-nos reflectir sobre a qualidade dos testes cutâneos por *prick*, sem dúvida auxiliares fundamentais e insubstituíveis não só na investigação clínica de atopia, mas também na realização de projectos de investigação clínica, farmacológica, laboratorial ou epidemiológica.<sup>3,9,45,46</sup> Contrastando com a facilidade de execução a adequada interpretação dos testes necessita de investigadores treinados capazes de reconhecerem e relacionarem os múltiplos factores passíveis de interferir com os resultados. A normalização é importante, em situações de rotina e principalmente na área de investigação, devendo ser sempre correctamente definido o método dos testes cutâneos que se utiliza.

No presente estudo, realizado em três continentes, concluímos da importância dos factores ligados à raça na interpretação dos resultados dos testes cutâneos por *prick*, não permitindo excluir que estilos de vida possam estar igualmente implicados, com consequências na programação de projectos de investigação epidemiológicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Friedman MM, Kaliner M.** Ultrastructural changes in human skin mast cells during antigen-induced degranulation in vivo. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 998-1005.
2. **Foreman JC. Substance P** and calcitonin gene-related peptide: effects on mast cells and in human skin. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1987; 82: 366-71.
3. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 1993; 48: 48-82.
4. **Blackley CH:** Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus (hay-fever or hay-asthma). *Baillière, Tindall & Cox, London,* 1873.
5. **Lewis J, Grant RT.** Vascular reactions of the skin to injury. *Heart.* 1926; 13: 219-25.
6. **Pepys J.** Skin testing. *Br J Hosp Med.* 1975; 14: 412-7.
7. **Nelson HS.** Quality assurance in allergy skin testing. *Ann Allergy.* 1993; 71: 3-4.
8. **Bernstein IL, Storms WW.** Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 75: 543-625.
9. **Dreborg S.** The skin prick test – Methodological studies and clinical applications. *Linköping University, Medical Dissertations.* No. 239. 1987: 8-41.
10. **Hahtela T, Björkstén F, Heiskala M, Suoniemi I.** Skin prick test reactivity to common allergens in Finnish adolescents. *Allergy.* 1980; 35: 425-31.
11. **Barbee RA, Brown WG, Kaltenborn W, Halonen M.** Allergen skin-test reactivity in a community population sample: correlation with age, histamine skin reactions and total serum immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol.* 1981; 68: 15-9.
12. **Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM.** Skin test reactivity and clinical allergen sensitivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 381-6.

13. **Freidhoff LR, Meyers DA, Marsh DG.** A genetic-epidemiologic study of human immune responsiveness to allergens in an industrial population. II. The association among skin sensitivity, total serum IgE, age, sex and the reporting of allergies in a stratified random sample. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 490-9.
14. **Ménardo JL, Bousquet J, Rodière M, Astruc J, Michel FB.** Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 75: 646-51.
15. **Stuckey MS, Witt CS, Schmitt LH, Warlow R, Lattimore M, Dawkins RL.** Histamine sensitivity influences reactivity to allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 75: 373-6.
16. **Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J.** Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80: 711-6.
17. **Malling HJ.** Quantitative skin prick testing. Dose-response of histamine and allergen-induced wheal reactions. *Allergy.* 1987; 42: 196-204.
18. **Lopez LR, Noriega Y, Losno R.** Immediate skin test reactivity to common aeroallergens in patients with respiratory allergies: a comparative analysis of allergen-induced skin reactions and their histamine controls. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 81: 1143-8.
19. **Atkins PC, von Allmen C, Valenzano M, Zweiman B.** The effects of gender on allergen-induced histamine release in ongoing allergic cutaneous reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 91: 1031-4.
20. **Kalogeromitros D, Katsarou A, Armenaka M, Rigopoulos D, Zapanti M, Stratigos I.** Influence of the menstrual cycle on skin-prick test reactions to histamine, morphine and allergen. *Clin Exp Allergy.* 1995; 25: 461-6.
21. **Halász MR, Gonsales SL, Solé D, Naspitz CK.** Specific sensitization to Dermatophagoides pteronyssinus and cutaneous reactivity to histamine in Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 1997; 7:98-102.
22. **Morais de Almeida M, Rosado Pinto J.** Bronchial asthma in children: clinical and epidemiologic approach in different Portuguese speaking countries. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1999; 18: 49-53.
23. **Terho EO, Husman K, Kivekäs J, Riihimäki H.** Histamine control affects the wheal produced by the adjacent diluent control in skin prick tests. *Allergy.* 1989; 44: 30-2.
24. **Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B.** Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 596-601.
25. **Malling HJ.** Skin prick testing and the use of histamine references. *Allergy.* 1984; 39: 596-601.
26. **Dreborg S, Holgersson M, Nilsson G, Zetterstrom O.** Dose response relationship of allergen, histamine, and histamine releasers in skin prick test and precision of the skin prick test method. *Allergy.* 1987; 42: 117-25.
27. **Morrow-Brown H.** Standardisation de la méthode du Prick à l'aide d'une aiguille de précision. *Rev Franç Allerg.* 1980; 20: 185-7.
28. **Sullivan TJ.** Pharmacologic modulation of the whealing response to histamine in human skin: identification of doxepin as a potent in vivo inhibitor. *J Allergy Clin Immunol.* 1982; 69: 260-7.
29. **Esau S, del Carpio J, Martin JG.** A comparison of the effects of ketotifen and clemastine on cutaneous and airway reactivity to histamine and allergen in atopic asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 74: 270-4.
30. **Long WF, Taylor RJ, Wagner CJ, Leavengood DC, Nelson HS.** Skin test suppression by antihistamines and the development of subsensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 76: 113-7.
31. **Uehara M.** Reduced histamine reaction in atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1982; 118: 244-5.
32. **Burtin C, Noirot C, Giroux C, Scheinmann P.** Decreased skin response to intradermal histamine in cancer patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 78: 83-9.
33. **Bousquet J, Maurice F, Rivory JP, et al.** Allergy in long-term hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 81: 605-10.
34. **Goldberg A, Korzets Z, Bernheim J, Mekori YA.** Cutaneous responses to histamine compound 48/80 and codeine in patients with chronic renal failure. *Ann Allergy* 1991; 67: 525-8.
35. **Morais de Almeida M, Pires G, Prates S, Santa Marta C, Leiria Pinto P, Abreu Nogueira J, Rosado Pinto J.** Testes cutâneos por *prick* - normalização e aplicações. *Rev. Port. Imunoalergol.* 1997; 4: 201-28.
36. **Aas K.** Some variables in skin prick testing. *Allergy.* 1980; 35: 250-2.
37. **Bousquet J, Michel FB.** Precision of prick and puncture tests. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 90: 870-2.
38. **Taudorf E, Malling HJ, Laursen LC, Lanner A, Weeke B.** Reproducibility of histamine skin prick test. Inter and intravariation using histamine dihydrochloride 1, 5 and 10 mg/ml. *Allergy.* 1985; 40: 344-9.
39. **Vichyanond P, Nelson HS.** Circadian variation of skin reactivity and allergy skin tests. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83: 1101-6.
40. **Paquet F, Boulet LP, Bédard G, Tremblay G, Cormier Y.** Influence of time of administration on allergic skin prick tests response. *Ann Allergy.* 1991; 67: 163-6.
41. **Haahtela T, Jokela H.** Influence of the pollen season on immediate skin test reactivity to common allergens. *Allergy.* 1980; 35: 15-21.
42. **Oppenheimer JJ, Nelson HS.** Seasonal variation in immediate skin test reactions. *Ann Allergy.* 1993; 71:227-9.
43. **Chan-Yeung M, Vedal S, Lam S, Enarson D.** Immediate skin reactivity and its relationship to age, sex, smoking, and occupational exposure. *Arch Environ Health.* 1985; 40: 53-7.
44. **Van Nierkerk CH, Prinsloo AE.** Effect of skin pigmentation on the response to intradermal histamine. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1985; 76: 73-5.
45. **Neuman I, Amran D.** Variations in skin tests before and after immunotherapy in allergic asthma. *Ann Allergy.* 1988; 61: 180-3.
46. **Frew AJ.** Skin tests in clinical practice and epidemiology. *Clin Exp Allergy.* 1992; 22: 881-2.

**Correspondência:**

Mário Morais de Almeida  
 Serviço de Imunoalergologia, Hospital de D. Estefânia  
 Rua Jacinto Marto, 1160-045 Lisboa  
 Telefone: 21 3126653 - Fax: 21 3126654

## Doenças alérgicas na criança: Da epidemiologia à prevenção. Estudo em três continentes.

### JUSTIFICAÇÃO

Nas últimas décadas tem-se verificado um aumento na prevalência das doenças alérgicas, particularmente em idade pediátrica. A expressão destas doenças depende de um balanço entre factores de risco genéticos e do ambiente. De entre as doenças alérgicas, a asma brônquica representa um importante problema de saúde pública, associando-se a apreciáveis taxas de morbidade e mortalidade, sendo a doença crónica mais frequente em idade pediátrica e a primeira causa de internamento entre este tipo de patologias.

É geralmente aceite uma correlação íntima entre asma brônquica, atopia e hiperreactividade brônquica (HRB) e, para alguns autores, na criança em idade escolar, estas três entidades ocorrem de um modo dependente. No entanto, a etiologia multifactorial da asma, permite compreender que diferentes combinações de genes sob a influência de múltiplos factores de risco ambientais, podem expressar o mesmo fenótipo.

Com os dados que seguidamente apresentamos, um complemento essencial da actividade clínica que um numeroso grupo de profissionais de saúde tem vindo a desenvolver na última década, provamos que é possível existir uma forte expressão de atopia com uma reduzida prevalência de asma e, pelo contrário, existem populações pediátricas com consideráveis prevalência de asma, sem associação a atopia ou HRB.

### ESTUDO PORTUGUÊS DE DOENÇAS ALÉRGICAS NA CRIANÇA (PAC STUDY)

Actualmente, alguns projectos epidemiológicos internacionais, como o estudo ISAAC, têm vindo a ser aplicados numa base mundial e, a particular importância deste trabalho consiste na uniformidade na obtenção de resultados, tanto quanto as diferenças de linguagem o permitem.

Desde 1993, o nosso grupo tem vindo a realizar um estudo em regiões de influência nacional, aplicando os mesmos métodos em amostras significativas de crianças com diversas influências genéticas, ambientais e culturais, tendo dois objectivos primordiais: 1) Estimar a prevalência e estudar factores de risco da atopia e das doenças alérgicas em amostras randomizadas de crianças em idade escolar; 2) Obter valores de referência para comparações futuras.

As regiões incluídas foram: A) Portugal - Arquipélago da Madeira, localizado no Oceano Atlântico, perto da costa Marroquina, com um clima sub-tropical, e sendo, tal como Cabo Verde, um dos quatro Arquipélagos componentes das Ilhas Macaronésias. A maioria étnica é a Caucásiana (99%); B) Cabo Verde - Localizado igualmente no Oceano Atlântico, Golfo da Guiné, perto da costa Ocidental da África, partilha a mesma origem vulcânica da Madeira. Tem um clima tropical, com escassa pluviosidade. Descobertas como ilhas desertas, foi uma província portuguesa até 1975, quando se tornou uma república independente. A maioria da população é de raça Negra e Creola, estes com influência Portuguesa e da Europa do Norte; C) Macau - Região localizada na foz do Rio das Pérolas, costa sudoeste da China, Ásia. Tem um clima sub-tropical, marítimo, com chuvas abundantes. Após mais de quatro Séculos de administração portuguesa, está desde Dezembro de 1999, novamente integrado na nação chinesa. A maioria da população é de etnia Chinesa (mais de 75%), predominando os Cantoneses. Os restantes são maioritariamente os Macaenses e os Portugueses.

### METODOLOGIA

O projecto foi planeado desde 1992, altura em que foram efectuados os primeiros estudos pilotos para testar a aplicabilidade, a sensibilidade e a especificidade dos métodos epidemiológicos a utilizar: inquérito normalizado, bateria de testes cutâneos por *prick* e prova de provocação brônquica por inalação de metacolina. Os resultados alcançados permitiram ajustar e aferir a metodologia e então avançar para a aplicação do estudo em populações randomizadas.

Em 1993, foi estudada uma amostra de 235 crianças de raça Negra residentes na Ilha do Sal, com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos (população total neste grupo etário: 2.300); em 1994 uma amostra de 588 estudantes com idades entre os 6 e os 10 anos, a maioria de etnia Creola, foi incluída em São Vicente (população total neste grupo etário: 8.000); em 1995, 1061 crianças Caucásicas com idades entre os 6 e os 10 anos foram estudadas na Ilha da Madeira (população total neste grupo etário: 18.000); finalmente em 1997, 1385 crianças Chinesas, com 6 a 12 anos, foram estudadas na região de Macau (população total neste grupo etário: 35.000).

Os métodos usados, como foi referido, consistiram num inquérito epidemiológico normalizado aplicado por um dos investigadores, baseado nos da Comunidade Europeia e da *American Thoracic Society*, para o diagnóstico de doenças alérgicas na criança, uma bateria de testes cutâneos por *prick*, utilizando um método rigoroso, reprodutível, incluindo extractos standardizados para aeroalergenos comuns (ácaros, baratas, fungos, cão, gato e pólenes) e uma prova de provocação brônquica para identificação de HRB inespecífica, consistindo na inalação de doses progressivas de metacolina com recurso a um dosímetro. Este último teste foi apenas aplicado às crianças com sibilância no último ano e, sempre que possível, a grupos controle, emparelhados por idade e sexo.

## DEFINIÇÕES

*Atopia* foi definida pela existência de pelo menos um teste cutâneo positivo, isto é, com uma área mínima de 7 mm<sup>2</sup>; considerou-se a existência de *HRB* quando foi determinado um PD<sub>20</sub>VEMS de metacolina inferior a 7.8 µmoles; o diagnóstico *cumulativo de asma*, significou o diagnóstico prévio, em algum momento da vida, de asma; *asma activa* correspondeu às crianças com queixas nos últimos doze meses e *asma actual* foi identificada quando coexistiram sintomas no último ano e um teste de provocação com metacolina positivo.

## RESULTADOS

Quando consideramos os resultados de Cabo Verde e da Madeira, determinaram-se prevalências de atopia muito diferentes nas populações: de 6.0 e 11.9% nas Ilhas do Sal e de São Vicente para 54.1% na Ilha da Madeira. No entanto, em todas as regiões, os ácaros do pó doméstico assumiram-se como a principal fonte de sensibilização, variando entre 6% na Ilha do Sal, até mais de 30% na Ilha da Madeira.

A prevalência de asma activa variou entre os 7.0 e os 10.6% nas ilhas caboverdianas de São Vicente e Sal, até os 14.6% na Madeira, taxas estas com diferenças estatisticamente significativas. Entre os asmáticos, a percentagem de provas cutâneas e de provocação brônquica positivas, evidenciaram variações estatisticamente significativas (de 12 a 74% e de 25 a 70%, respectivamente).

Tal como seria de esperar, a prevalência de asma actual mostrou uma excelente correlação com a distribuição de atopia na população: 2.6% no Sal, 4.8% em São Vicente e 10.2% na Madeira (quanto maior a prevalência de atopia, maior a prevalência de asma actual, devido à estreita relação existente entre atopia e HRB). No entanto, quando avaliámos as crianças com sibilância no último ano, isto é, com asma activa, a distribuição da gravidade permitiu verificar a significativa relevância dos quadros de asma não atópica em Cabo Verde: 10% no Sal e 7% em São Vicente destas crianças tiveram mais de doze

agudizações da doença no último ano, contra apenas 3% na Ilha da Madeira. Tínhamos então demonstrado que é possível ter uma expressão muito significativa de asma brônquica, não só em termos de prevalência mas também de gravidade, sem associação a dois atributos habitualmente considerados indissociáveis pelo menos em estudos efectuados em populações caucasianas: atopia e HRB.

Em 1996 e 1997, três anos após os primeiros estudos em Cabo Verde, foi possível reavaliar mais de 95% das crianças anteriormente identificadas com asma activa. Em cerca de 40% dos casos mantinham-se fortemente sintomáticas, correspondendo na sua maioria a crianças com queixas prévias mais exuberantes. Tinham então entre 9 e 18 anos e a percentagem de provas de metacolina positivas nas duas ilhas consideradas, era equivalente aos valores obtidos quando da primeira avaliação. Mantinha-se o peso da sibilância grave sem associação a atopia ou a HRB inespecífica.

Finalmente, quando consideramos os resultados obtidos em Macau, constatamos que a uma prevalência muito significativa de atopia, embora inferior à encontrada na Madeira (48.6 vs 54.1%, p<0.05), onde predominavam as sensibilizações múltiplas e os ácaros eram novamente os alergenos *major*, associaram-se prevalências cumulativas e de asma activa extremamente baixas (3.5 e 1.3%), inesperadas face à forte prevalência de atopia e também pelo conhecimento da expressão da doença na vizinha região de Hong Kong.

Em Macau a maioria dos asmáticos eram atópicos e tinham um teste de metacolina positivo (86 e 88%, respectivamente). A prevalência de asma actual era de apenas 1.1%.

Extremamente interessante foi a correlação com os resultados publicados por Leung e Colaboradores (JACI.1997;99:594-9), os quais incluindo grupos etários comparáveis estudados em Hong Kong e San Bu, zona rural da China, identificaram prevalências de atopia comparáveis a Macau, sendo a prevalência de asma também muito baixa em San Bu e muito superior em Hong Kong. Curiosamente a prevalência de outras doenças alérgicas, como rinite e eczema, revelaram-se muito baixas em San Bu e elevadas em Macau e Hong Kong. Assim, podemos especular que factores de risco próprios para cada órgão-alvo poderão ter relevância nestas populações, existindo aqui também um balanço entre factores de agressão *versus* de protecção. O desafio actual consistirá na sua identificação e hipotética manipulação.

Com os dados obtidos em Macau, o terceiro Continente incluído no estudo, demonstrámos a possibilidade da existência de uma forte expressão de atopia sem associação ao diagnóstico de asma. A compreensão dos factores que serão protectores das vias aéreas inferiores permitirá avanços na prevenção desta doença. A dieta, extremamente ligada ao estilo de vida das populações, deverá merecer um estudo detalhado.

# Alergia na idade pediátrica: Avaliação dos métodos de rastreio laboratorial

HELENA RAMALHO\*; LOURENÇO LABANDEIRO\*; RUI CERQUEIRA\*; EMÍLIA MANSO PRETO\*\*; CRISTINA BRAGA\*\*\*; JOANA MOURA\*

## RESUMO

**Objectivos:** Foi efectuada uma avaliação dos resultados laboratoriais do estudo alergológico numa população pediátrica, com o objectivo de: 1) avaliar a acuidade diagnóstica dos métodos de rastreio (IgE total, Phadiatop e Fx5E) comparativamente às determinações individualizadas de IgE específica nos mesmos doentes; 2) estudar as principais características dos grupos de doentes com IgE específica para inalantes ou alimentos, bem como do subgrupo com IgE específica para a barata; 3) sugerir uma metodologia de rastreio alergológico laboratorial na população pediátrica do nosso meio.

**Material e métodos:** Foram revistos os processos clínicos dos doentes que realizaram determinações de IgE específica durante 1998. A IgE total foi considerada positiva quando superior a duas vezes o desvio padrão relativamente aos valores de referência. As determinações de IgE específica foram consideradas positivas quando superiores ou iguais à classe 2 (classe 1 nos alérgenos alimentares). Para uma análise da determinação de IgE específica a amostra foi dividida em 3 grupos: Grupo I com determinações positivas para os alimentos; Grupo II com determinações positivas para os ácaros e Grupo III com determinações positivas para os pólenes.

**Resultados:** Efectuaram determinações de IgE específica 194 doentes durante 1998. O sexo feminino e masculino corresponderam a 46 e 54% respectivamente; a idade média foi de  $4,9 \pm 3,6$  anos. A IgE total apresentou uma sensibilidade e especificidade de 87 e 64% respectivamente; verificou-se um aumento da sua especificidade para valores de IgE total superiores a duas vezes 2SD. O Phadiatop e Fx5E apresentaram uma sensibilidade de 98,5 e 95,8% respectivamente. As idades médias para os Grupos I,

II e III foram 2,4, 6,9, e 8,8 anos respectivamente. A sensibilização ao leite de vaca, *D. pteronyssinus* e gramíneas correspondeu a 61%, 87% e 86% das determinações de IgE específica do Grupo I, II e III, respectivamente. A clínica era dermatológica em 57% dos doentes do Grupo I e respiratória em 91% dos doentes do Grupo III. Os doentes com determinações positivas para a barata apresentavam, na maioria ou totalidade residência rural, baixo nível socioeconómico, asma persistente, valores elevados de IgE total e sensibilização universal aos ácaros do pó da casa.

**Conclusões:** A IgE total é um método de rastreio pouco sensível e com baixa especificidade. Quer o Phadiatop, quer o Fx5E provaram ser métodos de rastreio alergológico de elevada acuidade. A pesquisa de IgE específica para a barata estará mais indicada no doente com asma persistente e sensibilização simultânea aos ácaros. Perante uma suspeita de atopia os autores propõem que sejam efectuados, numa primeira fase, os exames de rastreio alergológico (Phadiatop; Fx5E) e, numa segunda fase, a determinação de IgE específica, preferencialmente pelo médico especialista.

**Palavras-chave:** criança, rastreio alergológico, IgE total, Phadiatop, Fx5E, IgE específica, Pharmacia UniCAP System.

## SUMMARY

### *ALLERGY IN PEDIATRIC AGE: EVALUATION OF LABORATORIAL SCREENING METHODS*

*Objectives:* An evaluation of laboratory results about the study of atopy in childhood was accomplished, aiming: 1) to evaluate the diagnostic acuteness of the screening methods (total IgE, Phadiatop and Fx5E) comparatively to individualised determinations of specific IgE in the same patients; 2) to study the main characteristics of groups of patients with specific IgE to inhalant allergens or food as well as the subgroup with specific IgE to cockroach; 3) to suggest a laboratorial screening methodology of atopy in a pediatric population of our environment.

\* Consulta de Alergologia Pediátrica - Serviço de Pediatria

\*\* Imunologia - Serviço de Patologia Clínica

Hospital de Santa Luzia - Viana do Castelo

\*\*\* Departamento de Sistemas e Produção da Universidade do Minho - Braga

**Material and Methods:** The clinical files of the patients who accomplished determinations of specific IgE during 1998 were revised. The total IgE was considered high when it was over 2 SD relating to the values of reference. The determination of specific IgE was considered positive when it was superior or equal to the level 2 (level 1 in food allergens).

For an analysis of the determination of specific IgE, the sample was divided into three groups: group I with positive determinations to food; group II with positive determinations to house dust mite; group III with positive determinations to pollen.

**Results:** 194 patients accomplished determinations of specific IgE during 1998. Females and males corresponded to 46 and 54% respectively; the average age 4.9 +/- 3.6. The total IgE showed a sensibility and specificity of 87 and 64% respectively; a rise of specificity to values of total IgE twofold superior to 2SD.

Phadiotop and Fx5E showed a sensibility of 98.5 e 95.8% respectively. The average ages for group I, group II and group III were 2.4, 6.9 and 8.8 years respectively.

Sensibility to cow milk, dermatophagoide pteronyssinus and gramineae corresponded to 61%, 87% and 86% of determinations of specific IgE of group I, group II and group III respectively. We had dermatologic symptoms in 57% of the patients of group I and respiratory symptoms in 91% of the patients of group III. The patients with positive determinations to cockroach had totally or in their majority rural environment, low social-economic level, persistent asthma, high values of Total IgE and general sensibility to house dust mite.

**Conclusions:** Total IgE is a screening method of low sensibility and specificity. Either Phadiotop or Fx5E proved to be high acuteness methods for allergologic screening. The research on specific IgE to cockroach must be carried out in patients with persistent asthma and simultaneous sensibility to house dust mite. Facing a suspicion of atopy, the authors propose exams of allergologic screening (Phadiotop; Fx5E) to be done in a first phase and the determinations of specific IgE in a second one, preferably by a specialist physician.

**Key words:** child, allergologic screening, total IgE, Phadiotop, Fx5E, specific IgE, Pharmacia UniCAP System.

## INTRODUÇÃO

A patologia alérgica apresenta uma prevalência elevada na idade pediátrica que, segundo vários estudos internacionais tem subido nos últimos anos. Além disso, constitui uma patologia que implica custos significativos para o Sistema Nacional de Saúde. Quer devido à inespecificidade clínica, quer pela necessidade de uma abordagem terapêutica adequada (medidas de evicção, terapêutica hipossensibilizante, etc), o estudo da criança alérgica implica frequentemente o recurso a métodos de

estudo alergológico na tentativa de identificação do agente etiológico sensibilizante <sup>1</sup>.

Os métodos laboratoriais de estudo da criança com alergia incluem métodos de rastreio para o diagnóstico de sensibilização a alergénios inalantes, representado pelo Phadiatop (composto por oito grupos de pneumoalergénios) ou alergénios alimentares, representado pelo Fx5 (composto pelos seis alergénios alimentares de maior relevo na patologia alérgica da criança) (Fig. 1). Incluem

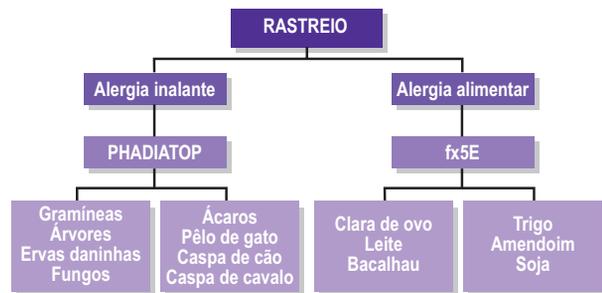


Figura 1: Métodos laboratoriais para rastreio de sensibilidade atópica

ainda métodos de diagnóstico específico representado “in vitro” pela determinação de IgE específica <sup>1,2,3</sup>.

Foi efectuada uma avaliação dos resultados laboratoriais do estudo alergológico numa população pediátrica, com o objectivo de: 1) avaliar a acuidade diagnóstica dos métodos de rastreio (IgE total, Phadiatop e Fx5) comparativamente às determinações individualizadas de IgE específica nos mesmos doentes; 2) estudar as principais características dos grupos de doentes com IgE específica para inalantes ou alimentos, bem como do subgrupo com IgE específica para a barata; 3) sugerir uma metodologia de rastreio alergológico laboratorial na população pediátrica do nosso meio.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos os processos clínicos de todos os doentes seguidos na consulta externa de pediatria que, no decurso da sua investigação alergológica efectuaram determinações de IgE específica durante 1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 1998. A avaliação dos processos clínicos foi efectuada por quatro pediatras dedicados à área de imunologia pediátrica, sem conhecimento dos resultados laboratoriais e sempre com a autorização do médico assistente hospitalar do doente.

Todas as crianças estudadas, além do hemograma completo efectuaram doseamento da IgE total, métodos de rastreio de IgE específica para pneumoalergénios e/ou alergénios alimentares (Phadiatop e Fx5E, respectivamente) e determinações da IgE específica pelo método Pharmacia UniCAP FEIA System <sup>2,4,5</sup>.

A IgE total foi considerada elevada ou positiva quando apresentava valores superiores a dois desvio padrão (2SD)

relativamente aos valores de referência para a idade, utilizados pelo laboratório e fabricante dos reagentes <sup>6</sup>.

Para a análise da relação IgE total / determinação de IgE específica foi considerado o valor de IgE total em número de vezes os dois desvio padrão.

Considerando o limite inferior de detecção de IgE específica pelo método utilizado (0,35 KU/l), a determinação de IgE específica foi considerada positiva quando igual ou superior a concentrações de 0,7 KU/l (Classe 2) para os pneumoalergénios, que corresponde a níveis moderados de anticorpos IgE específicos, ou igual ou superior a 0,35 KU/l (Classe 1) para os alergénios alimentares, que corresponde a níveis baixos de anticorpos IgE específicos<sup>4</sup>. Esta diferença de critérios foi estabelecida com base na baixa sensibilidade deste método para detecção de alergénios alimentares, mesmo quando considerados positivos valores inferiores <sup>7</sup>.

Para a análise da sensibilidade e especificidade da IgE total, Phadiatop e Fx5, estudou-se a concordância entre a positividade ou negatividade destes exames e a das determinações de IgE específica.

Para a análise das principais características (idade, tipo de alergénio, clínica) dos doentes com determinações de IgE específica, a amostra foi dividida em três grupos: **Grupo I** com determinação de IgE específica positiva isoladamente para os alergénios alimentares; **Grupo II** com determinação de IgE específica positiva para os ácaros sendo ou não positivo para os alergénios alimentares; **Grupo III** com determinação de IgE específica positiva para os pólenes sendo ou não positiva para os ácaros.

Cada Grupo de determinação de IgE específica foi avaliado quanto à idade, tipo de alergénio e clínica do doente. Para avaliação da idade, devido à elevada sobreposição de valores foi utilizado um gráfico de dispersão.

Foi considerado o diagnóstico de asma em toda a criança com dispneia recorrente (mínimo de dois episódios) detectada e documentada pelo Médico Assistente ou em Serviço de Urgência, uma vez excluídas outras situações patológicas, congénitas ou adquiridas, que mais frequentemente provocam dispneia nas crianças<sup>8</sup>. Da mesma forma, foi considerado o diagnóstico de rinite, perene ou sazonal, em toda a criança com quadro clínico de espirros paroxísticos, rinorreia aquosa, obstrução nasal e prurido do nariz, palato, faringe ou ouvidos, com ou sem sintomas oculares associados. Foram consideradas como manifestações dermatológicas a dermatite atópica, sempre que preenchia os critérios diagnósticos estabelecidos para esta entidade, e a urticária baseada em critérios clínicos (máculas-pápulas pruriginosas recorrentes). As manifestações gastrointestinais (diarreia, vômitos, cólicas) foram consideradas em toda a criança onde se verificava uma associação temporal entre a sintomatologia e a ingestão de determinado alimento <sup>8-12</sup>.

Os doentes com determinação IgE específica positiva para a barata foram avaliados quanto à idade, residência,

Classe de Graffar, clínica, IgE total e doseamento da IgE específica relativa a outros alergénios.

A análise estatística incluiu cálculo de sensibilidade, taxa de falsos negativos (1-sensibilidade), especificidade, taxa de falsos positivos (1-especificidade), médias, desvio padrão (SD) e teste do qui-quadrado para avaliação da independência das variáveis sendo considerado significativo quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

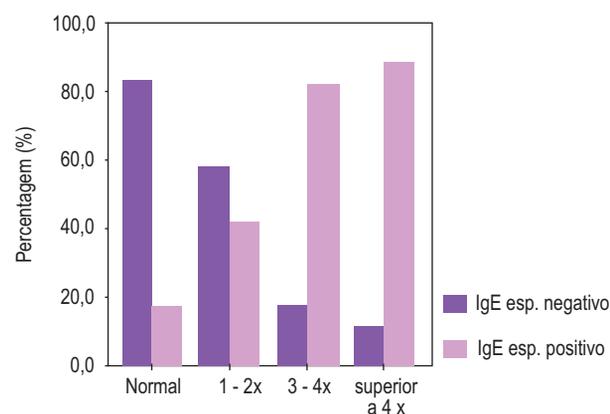
Foram avaliados 194 processos de doentes que efecturaram determinações de IgE específica durante 1998. A relação sexo feminino / sexo masculino foi de 1:1,1. A idade média foi de  $4,9 \pm 3,6$  anos (1 mês – 17 anos).

A IgE total positiva (superior a dois desvio padrão) apresentou uma sensibilidade de 87,6 e especificidade de 64,2% (Quadro I). Verificamos um aumento da sua

**Quadro I: Concordância entre o aumento da IGE total e as determinações de IgE específica. IgE: sensibilidade de 87,6% e especificidade de 64,2%.**

IgE total (n = 170)	IgE específica	
	Positiva	Negativa
Positiva (> 2SD)	78	29
Negativa ( $\leq$ 2SD)	11	52

especificidade para valores superiores a duas vezes dois desvio padrão (Fig. 2).



**Figura 2: Relação da presença de IgE específica com o nível de IgE total (múltiplos de desvio padrão).**

O Phadiatop apresentou uma sensibilidade de 98,5 e especificidade de 90,4% (Quadro II).

O Fx5 apresentou uma sensibilidade de 95,8 e especificidade de 95,1% (Quadro III).

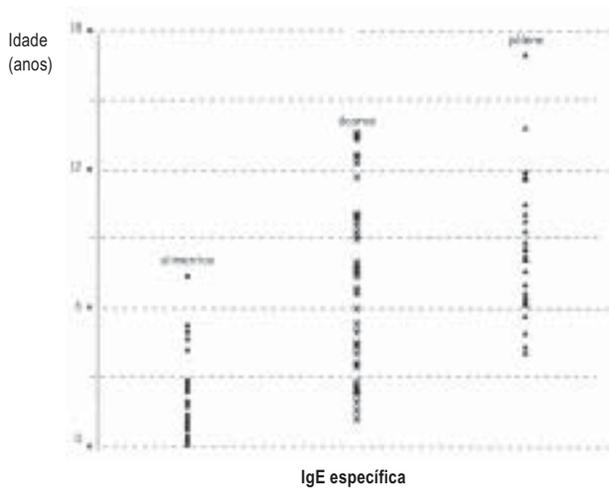
A sensibilidade e especificidade destes dois exames em conjunto foi de 97,3 e 92,8%, respectivamente.

As determinações de IgE específica foram positivas em 101 doentes. O Grupo I (alimentos) foi constituído por 31 doentes com idade média de  $2,4 \pm 1,9$  anos (1 mês-7

**Quadro II: Concordância entre Phadiatop e as determinações de IgE específica. Phadiatop: sensibilidade de 98,5% e especificidade de 90,4%.**

Phadiatop (n = 140)	IgE específica	
	Positiva	Negativa
Positiva	66	7
Negativa	1	66

anos); o Grupo II (ácaros) foi constituído por 41 doentes com idade média de  $6,9 \pm 3,9$  anos (15 meses-13 anos); o Grupo III (pólen) foi constituído por 29 doentes com idade média de  $8,8 \pm 3,2$  anos (4-17 anos) (Fig. 3).



**Figura 3: Distribuição etária dos 3 grupos com diferente sensibilização alérgica.**

Relativamente ao tipo de alérgeno verificamos positividade no Grupo I para o leite em 61% e para o ovo em 48%; no Grupo II para o *Dermatophagoides pteronyssinus* em 87% e para o *Dermatophagoides farinae* em 85% e no Grupo III para as gramíneas em 86% das determinações de IgE específicas (Quadro III).

**Quadro III: Concordância entre Fx5 e as determinações de IgE específica. Fx5: sensibilidade de 95,8% e especificidade de 95,1%.**

Fx5 (n = 120)	IgE específica	
	Positiva	Negativa
Positiva	46	4
Negativa	2	77

Relativamente à clínica, as manifestações dermatológicas surgiram em 57,5% dos doentes do Grupo I; a asma e rinite surgiram em 70 e 50% dos doentes do Grupo II e 66 e 33% dos doentes do Grupo III, respectivamente (Quadro IV). Sendo assim, verificou-se um predomínio, estatisticamente significativo, das manifestações dermatológicas no Grupo I relativamente aos

**Quadro IV: Positividade da IgE específica nos 3 grupos com diferente sensibilização alérgica.**

Grupo I (n = 31)	IgE específica positiva (%)
Leite de vaca	61
$\beta$ -lactoglobulina	71,4
$\alpha$ -lactoalbumina	57
Caseína	42,8
Ovo	48,3
Clara de ovo	93
Gema de ovo	20
Trigo, amendoim, soja, bacalhau	6,4
Grupo II (n = 41)	
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	87,8
<i>Dermatophagoides farinae</i>	85,3
<i>Dermatophagoides microceras</i>	65,8
Euroglyphus	9,7
Pó de casa	9,7
Grupo III (n = 39)	
Gramíneas	86,2
Ervas	34,4
Árvores	31

Grupos II e III. Da mesma forma verificou-se um predomínio estatisticamente significativo, das manifestações respiratórias (asma e rinite) nos Grupos II e III relativamente ao Grupo I.

As determinações de IgE específica foram positivas para a barata em oito doentes. A relação sexo feminino / sexo masculino foi de 1: 1,6. A idade média foi de  $9,7 \pm 1,2$  anos. Tinham residência rural seis doentes. Todos os doentes eram da classe 4 de Graffar. Relativamente à clínica, sete doentes tinham asma, de carácter persistente em cinco. O doseamento de IgE total revelou valores elevados em todos, com uma média de vinte e quatro vezes os dois desvio padrão. O Phadiatop foi positivo em todos os doentes. A determinação de IgE específica foi positiva para os ácaros em todos os doentes com valores superiores a 17,5 KU/L (Classe 3).

## DISCUSSÃO

A crescente consciencialização da elevada prevalência da patologia atópica na idade pediátrica juntamente com a necessidade de diferenciação de criança alérgica *versus* não alérgica esteve na origem do desenvolvimento de diversos métodos para o diagnóstico *in vitro* desta patologia.

Sendo este trabalho baseado apenas em métodos laboratoriais de estudo alergológico, a metodologia de avaliação da acuidade diagnóstica destes métodos laboratoriais por outro método laboratorial (determinação de IgE específica), apesar de semelhante à metodologia de outros trabalhos publicados, poderá introduzir alguns viés. Este aspecto poderá ser compensado parcialmente pela elevada especificidade da determinação de IgE específica.

**Quadro V: Positividade da IgE específica: manifestações clínicas nos 3 grupos com diferente sensibilização alérgica (I: alimentos; II: ácaros; III: pólenes.**

Grupo I (n = 31)	(%)
Manifestações dermatológicas (eczema)	57,5
Asma	28,5
Sintomatologia gastrointestinal	14
Grupo II (n = 41)	
Asma	70
Rinite	50
Manifestações dermatológicas	5
Grupo III (n = 29)	
Asma	66,6
Rinite	33,3
Manifestações dermatológicas	8,3

De salientar que, apesar de não pertencer aos objectivos deste trabalho, os testes cutâneos continuam a ser, de forma mais ou menos consensual, sempre que viável, a abordagem inicial preferencial. No entanto, a utilidade dos métodos laboratoriais é particularmente relevante na idade pediátrica pelas maiores dificuldades de standardização e interpretação dos métodos *in vivo*, como por exemplo, no diagnóstico da sensibilização a alimentos<sup>13</sup>.

A quantificação da IgE total é considerada um método de rastreio limitado na criança com atopia devido à elevada sobreposição de valores entre a criança atópica *versus* não atópica. O presente estudo comprova a ideia de que a IgE total é um método de rastreio pouco sensível e com baixa especificidade. Isto significa que valores normais de IgE total não excluem a hipótese de atopia e que valores elevados (superiores a dois desvio padrão) são pouco informativos<sup>1,8</sup>.

Trabalhos anteriores demonstraram uma relação entre as concentrações séricas de IgE total e o grau de estimulação alérgica ou o número de alérgenos para os quais a criança está sensibilizada<sup>8,14</sup>. Este aspecto foi de certa forma comprovado neste estudo onde verificamos uma relação entre valores crescentes de IgE total e um aumento no seu poder discriminativo (Fig.2). Sendo assim, devido ao aumento da sua especificidade, valores de IgE total superiores a duas vezes dois desvio padrão, constituem um forte indicador de patologia atópica. De salientar que este aspecto não exclui nem contraria o prosseguimento do estudo naqueles doentes com valores de IgE total negativos e suspeita clínica de atopia.

O Phadiatop e o Fx5 revelaram ser métodos laboratoriais de elevada sensibilidade (sensibilidade conjunta de 97,3%) o que significa uma elevada capacidade na detecção da doença e uma taxa de falsos negativos muito baixa (1 - sensibilidade), ambos critérios essenciais para a eleição dum método de rastreio de elevada acuidade<sup>1-3,15-17</sup>.

A análise da idade média por grupo de determinação de IgE específica, apesar de uma marcada sobreposição entre os grupos, que impossibilitou o tratamento estatístico destes dados, revelou o fenómeno de sensibilização progressiva a diferentes tipos de alérgenos (alimentos, ácaros e pólenes) com a idade, denominado de “marcha alérgica”<sup>8,18</sup>. Sendo assim os alérgenos alimentares mostraram-se relevantes sobretudo nos grupos etários mais baixos e, abaixo dos cinco anos, deverão fazer parte dos testes de rastreio de atopia. Segundo dados actuais, a sensibilização aos alérgenos inalantes tem início pelos dois anos de idade com a sensibilização aos ácaros da poeira doméstica; a sensibilização aos pólenes é muito rara e de relevância discutível antes dos quatro anos, ambos aspectos confirmados neste estudo<sup>8,14,15,19</sup>.

Vários estudos demonstraram que a apresentação da doença alérgica é modificada com o crescimento. As manifestações gastrointestinais e dermatológicas tendem a desaparecer enquanto as manifestações respiratórias se tornam mais frequentes. Da mesma forma, a alergia aos alimentos torna-se menos importante e os pneumoalérgenos assumem um papel preponderante<sup>19</sup>. Sendo assim e relativamente ao tipo de alérgeno pudemos verificar um predomínio significativo da sensibilização ao leite de vaca (fracção b-lactoglobulina) e clara de ovo no Grupo I, aos ácaros da poeira doméstica, sobretudo ao *Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae* no Grupo II e às gramíneas no Grupo III, o que está de acordo com a informação actual. Da mesma forma pudemos constatar um predomínio estatisticamente significativo das manifestações dermatológicas no Grupo I e sintomatologia respiratória nos Grupos II e III<sup>8,14,19</sup>.

As baratas são reconhecidas desde os anos 60 como uma importante fonte de alérgenos domésticos. Recentemente, em Portugal diversos autores referem prevalências elevadas na sua sensibilização, sugerindo que possa ser um alérgeno importante no nosso ambiente doméstico relacionado frequentemente com factores ambientais e socio-económicos. Geralmente surge associada à sensibilização aos ácaros do pó da casa podendo ser responsável, nestes casos pela gravidade clínica dos sintomas respiratórios<sup>20</sup>.

Pela análise das determinações de IgE específica para a barata, apesar das limitações pelo número reduzido da amostra, os autores aconselham a ponderar a pesquisa da sensibilização a este alérgeno sobretudo nos doentes com asma de carácter persistente com sensibilização de elevado grau aos ácaros. No entanto são necessários estudos com amostras significativas que forneçam uma adequada caracterização deste grupo com identificação de indicadores clínico-laboratoriais de suspeita da sensibilização à barata.

A avaliação global das determinações de IgE específica para alérgenos individuais, após mais de duas décadas de utilização prática, permite concluir que é um método de especificidade excelente, que se aproxima dos 100% mas de sensibilidade limitada. Isto significa que raramente dá

falsos positivos, ou seja é um excelente método para a confirmação de atopia mas, devido à possibilidade de falsos negativos, é um método limitado para o rastreio inicial de doença alérgica<sup>14,21</sup>. No entanto, a sua utilização difundida e generalizada entre a classe médica, muitas vezes sem os adequados conhecimentos básicos de imunoalergologia, relaciona-se com custos económicos elevados.

Perante uma suspeita de atopia os autores propõem que sejam efectuados numa primeira fase, quer pelo Pediatra, quer pelo Clínico Geral, os exames de rastreio alergológico (Phadiatop, Fx5) que nos proporcionam um diagnóstico diferencial entre alergia inalante *versus* alergia alimentar. Somente se algum destes exames for positivo dever-se-á avançar, numa segunda fase, para o diagnóstico específico que, a nível laboratorial, é proporcionado pelas determinações de IgE específica. Nesta fase o doente deverá ser referenciado preferencialmente para uma consulta especializada. Com esta metodologia os autores esperam uma melhor relação custo-benefício dos métodos laboratoriais optimizando os recursos disponíveis no seu hospital (Fig. 4).



Figura 4: Proposta para o rastreio alergológico laboratorial em idade pediátrica.

## BIBLIOGRAFIA

- Nogueira JMA, Almeida MM, Fernandes JG, Marta CS, Pinyo PL, Pinto R. Al atop: Sensivity, specificity and predictive value of a new "in vitro" screening test of atopy. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1993; 8 (2): 11-3.
- Kohl C, Debelic M. In vitro screening for inhalant allergy with multi SX 1 RAST (Phadiatop). *Allergy* 1991; 46: 245-50.
- Pereira M, Gouveia JH. Estudo de um novo teste de diagnóstico de alergia na criança: Phadiatop. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1989; 4 (4): 10-5.
- Johansson SGO, Yman L. In vitro assays for immunoglobulin E. Methodology, indication and interpretation. *Clin Rev Allergy* 1998; 6(2): 93-139.
- Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, de Groot H. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease. Clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998; 53(8): 763-8.
- Zetterstrom O, Johansson SGO. IgE concentrations measured by Phadebas IgE PRIST in serum of health adults and in patients with respiratory allergy. *Allergy* 1981; 36: 537-47.
- Benincori N, Novarino L et al. On the reliability of RAST in childhood food allergy. *Allergol et Immunopathol* 1983; 11(4): 255-60.
- Heitor TM, Trindade JC. Aspectos Diagnósticos de Alergia Respiratória em Criança em Idade Pré-escolar. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1999; 14 (1): 5-9.
- Simons FE. Allergic rhinitis: recent advances. *Pediatr Clin Worth Am* 1988; 35: 1053-6.
- Sampson HA. Atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992; 69: 169-72.
- Orfan Na, Kolski GB. Physical urticarias. *Ann Allergy* 1993; 71: 205-7.
- Ferguson A. Definitions and diagnosis of food intolerance and food allergy: consensus and controversy. *J Pediatr* 1992; 121:S7
- Owby DR. Allergy testing: in vivo versus in vitro. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 995-9.
- Trindade JC. Etapas Diagnósticas: predição, presunção e certeza. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1999; 14 (2): 26-32.
- Molkhou P. Allergic Progression: importance of Phadiatop and RAST Fx5 as screening measures for childhood atopy. *Allerg Immunol* 1999; 31: 31-5.
- Sabbah A. Phadiatop in the diagnosis of skin allergy to pneumoallergens. *Allerg Immunol* 1992; 24 (7): 249-52.
- Vautrin MDA, Fremont S, Kanny G, Dejardin G, Hatahet R, Nicolas JP. The use of two multitests Fx5 and Fx10 in the diagnosis of food allergy in children: regarding 42 cases. *Allerg Immunol* 1995; 27(1): 2-6
- Businco L, Bruno G, Giampietro PG. Natural History of Allergy. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1999; 14 (3): 15-7.
- Todo-Bom A. Alergia a Polens na Idade Jovem. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1999; 14 (2): 122-5.
- Plácido JL. Blatella germanica e outras baratas. *Rev Port Imunoalergol* 1999; 7(2): 96-8.
- Johansson SGO, Yman L. In vitro assays for immunoglobulin E. Methodology, indications, and interpretation. *Clin Rev Allergy* 1988; 6(2): 93-139.

### Correspondência:

Joana Moura  
Serviço de Pediatria, Hospital de Santa Luzia  
Estrada de Santa Luzia, 4900 Viana do Castelo

# Asma de esforço na criança - Contributos para a normalização das provas de provocação

MÁRIO MORAIS DE ALMEIDA\*, ÂNGELA GASPAR\*, PAULA LEIRIA PINTO\*, ANÁLIA MATOS\*\*, NUNO NEUPARTH\*\*\*, JOSÉ ROSADO PINTO\*\*\*\*

## RESUMO

A asma induzida pelo exercício (AIE), apesar de entidade muito prevalente na criança asmática, apresenta aspectos etiopatogénicos não totalmente esclarecidos. De igual modo, os aspectos metodológicos das provas de provocação utilizadas para o diagnóstico da AIE não estão normalizados.

**Objectivos:** Foram objectivos deste trabalho estudar sensibilidade e especificidade de diferentes parâmetros funcionais (DEMI vs VEMS) e equipamentos (bicicleta ergométrica vs tapete rolante) utilizados nas provas de esforço, monitorizar a ocorrência de respostas tardias ao esforço e correlacionar os resultados com os de uma prova de provocação brônquica inespecífica normalizada (metacolina).

**Métodos:** Foram incluídas 22 crianças com asma e 10 com rinite (grupo controle), com 7-15 anos. Todas as crianças foram submetidas a três provas de provocação efectuadas no intervalo de 1 mês, provas de esforço em tapete rolante (T) e com bicicleta ergométrica (B) e prova de metacolina, efectuadas sob condições ambientais controladas e com interrupção da medicação relevante.

**Resultados:** Sensibilidade: T - redução VEMS  $\geq 10\%$  = 82%; B - redução VEMS  $\geq 10\%$  = 57%; T - redução DEMI  $\geq 10\%$  = 86%; B - redução DEMI  $\geq 10\%$  = 81%. Especificidade: T & B - redução VEMS  $\geq 10\%$  = 100%; T - redução DEMI  $\geq 10\%$  = 40%; B - redução DEMI  $\geq 10\%$  = 33%. Não se identificaram respostas broncoconstritoras tardias ao exercício. As crianças asmáticas com prova de esforço positiva apresentaram uma reactividade à metacolina significativamente superior à dos asmáticos com prova negativa.

**Conclusões:** A prova de esforço em tapete rolante representa o melhor teste para diagnóstico da AIE na criança. O parâmetro funcional normalizado a ser utilizado deverá ser o VEMS, aceitando-se uma redução de 10% como critério de positividade. Os doentes com resposta positiva ao esforço foram igualmente mais reactivos à prova de metacolina, isto é apresentam hiperreactividade brônquica inespecífica mais grave, o que substantia o interesse da terapêutica preventiva anti-inflamatória com corticóides tópicos e/ou anti-leucotrienos no controle da AIE.

**Palavras-chave:** Asma induzida pelo exercício; Criança; Provas de esforço; Normalização.

## ABSTRACT

### *EXERCISE-INDUCED ASTHMA IN CHILDREN. A CONTRIBUTION FOR THE STANDARDIZATION OF CHALLENGE TESTS*

*Exercise-induced asthma (EIA) is very prevalent in asthmatic children, but its etiopathogenesis is not well clarified. Also, challenge tests for EIA diagnosis are not standardised.*

*Purposes: To study the sensitivity and specificity of different functional parameters (PEF vs FEV<sub>1</sub>) and equipment (cycle ergometer vs treadmill) used in exercise challenges; to investigate whether a late asthmatic response to exercise occurs; to correlate the results obtained with a standardised nonspecific bronchial challenge test (methacholine).*

*Methods: We studied 22 asthmatic children and 10 rhinitic (control group), with 7-15 years. All the children were submitted to three challenge tests during one month, treadmill exercise test (T), bicycle ergometer test (B) and methacholine test. The laboratory conditions of the tests were controlled and relevant medications were withheld.*

*Results: Sensitivity: T - FEV<sub>1</sub> fall  $\geq 10\%$  = 82%; B - FEV<sub>1</sub> fall  $\geq 10\%$  = 57%; T - PEF fall  $\geq 10\%$  = 86%; B - PEF fall  $\geq 10\%$  = 81%. Specificity: T & B - FEV<sub>1</sub> fall  $\geq 10\%$  = 100%; T - PEF fall  $\geq 10\%$  = 40%; B - PEF*

\* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

\*\* Técnica de Cardiopneumografia do Hospital de Dona Estefânia

\*\*\* Especialista de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

\*\*\*\* Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

fall >= 10% = 33%. No late asthmatic response to exercise was found. The positive responders to exercise challenge had a significantly higher methacholine bronchial responsiveness.

**Conclusions:** The treadmill exercise test is the best diagnostic method for EIA in children. The standard functional parameter must be FEV<sub>1</sub>, considering a 10% fall as positive criteria. The positive responders to exercise showed increased methacholine responsiveness. The existence of a more severe nonspecific bronchial hyperresponsiveness in these patients supports the use of anti-inflammatory preventive therapy in EIA, namely inhaled corticosteroids and/or antileukotrienes.

**Key-words:** Exercise-induced asthma (EIA); Children; Exercise challenge; Standardization.

#### Abreviaturas usadas:

AIE:	Asma induzida pelo exercício
DEMI:	Débito expiratório máximo instantâneo
VEMS:	Volume expiratório máximo no primeiro segundo
T:	Prova de esforço em tapete rolante
B:	Prova de esforço em bicicleta ergométrica
PAF:	Factor activador de plaquetas
NCF:	Factor quimiotático de neutrófilos
ECP:	Proteína catiónica do eosinófilo
mch:	Metacolina
S:	Sensibilidade
E:	Especificidade
VPP:	Valor predictivo positivo
VPN:	Valor predictivo negativo
VP:	Verdadeiros positivos
VN:	Verdadeiros negativos
FP:	Falsos positivos
FN:	Falsos negativos
RT:	Resposta tardia

## INTRODUÇÃO

A AIE foi descrita pela primeira vez no século I por Aretaeus da Capadócia.<sup>1</sup> Não existem na literatura referências posteriores a AIE até ao século XVII, altura em que Sir John Floyer<sup>2</sup> escreveu um tratado sobre asma; nesta altura, este fenómeno era considerado como uma entidade clínica distinta. Em 1962, Jones<sup>3</sup> estabeleceu pela primeira vez a AIE como uma manifestação clínica de asma brônquica. Actualmente o exercício é considerado, de modo consensual, como importante factor desencadeante de broncoconstrição no doente asmático.

No doente com asma brônquica o esforço físico pode levar a um aumento transitório da resistência das vias aéreas, dependendo a sua existência e conseqüente gravidade do nível de ventilação atingido e mantido, assim como da concentração de água e temperatura no ar inspirado e do intervalo que decorreu desde um episódio anterior de broncoconstrição relacionado com o esforço. A broncoconstrição máxima ocorre geralmente 3 a 10

minutos após o esforço, sendo habitual uma recuperação espontânea num intervalo de 30 a 90 minutos.

A AIE é mais frequente em idade pediátrica, estimando-se uma prevalência desta entidade de aproximadamente 70 a 90% na criança asmática.<sup>4,5</sup> As crianças com AIE podem referir dispneia, pieira, tosse, toracalгия ou cansaço, durante ou após a realização do exercício físico; estes sintomas são de curta duração e acompanham-se de hiperinsuflação e hipoxémia arterial.<sup>6,7</sup>

A prevalência de AIE na população geral varia de 3 a 15%,<sup>8-13</sup> sendo muitas vezes um diagnóstico insuspeito na criança ou jovem atleta.<sup>13-16</sup> Em 1972 um adolescente foi privado da sua medalha de ouro olímpica de natação devido ao uso de medicação anti-asmática, proibida durante a realização dos Jogos.<sup>17</sup> Em 1984 foram efectuados questionários e provas de esforço aos atletas concorrentes aos Jogos Olímpicos, obtendo-se um surpreendente resultado positivo em 11%, dos quais 50% desconheciam que tinham AIE.<sup>15</sup> Em 1990 o Comité Olímpico Internacional efectuou uma revisão da lista de fármacos proibidos durante as actividades desportivas, aceitando o uso de medicação anti-asmática, tal como  $\beta_2$ -agonistas inalados, corticosteróides inalados, xantinas e cromonas. Nos Jogos Olímpicos de 1996 foi efectuado um questionário aos atletas americanos participantes nos Jogos, constatando-se que 17% tinham diagnóstico de asma brônquica e 10% efectuaram medicação anti-asmática durante a realização dos Jogos.<sup>18</sup>

A patogénese da AIE permanece pouco esclarecida. Os principais mecanismos etiopatogénicos propostos consistem em estímulos térmico e osmótico, relacionados com a hiperventilação e em resposta neurogénica induzida pelo exercício (figura 1).

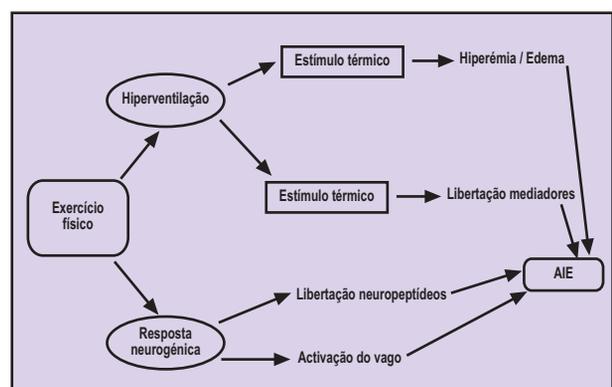


Figura 1: Mecanismos etiopatogénicos propostos na asma induzida pelo exercício.

### 1. Estímulo térmico (teoria vascular):

McFadden demonstrou que o calibre dos capilares pulmonares varia com mudanças súbitas de temperatura, propondo a hipótese vascular como mecanismo fundamental da AIE.<sup>19</sup> A hiperventilação que ocorre durante o exercício físico, com “perda de calor” e conse-

quente arrefecimento do ar inspirado, condicionaria um rápido e aumentado afluxo de sangue para o pulmão, com alterações da microcirculação peribrônquica, com hiperémia e edema da mucosa, com conseqüente obstrução brônquica. Vários estudos têm demonstrado que a gravidade da obstrução brônquica induzida pelo exercício varia com mudanças de temperatura do ar inspirado,<sup>20-24</sup> a “perda de calor” que ocorre durante a realização do exercício, inversamente proporcional à temperatura do ar inspirado, relacionar-se-ia directamente com a gravidade da obstrução brônquica.<sup>25,26</sup> Os doentes asmáticos possuindo habitualmente capilares pulmonares hipertrofiados estariam particularmente predispostos à ocorrência deste fenómeno.<sup>27</sup>

## **2. Estímulo osmótico (teoria da libertação de mediadores):**

Anderson et al. sugerem que o estímulo osmótico é o mecanismo predominante da AIE.<sup>28,29</sup> A “perda de água” com conseqüente desidratação da mucosa brônquica, devida à hiperventilação, condicionaria uma alteração transitória da osmolaridade do líquido que reveste as vias aéreas (hiperosmolaridade), estimulando a libertação não imunológica de mediadores de inflamação,<sup>30-33</sup> tais como histamina,<sup>34-37</sup> PAF,<sup>38</sup> prostaglandinas (PGD<sub>2</sub> e PGF<sub>2a</sub>),<sup>39,40</sup> leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>),<sup>41-44</sup> NCF<sup>45-47</sup> e ECP,<sup>48-50</sup> por desgranulação de mastócitos e basófilos e estimulação de outras células inflamatórias das vias aéreas, com conseqüente resposta broncoconstritora imediata e eventualmente tardia.<sup>47</sup>

## **3. Resposta neurogénica:**

Um dos primeiros mecanismos etiopatogénicos propostos na AIE consiste num desequilíbrio do sistema nervoso autónomo, com predomínio da estimulação parassimpática, com activação do vago e broncoconstrição reflexa.<sup>51,52</sup> Mais recentemente, foi sugerido que a resposta broncomotora ao exercício seria resultado da libertação de neuropeptídeos a partir das terminações nervosas expostas ao estímulo osmótico induzido pelo exercício.<sup>53-55</sup>

Entre as provas de provocação utilizadas para o diagnóstico funcional da asma brônquica, as provas de esforço são consideradas o teste com maior especificidade.<sup>4,5,56</sup> Se os testes de provocação brônquica farmacológicos, tais como prova de metacolina e histamina, estão actualmente bem estandardizados e são universalmente utilizados, conhecendo-se bem a sua sensibilidade e especificidade diagnóstica bem como a sua reprodutibilidade,<sup>57-59</sup> as provas de esforço não têm ainda uma metodologia internacionalmente aceite, pelo que a sua utilização diagnóstica e em projectos de investigação, é ainda limitada.

Relativamente à resposta broncomotora induzida pelo exercício, alguns aspectos permanecem ainda controversos na actualidade.

A existência de uma resposta broncoconstritora tardia ao exercício, de modo semelhante ao documentado após provocação brônquica específica com alérgenos, em cerca de 50 a 75% dos doentes com asma,<sup>60,61</sup> é um tema que permanece em discussão. Segundo alguns autores,<sup>62-76</sup> os doentes com AIE para além da resposta imediata poderiam também desenvolver uma resposta broncomotora tardia ao exercício. Esta resposta ocorreria após a recuperação da resposta imediata, 4 a 12 horas após o esforço físico, desaparecendo nas 24 horas após o exercício.

Outro assunto que persiste actualmente como motivo de discordância entre vários autores,<sup>77-83</sup> consiste na eventual existência de uma correlação entre a resposta broncoconstritora induzida pelo exercício físico e pela prova de provocação brônquica farmacológica com metacolina.

Atendendo à existência de factores condicionantes da adequada normalização das provas de esforço, foi desenhado um protocolo de estudo da resposta broncomotora ao exercício em crianças asmáticas, com os seguintes objectivos:

- Estudar a influência de diferentes parâmetros funcionais utilizados na avaliação da resposta broncomotora ao esforço, DEMI e VEMS, na sensibilidade e especificidade de uma prova de esforço estandardizada;
- Estudar a influência de diferentes tipos de equipamento, bicicleta ergométrica e tapete rolante, na sensibilidade e especificidade das provas de esforço para o diagnóstico de asma brônquica na criança;
- Averiguar a eventual existência de respostas broncomotoras tardias após a prova de esforço;
- Correlacionar os resultados obtidos nas provas de esforço com a resposta a um teste de provocação brônquica farmacológico estandardizado (prova de metacolina), particularmente nos doentes que apresentem resposta broncoconstritora tardia.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

### **I. POPULAÇÃO**

#### **1. População em estudo:**

Foram incluídas, de modo aleatório, 22 crianças da Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia com diagnóstico clínico de asma brônquica, segundo os critérios da *Global Initiative for Asthma*.<sup>84</sup> As crianças apresentavam idades compreendidas entre os 7 e os 15 anos, com uma idade média de 11.0 (±2.4) anos e uma relação sexo masculino/feminino de 0.4/1. Dezasseis crianças (73%) apresentavam história de asma de esforço. Existiam concomitantemente queixas de alergia naso-sinusal em 95% das crianças e 82% eram atópicas, sendo atopia definida pela presença de pelo menos um teste cutâneo por *prick* com aeroalérgenos positivo (tabela 1).

Tabela 1 — Grupo com asma brônquica

CASO	SEXO	IDADE (anos)	AIE (clínica)	TC	PROVA DE ESFORÇO				TESTE MCH PD20VEMS (µmol)
					BICICLETA		TAPETE ROLANTE		
					% redução	resposta tardia*	% redução	resposta tardia+	
1	M	13	+	+	VEMS - 4 DEMI - 10	—	VEMS - 14 (5') DEMI - 41	—	0.11
2	M	7	+	+	VEMS - — DEMI - 12	—	VEMS - 30 (5') DEMI - 31	11% (8H)	0.13
3	M	11	-	-	VEMS - — DEMI - 16	—	VEMS - — DEMI - 11	—	10.43
4	F	11	-	+	VEMS - — DEMI - —	—	VEMS - — DEMI - 12	—	0.18
5	F	10	+	-	VEMS - 13 (3') DEMI - 17	10% (10H)	VEMS - 21 (3') DEMI - 27	12 % (9H)	0.12 0.04
6	F	9	+	+	VEMS - 25 (3') DEMI - 24	—	VEMS - 46 (3') DEMI - 50	—	0.04
7	F	10	-	-	VEMS - — DEMI - —	—	VEMS - — DEMI - —	—	0.26
8	F	12	+	-	VEMS - 10 (3') DEMI - 25	—	VEMS - 12 (3') DEMI - 10	—	3.28
9	F	12	+	+	VEMS - — DEMI - —	—	VEMS - 12 (3') DEMI - 10	—	0.76
10	M	12	+	+	VEMS - 14 (5') DEMI - 19	—	VEMS - 22 (3') DEMI - 20	—	0.31
11	F	15	-	+	VEMS - 9 DEMI - 39	—	VEMS - — DEMI - 31	—	1.07
12	F	11	-	-	VEMS - 17 (3') DEMI - 35	—	VEMS - 13 (5') DEMI - 36	12 %	0.13
13	F	10	+	+	VEMS - 25 (3') DEMI - 15	—	VEMS - 43 (1') DEMI - 48	—	0.03
14	M	8	+	+	VEMS - 58 (3') DEMI - 53	—	VEMS - 72 (1') DEMI - 66	—	0.08
15	F	10	+	+	VEMS - — DEMI - —	—	VEMS - 18 (1') DEMI - 20	—	—
16	F	11	+	+	VEMS - 19 (1') DEMI - 26	—	VEMS - 19 (1') DEMI - 7	—	0.03
17	F	15	+	+	VEMS - 13 (5') DEMI - 13	—	VEMS - 23 (15') DEMI - 30	—	0.21
18	M	12	-	+	VEMS - — DEMI - 18	—	VEMS - 46 (10') DEMI - 44	—	0.09
19	F	7	+	+	VEMS - 27 (3') DEMI - 22	—	VEMS - 10 (1') DEMI - 18	—	0.46
20	F	8	+	+	**	—	VEMS - 12 (3') DEMI - —	—	0.27
21	F	13	+	+	VEMS - 50 (10') DEMI - 44	—	VEMS - 33 (5') DEMI - 19	—	0.04
22	F	15	+	+	VEMS - 29 (3') DEMI - 27	—	VEMS - 23 (3') DEMI - 28	—	0.13

\* Resposta tardia (resposta positiva) = redução DEMI  $\geq$  20%

\*\* Não conseguiu realizar o exame (pernas demasiado curtas)

Todas as crianças tinham uma altura superior a 125cm. Todas as crianças se encontravam assintomáticas, sem história de agudização de asma ou infecção respiratória viral nos últimos seis meses e sem contra-indicação para prova de provocação brônquica, nomeadamente sem obstrução (VEMS basal  $\geq$ 80% do valor previsto).

## 2. Grupo controlo:

Foi estudada uma amostra de 10 crianças, observadas na Consulta de Imunoalergologia por rinite, sem asma

brônquica, com idade média e distribuição por sexo semelhantes às do grupo de crianças asmáticas ( $p=0.28$ ); 60% destas crianças eram atópicas (tabela 2).

Antes da realização das provas foram interrompidas as medicações relevantes, susceptíveis de interferir com o resultado das mesmas, tais como anti-histamínicos (48 horas), xantinas e cromoglicato de sódio (24 horas),  $\beta_2$ -adrenérgicos inalados de longa e curta acção (12 e 6 horas).<sup>85</sup> Nenhum dos doentes estava medicado com corticóides sistémicos. Foi obtido o consentimento de

Tabela 2 — Grupo controlo

CONTROLO	SEXO	IDADE (anos)	AIE (clínica)	TC	PROVA DE ESFORÇO				TESTE MCH PD20VEMS (µmol)
					BICICLETA		TAPETE ROLANTE		
					% redução	resposta tardia*	% redução	resposta tardia+	
1	F	11	-	+	VEMS - — DEMI - 21	—	VEMS - — DEMI - 15	—	—
2	F	11	-	-	VEMS - — DEMI - 17	—	VEMS - — DEMI - 14	—	—
3	f	9	-	-	VEMS - 4 DEMI - 12	—	VEMS - 7 DEMI - 5	—	—
4	F	11	-	+	VEMS - 7 DEMI - 17	—	VEMS - 8 DEMI - 20	—	0.58
5	M	8	-	+	VEMS - DEMI - 10	—	VEMS - 3 DEMI - 7	—	0.81
6	F	9	-	-	VEMS - 3 DEMI - 9	—	VEMS - 4 DEMI - 7	—	6.03
7	M	8	-	+	++	—	VEMS - 3 DEMI - 18	—	—
8	F	12	-	-	VEMS - 4 DEMI - 2	—	VEMS - 7 DEMI - 10	—	—
9	F	10	-	+	VEMS - 2 DEMI - 10	—	VEMS - 4 DEMI - 11	—	—
10	M	12	-	+	VEMS - — DEMI - —	—	VEMS - 4 DEMI - —	—	—

\* Resposta tardia (resposta positiva) = redução DEMI  $\geq$  20%

\*\* Não conseguiu realizar o exame (pernas demasiado curtas)

todos os pais ou responsáveis para a participação das crianças. O estudo foi aprovado pela comissão de ética do Hospital de Dona Estefânia.

## II. ESTUDO DA FUNÇÃO PULMONAR

No intervalo máximo de um mês foi efectuado estudo da função pulmonar de todas as crianças, por espirometria basal e após prova de provocação brônquica com metacolina, prova de esforço em bicicleta ergométrica, prova de esforço em tapete rolante e num dia controle, sem prova de provocação prévia.

### 1. Prova de Metacolina:

O teste de provocação brônquica com metacolina foi efectuado por método previamente estandardizado, utilizando um dosímetro.<sup>86,87</sup> A prova de provocação inalatória foi efectuada por nebulização (nebulizador ultrassónico DeVilbiss 99) de doses progressivamente crescentes de metacolina, até uma dose que provocasse uma redução do VEMS  $\geq$  20% em relação ao valor basal (critério de positividade da prova) ou até uma dose máxima cumulativa de 11.5mmol. O resultado da prova foi expresso em PD<sub>20</sub>VEMSmch, calculado multiplicando a dose cumulativa de metacolina pela redução percentual do VEMS em relação ao valor basal e dividindo este resultado por 20.

## 2. Provas de esforço:

### 2.1. Prova de esforço em bicicleta ergométrica:

Foi efectuada prova de esforço em bicicleta ergométrica electrónica, de acordo com um protocolo rectangular.<sup>88</sup> A carga utilizada foi aumentada tão rapidamente quanto possível até se atingir a frequência cardíaca alvo, correspondente a 90% do valor máximo previsto para a idade (+/- 170 bpm), permanecendo depois constante até ao final da prova. A carga máxima foi calculada de acordo com o peso do doente (2.5watts/Kg). A monitorização da frequência cardíaca foi efectuada por sensor colorimétrico colocado no lóbulo da orelha.

### 2.2. Prova de esforço em tapete rolante:

Foi efectuada prova de esforço em tapete rolante, comandado manualmente até se atingir uma frequência cardíaca alvo estável, 90% da máxima para a idade (+/- 170 bpm), com monitorização constante do electrocardiograma. Utilizou-se o protocolo modificado de Naughton (tabela 3),<sup>89</sup> de forma a poder-se estabelecer uma correlação teórica com consumos de oxigénio e deste modo poder-se comparar o nível de esforço atingido em ambos os equipamentos.

As provas de esforço foram efectuadas sob condições ambientais controladas, sendo a temperatura do laboratório mantida constante entre 19 e 21°C e a humidade relativa entre 40 e 60%.<sup>90</sup> As crianças executaram as provas com pinça nasal. A duração do esforço físico foi de 8 minutos.<sup>91,92</sup>

**Tabela 3 — Protocolo de Naughton modificado (exercício em tapete rolante).**

Velocidade	Inclinação (%)
1.0	0
2.0	3.5
2.0	7.0
2.0	10.0
3.0	10.0
3.0	12.5
3.0	15.0
3.4	14.0
3.4	16.0
3.4	18.0
3.4	20.0
3.4	22.0

A avaliação funcional foi efectuada em laboratório, com recurso a um espirómetro (*Vitalograph Compact*), com determinação do DEMI e VEMS basais e aos minutos 1, 3, 5, 10, 15 e 30 após o exercício.

De forma a avaliar a validade da utilização do DEMI na monitorização da resposta broncomotora, comparou-se a sensibilidade e especificidade diagnósticas das provas de esforço utilizando diferentes critérios de positividade: 10% e 20% de redução do VEMS, 10% e 20% de redução do DEMI a partir do valor basal.

Para avaliar a eventual existência de uma resposta broncomotora tardia, efectuou-se a monitorização em ambulatório do DEMI, horariamente até 12 horas após o teste, às 24 horas e de novo horariamente até às 36 horas (dia controle). Foi utilizado o *Mini Wright Peak Flow Meter*. Considerámos a ocorrência de uma resposta tardia quando o DEMI se reduziu 20% ou mais a partir do valor basal.<sup>73,93</sup>

### III. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi efectuada pelo teste *t de Student* para dados não emparelhados, considerando-se significativo um  $p < 0.05$ . Utilizou-se o *coeficiente de correlação de Pearson* para determinar a relação entre a resposta à prova de esforço e à prova de provocação brônquica com metacolina. Para a determinação da sensibilidade, especificidade, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e eficiência dos testes foram utilizadas as seguintes fórmulas:

$$S = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 \qquad E = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$$

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

$$Eficiência = \frac{VN + VP}{Total} \times 100$$

### RESULTADOS

Os resultados obtidos no estudo da função pulmonar nas duas populações estudadas são apresentados nas tabelas 1 e 2, respectivamente relativos ao grupo de crianças asmáticas e grupo controle.

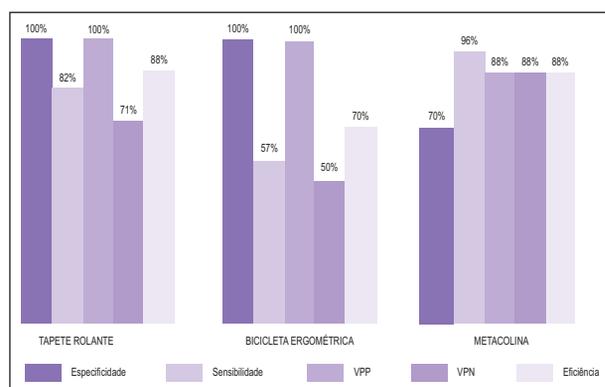
Estudando a sensibilidade, especificidade, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e eficiência dos diferentes parâmetros funcionais utilizados na avaliação da resposta broncomotora ao esforço, DEMI e VEMS, considerando reduções de pelo menos 10% e 20% (tabela 4) constatámos que os melhores valores foram obtidos quando se considerou como critério de positividade a redução de 10% do VEMS: boa sensibilidade (82% no tapete rolante e 57% na bicicleta ergométrica), com absoluta especificidade (100%) e valor predictivo positivo de 100%. A especificidade mais baixa é obtida quando se considera a redução de 10% do DEMI como critério de positividade, 40% no tapete rolante e 33% na bicicleta.

Em seguida, fomos avaliar a influência de diferentes tipos de equipamento, bicicleta ergométrica e tapete

**Tabela 4 — Especificidade, sensibilidade, valor positivo, valor predictivo negativo e eficiência de vários parâmetros funcionais espirométricos na avaliação da resposta broncomotora na prova de esforço.**

PARÂMETRO		Especificidade	Sensibilidade	VPP	VPN	Eficácia
VEMS	10%	Tapete	100%	82%	100%	88%
		Bicicleta	100%	57%	100%	70%
	20%	Tapete	100%	46%	100%	63%
		Bicicleta	100%	29%	100%	50%
DEMI	10%	Tapete	40%	86%	76%	72%
		Bicicleta	33%	81%	74%	67%
	20%	Tapete	90%	59%	93%	69%
		Bicicleta	89%	43%	90%	57%

rolante, na sensibilidade, especificidade, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e eficiência da prova de esforço para diagnóstico de asma brônquica na criança. Considerando como critério de positividade a redução do VEMS de pelo menos 10%, constatamos que a prova de esforço mais sensível foi a efectuada em tapete rolante, 82% para 57% na bicicleta ergométrica, mantendo em ambos os casos uma especificidade e valor predictivo positivo de 100% (tabela 4 e figura 2). Salientamos ainda que apesar de todas as crianças terem uma altura superior a 125cm (altura considerada mínima para efectuar o exercício em bicicleta), duas delas não conseguiram executar a prova em bicicleta, tendo-se adaptado na sua totalidade à prova efectuada em tapete rolante.



**Figura 2 — Valor diagnóstico das provas de provocação na asma brônquica infantil: especificidade, sensibilidade, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo e eficiência do teste.**

Nas crianças com história de asma de esforço (n=16), todas tiveram prova positiva no tapete rolante (100%), enquanto apenas 73% revelaram resposta broncomotora positiva após o exercício em bicicleta (tabela 1).

Nas crianças com prova de esforço positiva a redução do VEMS variou entre um mínimo de 10% e um máximo de 72%, com uma redução média do VEMS de 26.1(±16.5)% na prova em tapete rolante e de 23.8(±15.0)% na prova em bicicleta ergométrica. A redução máxima do VEMS após o esforço verificou-se entre o 1º e o 15º minuto, com uma média de 3.9(±3.5) minutos na prova em tapete rolante e de 3.8(±2.2) minutos na prova em bicicleta ergométrica (tabela 1). Todas as crianças, à excepção de uma com redução do VEMS de 72% no primeiro minuto, tiveram respostas auto-limitadas, recuperando espontaneamente sem medicação.

A prova de metacolina foi positiva em 21 das 22 crianças asmáticas, com uma média geométrica do PD<sub>20</sub>VEMSmch igual a 0.20mmol, apresentando uma sensibilidade de 96% (tabela 1 e figura 2). A especificidade foi de 70%; três crianças do grupo controle apresentaram uma prova de provocação com metacolina positiva, sendo a média geométrica do PD<sub>20</sub>VEMSmch de 1.42mmol (tabela 2).

As crianças asmáticas que apresentaram prova de esforço positiva, em tapete rolante ou bicicleta ergométrica,

tinham simultaneamente uma reactividade brônquica à metacolina significativamente superior à dos asmáticos com prova de esforço negativa (p=0.02). As crianças com prova de esforço positiva tinham uma média geométrica do PD<sub>20</sub>VEMSmch igual a 0.14mmol e as crianças com prova negativa tinham uma média geométrica do PD<sub>20</sub>VEMSmch de 0.85mmol.

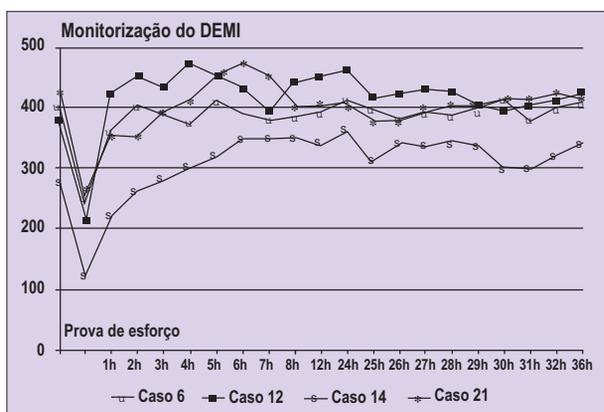
Relacionando a intensidade da resposta broncomotora imediata induzida pela prova de esforço com a reactividade à prova de provocação com metacolina nas crianças asmáticas, constatamos a existência de uma correlação positiva, ou seja quanto maior a resposta broncoconstritora induzida pelo exercício, traduzida por uma maior redução do VEMS a partir do valor basal pre-exercício, maior a hiperreactividade brônquica à metacolina, traduzida por um menor PD<sub>20</sub>VEMSmch (r=-0.33; p<0.0001).

Os resultados da monitorização do DEMI nas 24 horas após a prova de esforço (tabela 1 e 2) e no dia de controle estão representados graficamente, em algumas das crianças estudadas com e sem resposta broncoconstritora imediata ao exercício, respectivamente nas figuras 3 e 4. Não se identificaram respostas broncomotoras tardias, definidas como uma redução do DEMI >=20%, nas 24 horas subsequentes à prova de esforço e no dia controle, quer nas crianças asmáticas quer no grupo controle. No entanto, em três crianças asmáticas (14%) observou-se uma segunda redução do DEMI entre 10 e 15%, 5 a 8 horas após o exercício (figura 5). Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas, em relação à reactividade brônquica na prova de provocação com metacolina, entre estas três crianças asmáticas que esboçaram uma resposta broncoconstritora tardia e o restante grupo que apresentou apenas resposta imediata na prova de esforço, com uma média geométrica do PD<sub>20</sub>VEMSmch de respectivamente 0.13mmol e 0.15mmol (p=0.29).

## DISCUSSÃO

Os nossos resultados permitem afirmar que a prova de esforço é o teste com maior especificidade no diagnóstico de asma brônquica na criança. A prova de esforço foi negativa em todas as crianças do grupo controle, demonstrando uma especificidade e valor predictivo negativo de 100%, independentemente do equipamento utilizado, tapete rolante ou bicicleta ergométrica. A prova realizada em tapete rolante revelou ser a prova de esforço com maior sensibilidade (82%). A prova de esforço em bicicleta ergométrica apresentou uma baixa sensibilidade (57%), pelo que não deverá ser utilizada com fins diagnósticos para identificar asma brônquica infantil (figura 2).

A prova de metacolina revelou a menor especificidade (70%), pois três crianças do grupo controle apresentaram um teste positivo, resultado de acordo com vários autores que estudaram a hiperreactividade brônquica inespecífica em doentes não asmáticos, com alergia nasosinusal, particularmente em atópicos;<sup>58,81,94</sup> repre-



**Figura 3** — Crianças asmáticas com prova de esforço positiva (casos 6, 12 14 e 21). Monitorização do DEMI 24 horas após prova de esforço e no dia controle.

senta no entanto o teste com maior sensibilidade para o diagnóstico de asma (96%), conforme demonstrado por outros autores.<sup>56-58,79</sup>

Relativamente à questão colocada, sobre qual o melhor parâmetro funcional espirométrico a utilizar na monitorização da resposta broncomotora no âmbito das provas de esforço, os nossos resultados permitem afirmar que o VEMS deverá ser o parâmetro funcional a escolher como referência, considerando-se como critério de positividade uma redução de pelo menos 10%.

O DEMI pela sua simplicidade e baixo custo, tem sido objecto de relativa popularidade entre vários autores, não sendo no entanto geralmente referidos os aspectos metodológicos que permitiram a validação do mesmo. No nosso trabalho, constatámos que o DEMI não é um parâmetro adequado para a monitorização da resposta broncomotora na prova de esforço, pois origina uma elevada percentagem de falsos positivos; considerando a redução do DEMI de 10% como critério de positividade obtém-se uma baixa especificidade, 40% no tapete rolante e 33% na bicicleta ergométrica (tabela 4).

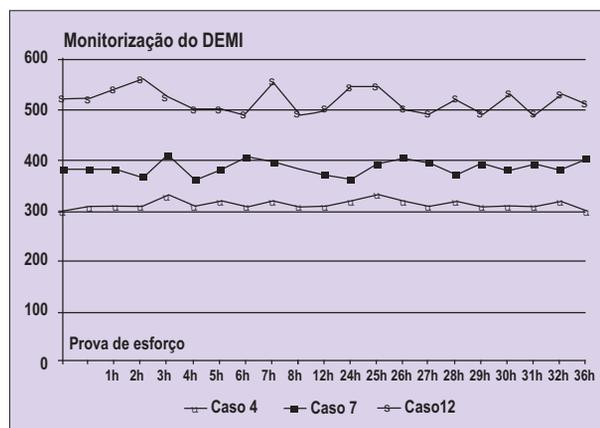
A metodologia utilizada na realização da prova de esforço é muito importante. A utilização de um método estandardizado é imprescindível, de forma a que os resultados obtidos possam ser reprodutíveis e utilizados em projectos de investigação. A gravidade da resposta broncoconstritora induzida pelo exercício físico depende de vários factores, relacionados com o exercício (tipo, intensidade e duração) e com a exposição a alguns factores ambientais.

O tipo de exercício efectuado é importante, sendo a gravidade da resposta crescente consoante se tratar de natação, andar de bicicleta ou correr.<sup>6,95</sup> A temperatura e humidade do ar inspirado são factores ambientais directamente relacionados com a gravidade da resposta. McFadden e outros autores estudaram os efeitos da temperatura, demonstrando que a gravidade da AIE aumenta quando o exercício é efectuado com ar frio.<sup>20-25</sup> Anderson e outros autores estudaram os efeitos da humidade,

demonstrando que a humidificação do ar inspirado durante o esforço físico reduz consideravelmente a resposta broncoconstritora.<sup>28,90,96</sup> A AIE pode também ser indirectamente influenciada pela exposição a alguns factores ambientais que originam um aumento da hiperactividade brônquica do indivíduo, tais como exposição alergénica, poluentes do ar e infecções virais.<sup>97,98</sup> Donde se realça a necessidade de normalização dos procedimentos em relação à realização da prova de esforço, quer quanto ao equipamento utilizado, bicicleta ergométrica ou tapete rolante, quer quanto à necessidade da sua realização em ambiente fechado com controlo da temperatura e humidade do ar inspirado, de forma a que os resultados obtidos possam ser reprodutíveis. O exercício realizado no âmbito de uma prova de esforço deve ser de intensidade constante, o que na prática se consegue mantendo o doente com uma frequência cardíaca constante e equivalente a 90% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade. O esforço deverá ser mantido durante 6 a 8 minutos,<sup>91,92</sup> o doente deverá respirar pela boca e o ar inspirado deverá ter uma temperatura de  $\pm 20^{\circ}\text{C}$  e uma humidade relativa de cerca de 50%.<sup>90</sup>

O equipamento utilizado na prova de esforço é importante. No nosso estudo, em que a prova de esforço foi efectuada em condições laboratoriais com controlo da temperatura e humidade do ar inspirado, demonstrou-se que o tapete rolante, introduzido em 1976 por Heimlich, é mais sensível que a bicicleta ergométrica.<sup>91</sup>

A existência de respostas broncomotoras tardias após o exercício, de modo semelhante ao documentado após provocação brônquica específica com alergenos,<sup>60,61</sup> é um tema que permanece controverso até à actualidade. A possibilidade do exercício induzir uma resposta asmática tardia foi descrita pela primeira vez por Bierman et al.<sup>(62)</sup> Desde então vários autores têm publicado estudos em que descrevem a ocorrência de resposta tardia após o exercício (tabela 5),<sup>63-76</sup> com uma prevalência variando entre 2%<sup>68</sup> a 89%.<sup>65</sup> A existência desta resposta bifásica correlaciona-



**Figura 4** — Crianças asmáticas com prova de esforço negativa (casos 4, 7 e 11): Monitorização do DEMI 24 horas após prova de esforço e no dia controle.

Tabela 5 — Meta-análise de estudos sobre resposta tardia ao exercício.

AUTOR	ANO	N	IDADE (MÉDIA/INTERVALO)	REL.	ATOPIA	PROVA DE ESFORÇO	DIA CONTROLE	CRITÉRIO PARA RT	RT	PREVALÊNCIA DE RT
Lee et al(63)	1083	46	N.R. (9 a 38 anos)	1.9/1	N.R.	tapete	sim	VEMS - N.R.	sim	32.6%
Hornt et al(64)	1984	8	23 anos (16 a 32)	0.6/1	50%	corrida livre	não	VEMS ≥ 15%	sim	50%
Bierman et al(65)	1984	9	27 anos (19 a 48)	1.3/1	100%	tapete	sim	DEMI ≥ 10% ou VEMS ≥ 10%	sim	88.9%
Likura et al(66)	1985	36	11 anos (intrv. N.R.)	1.8/1	100%	bicicleta	sim	VEMS - N.R.	sim	47.2%
Boner et al(67)	1985	23	10 anos (7 a 14)	1.2/1	N.R.	corrida livre	sim	DEMI > 15%	sim	46.2%
Rubinstein et al(68)	1987	53	22 anos (interv. N.R.)	1.5/1	N.R.	tapete	sim	vems ≥ 20%	sim	1.9%
Boulet et al(69)	1987	24*	24 anos (17 a 39)	0.5/1	79%	bicicleta	sim	VEMS ≥ 10%	sim	30.4%
Zawadski et al(99)	1988	20	31 anos (interv. N.R.)	0.4/1	100%	bicicleta	sim**	VEMS ≥ 15%	não	—
Speelberg et al (70)	1989	86***	27 anos (interv. N.R.)	1.2/1	83%	bicicleta	sim	DEMI ≥ 10%	sim	38.4%
Martorell Ararons et al(71)	1990	27	12 anos (8 a 15)	2/1	N.R.	bicicleta	não	DEMI ≥20%	sim	40%
Boner et al(72)	1990	43	N.R. (8 a 14 anos)	N.R.	N.R.	corrida livre	sim	VEMS ≥ 15%	sim	16.3%
Verhoeff et al(73)	1990	81	26 anos (interv. N.R.)	N.R.	N.R.	bicicleta	sim	DEMI ≥ 20%	sim	9.9%
Karjalainen(93)	1991	404	21 anos (18 a 28)	1/0	85%	corrida livre	sim	DEMI ≥ 20%	não	—
Pujol et al(82)	1992	9	18 anos (15 a 21)	8/1	100%	bicicleta	sim	VEMS ≥20%	não	—
Boner et al(100)	1992	26	11 anos (8 a 13)	0.7/1	N.R.	tapete	sim	DEMI ≥15%	não	—
Koh et al(74)	1994	24	11 anos (7 a 14)	1.7/1	100%	tapete	sim	VEMS ≥ 15%	sim	25%
Hofstra et al(101)	1996	17	10 anos (7 a 14)	0.9/1	88%	tapete	sim	VEMS****	não	—
Arias Irigoyen(102)	1996	46	15 anos (interv. N.R.)	1.6/1	100%	tapete e corrida livre	sim	DEMI ≥ 20%	não	—
Chhabra et al(75)	1998	16	25 anos (interv. N.R.)	N.R.	44%	bicicleta	sim	VEMS ≥ 10%	sim	50%
Sano et al(76)	1998	71	N.R. (6 a 16 anos)	1.5/1	N.R.	bicicleta	sim	VEMS ≥ 15%	sim	28.1%
Morais Almeida et al	2000	22	11 anos (7 a 15)	0.4/1	82%	tapete e bicicleta	sim	DEMI ≥ 20%	não	—

se com a intensidade da resposta imediata<sup>63,66,76</sup> e principalmente com uma recuperação mais lenta após esta resposta inicial<sup>66,69,76</sup> e é geralmente salientado que a sua prevalência é maior na criança do que no adulto. Nos vários estudos, a existência de resposta tardia ao exercício não apresentou correlação com a gravidade clínica da asma, estatuto atópico ou dados demográficos, tais como idade e sexo.

Outros estudos, pelo contrário, têm demonstrado a não existência de respostas tardias após o exercício (tabela 5);<sup>82,93,99-102</sup> destacando-se o facto de, na sua maioria, se tratarem de publicações mais recentes. No entanto, Chhabra et al<sup>75</sup> e Sano et al<sup>76</sup> vieram recentemente avivar esta polémica encontrando prevalências de resposta asmática tardia de 50% e 28%, sem qualquer relação com a gravidade da clínica nos indivíduos estudados.

A metodologia aplicada nos vários estudos poderá ser responsável pelos resultados díspares encontrados. Uma das principais críticas apontada tem sido a inexistência de um dia controle, com monitorização da função pulmonar sem prova de provocação prévia, que poderá condicionar a existência de falsos diagnósticos relacionados com a variabilidade espontânea da função pulmonar.<sup>68,93,101</sup> A existência de diferentes critérios de positividade para a definição de resposta asmática tardia ao exercício poderá ser outra justificação. Salienta-se o facto de alguns dos estudos que encontraram prevalências elevadas de respostas tardias ao exercício terem utilizado como critério de positividade uma redução do DEMI  $\geq 10\%$  ou  $\geq 15\%$ .<sup>65,67,70</sup>

No nosso trabalho, efectuado em 22 crianças asmáticas, utilizando um critério de positividade previamente validado,<sup>73,93</sup> um dia de controlo com monitorização da função pulmonar sem prova de provocação prévia e um grupo de controlo constituído por crianças não asmáticas para confirmação dos resultados, não foi possível

documentar a existência de uma verdadeira resposta asmática tardia nas 24 horas subsequentes à prova de esforço, parecendo portanto a sua existência não se tratar de um fenómeno genuíno da AIE, mas antes de um artefacto possivelmente devido a erros metodológicos de alguns dos estudos referenciados. Em três das crianças asmáticas estudadas (figura 5) constatámos a ocorrência de uma queda secundária da função pulmonar, mas com uma redução do DEMI  $< 20\%$ , nas 5 a 8 horas após o exercício físico. Salientamos ainda o facto de uma criança, com queda de 72% do VEMS no primeiro minuto após o exercício, ter efectuado medicação broncodilatadora após a resposta imediata.

A existência de uma correlação entre a resposta broncomotora induzida pelo exercício físico e pela prova de provocação brônquica inespecífica com metacolina é outro assunto que permanece actualmente em discussão. Alguns estudos têm demonstrado a existência de correlação

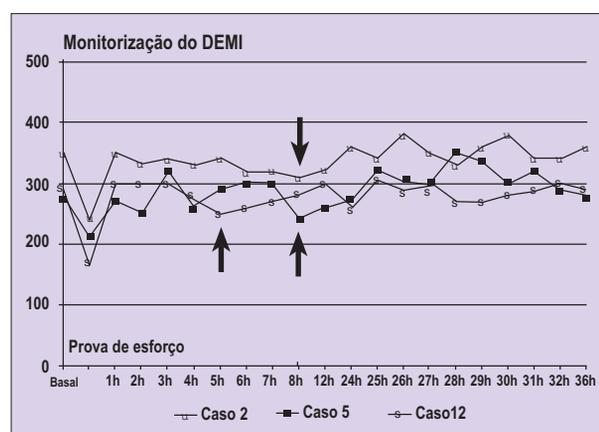


Figura 5 — Crianças asmáticas com redução tardia do DEMI entre 10% e 15% após prova de esforço (casos 2, 5 e 12).

entre a intensidade da resposta induzida pelo exercício e a reactividade à metacolina.<sup>77-79,82</sup> Outros estudos, pelo contrário, não encontraram relação entre a intensidade da resposta broncoconstritora ao exercício e à metacolina.<sup>80,81,83</sup>

No nosso trabalho constatámos a existência de uma correlação positiva entre a resposta broncomotora induzida pelo exercício e pela prova de provocação farmacológica com metacolina. As crianças asmáticas com prova de esforço positiva apresentaram uma reactividade à metacolina significativamente superior à dos asmáticos com prova de esforço negativa, sendo a intensidade da resposta imediata induzida pelo exercício directamente proporcional à gravidade da reactividade brônquica com a metacolina.

Os nossos resultados, tal como tem sido proposto por outros autores, substanciam o interesse da terapêutica preventiva anti-inflamatória nos doentes com AIE moderada a grave, nomeadamente corticosteróides por via inalatória<sup>103-105</sup> e/ou anti-leucotrienos.<sup>42-44,106-108</sup> São necessários mais estudos em doentes asmáticos, nomeadamente em idade pediátrica, para esclarecer a relação existente entre AIE e processo inflamatório das vias aéreas.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Adams F.** The extant works of Aretaeus the Cappadocian. The Sydenham Society, London. 1856: 316-8.
2. **Floyer J.** A treatise of the asthma. Wilkins R, Innis W, London. 1698.
3. **Jones RS, Buston MH, Wharton MJ.** The effect of exercise on ventilatory function in the child with asthma. *Br J Dis Chest.* 1962; 56: 78-86.
4. **Kattan M, Keens TG, Mellis CM, Levison H.** The response to exercise in normal and asthmatic children. *J Pediatr.* 1978; 92: 718-21.
5. **Custovic A, Arifhodzic N, Robinson A, Woodcock A.** Exercise testing revisited: the response to exercise in normal and atopic children. *Chest.* 1994; 105: 1127-32.
6. **Mahler DA.** Exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25: 554-61.
7. **Wiens L, Sabath R, Ewing L, Gowdamarajan R, Portnoy J, Scagliotti D.** Chest pain in otherwise healthy children and adolescents is frequently caused by exercise-induced asthma. *Pediatrics.* 1992; 90: 350-3.
8. **Tsanakas JN, Milner RD, Bannister OM, Boon AW.** Free running asthma screening test. *Arch Dis Child.* 1988; 63: 261-5.
9. **Bransford RP, McNutt GM, Fink Jn.** Exercise-induced asthma in adolescent gym class population. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1991; 94: 272-4.
10. **Williams D, Bruton J, Wilson I.** Screening a state middle school for asthma using the free running asthma screening test. *Arch Dis Child.* 1993; 69: 667-9.
11. **Rupp NT, Brudno DS, Guill MF.** The value of screening for risk of exercise-induced asthma in high school athletes. *Ann Allergy.* 1993; 70: 339-42.
12. **Vacek L.** Incidence of exercise-induced asthma in high school population in British Columbia. *Allergy Asthma Proc.* 1997; 18: 89-91.
13. **Randolph C, Fraser B, Matasavage C.** The free running athletic screening test as a screening test for exercise-induced asthma in high school. *Allergy Asthma Proc.* 1997; 18: 93-8.
14. **Rice SG, Bierman CW, Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE.** Identification of exercise-induced asthma among intercollegiate athletes. *Ann Allergy.* 1985; 55: 790-3.
15. **Pierson WE, Voy RO.** Exercise-induced bronchospasm in the XXIII summer Olympic games. *N Engl Reg Allergy Proc.* 1988; 9: 209-13.
16. **Rupp NT, Guill MF, Brudno DS.** Unrecognized exercise-induced bronchospasm in adolescent athletes. *Am J Dis Child.* 1992; 146: 941-4.
17. **Olympic MD.** Win some, lose some. *Med World News.* 1972; 13: 27-35.
18. **Weiler JM, Layton T, Hunt M.** Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 722-6.
19. **McFadden ER.** Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet.* 1990; 335: 880-3.
20. **Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH, et al.** Enhancement of exercise-induced asthma by cold air breathing. *N Engl J Med.* 1977; 297: 743-7.
21. **Chen WY, Horton DJ.** Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma. *Respiration.* 1977; 34: 305-13.
22. **Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH, et al.** Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest.* 1978; 61: 433-40.
23. **Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, Strauss RH, Jaegger JJ.** Role of respiratory heat exchange in the production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol.* 1979; 46: 467-75.
24. **Bundgaard A, Ingemann-Hansen J, Schmidt A, et al.** Influence of temperature and relative humidity of inhaled gas on exercise-induced asthma. *Eur J Respir Dis.* 1982; 63: 239-44.
25. **Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, Jaegger JJ.** Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol.* 1979; 46: 476-83.
26. **Gilbert IA, McFadden ER.** Airway cooling and rewarming: the second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest.* 1992; 90: 699-704.
27. **Dunill MS.** The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol.* 1960; 13: 27-33.
28. **Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R, Perry CP, Daviskas E.** Sensitivity to heat and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis.* 1982; 63: 459-71.
29. **Anderson SD.** Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 660-5.
30. **Sheppard D, Eschenbacher WL.** Respiratory water loss as a stimulus to exercise-induced bronchoconstriction asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 640-2.
31. **Eschenbacher WL, Sheppard D.** Respiratory heat loss is not the sole stimulus for bronchoconstriction induced by isocapnic hyperpnea with dry air. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131: 894-901.
32. **Smith CM, Anderson SD.** Hyperosmolarity as the stimulus to asthma induced by hyperventilation. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 77: 729-36.
33. **Argyros GJ, Phillips YY, Rayburn DB, Rosenthal RR, Jaeger JJ.** Water loss without heat flux in exercise-induced bronchospasm. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1419-24.
34. **Anderson SD, Bye PT, Schoeffel RE, et al.** Arterial plasma histamine level at rest, and during and after exercise in patients with asthma: effects of terbutaline aerosol. *Thorax.* 1981; 36: 259-67.
35. **Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Schleimer RP, Lichtenstein LM.** Interaction between hyperosmolar and IgE-mediated histamine release from basophils and mast cells. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130: 86-91.

36. Flint KC, Leung KB, Hudspith BN, Pearce FL, Brostoff J, Johnson NM. The function and properties of human lung mast cells. *Respiration*. 1986; 2: 31-41.
37. Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 135: 1043-8.
38. Wilkens JH, Wilkens H, Uffmann J, et al. Effects of a PAF-antagonist (BN 52063) on bronchoconstriction and platelet activation during exercise induced asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 1990; 29: 85-91.
39. O'Sullivan S, Roquet A, Dahlen B, et al. Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J*. 1998; 12: 345-50.
40. Nagakura T, Obata T, Shichijo K, et al. GC/MS analysis of urinary excretion of 9alpha,11beta-PGF2 in acute and exercise-induced asthma in children. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28: 181-6.
41. Kikawa Y, Miyamae T, Inoue Y, et al. Urinary leukotriene E4 after exercise challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89: 1111-9.
42. Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, et al. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma: Inhibitory effect of ICI 204,219, a potent leukotriene D<sub>4</sub>-receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 746-9.
43. Makker HK, Lau LC, Thomson HW, et al. The protective effect of inhaled LTD<sub>4</sub>-receptor antagonist, ICI 204,219 against exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147: 1413-8.
44. Lehnigk B, Rabe KF, Dent G, et al. Effects of a 5-lipoxygenase inhibitor, ABT-761, on exercise-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 in asthmatic patients. *Eur Respir J*. 1998; 11: 617-23.
45. Lee TH, Nagakura T, Cromwell O, et al. Neutrophil chemotactic activity (NCA) and histamine release in atopic and nonatopic individuals after exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129: 409-12.
46. Venge P, Henriksen J, Dahl R, Hakansson L. Exercise-induced asthma and the generation of neutrophil chemotactic activity. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 85: 498-504.
47. Crimi E, Balbo A, Milanese M, Miadonna A, Rossi GA, Brusasco V. Airway inflammation and occurrence of delayed bronchoconstriction in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 507-12.
48. Venge P, Henriksen J, Dahl R. Eosinophils in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88: 699-704.
49. Tsuda H, Tsuda A, Ito M, Nambu M, Mayumi M, Mikawa H. Roles of eosinophils and catecholamines in pathophysiology of exercise-induced asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 1993; 4: 221-5.
50. Yoshikawa T, Shoji S, Fujii T, et al. Severity of exercise-induced bronchoconstriction is related to airway eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Eur Respir J*. 1998; 12: 879-84.
51. Barnes PJ, Brown MJ, Silverman M, Dollery CT. Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation induced asthma. *Thorax*. 1981; 36: 435-40.
52. Pichurko BM, Sullivan B, Porcelli RJ, McFadden ER. Endogenous adrenergic modification of exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77: 796-801.
53. Umeno E, McDonald DM, Nadel JA. Hypertonic saline increases vascular permeability in rat trachea by producing neurogenic inflammation. *J Clin Invest*. 1990; 85: 1905-8.
54. Solway J, Leff AR. Sensory neuropeptides and airway function. *J Appl Physiol*. 1991; 71: 2077-87.
55. Barnes PJ, Baraniuk JN, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144: 1187-98.
56. Godfrey S, Springer C, Noviski N, Maayan Ch, Avital A. Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children. *Thorax*. 1991; 46: 488-92.
57. Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, Townley RG. Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 74: 154-8.
58. Spiropoulos K, Stevens J, Heigen H, Spiropoulos A. Specificity and sensitivity of methacholine challenge test in children with normal and hyperreactive airways. *Acta Ped Scand*. 1986; 75: 737-43.
59. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 89: 23-30.
60. MacIntire D, Boyd G. Factors influencing the occurrence of a late reaction to allergen challenge in atopic asthmatics. *Clin Allergy*. 1984; 14: 311-7.
61. O'Byrne PM, Dolovich J, Hargreave FE. State of the art: late asthmatic response. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 740-51.
62. Bierman CW, Spiro SG, Petheram I. Late response to exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1980; 65: 206s.
63. Lee TH, Nagakura T, Papageorgiou N, Iikura Y, Kay AB. Exercise-induced late asthmatic reactions with neutrophil chemotactic activity. *N Engl J Med*. 1983; 308: 1502-5.
64. Horn CR, Jones RM, Lee D, Brennan SR. Late response in exercise-induced asthma. *Clin Allergy*. 1984; 14: 307-9.
65. Bierman CW, Spiro SG, Petheram I. Characterization of the late asthmatic response in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 74: 701-6.
66. Iikura Y, Inui H, Nagakura T, Lee TH. Factors predisposing to exercise-induced late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol*. 1985; 75: 285-9.
67. Boner A, Niero E, Antolini I, Warner JO. Biphasic (early and late) asthmatic responses to exercise in children with severe asthma, resident at high altitude. *Eur J Pediatr*. 1985; 144: 164-6.
68. Rubinstein I, Levison H, Slutsky AS, Hak H, Wells J, Zamel N, Rebeck AS. Immediate and delayed bronchoconstriction after exercise in patients with asthma. *N Engl J Med*. 1987; 317: 482-5.
69. Boulet LP, Legris C, Turcotte H, Herbert J. Prevalence and characteristics of late asthmatic responses to exercise. *J Allergy Clin Immunol*. 1987; 80: 655-62.
70. Speelberg B, van den Berg NJ, Oosthoek CHA, Verhoeff NPLG, van den Brink WTJ. Immediate and late asthmatic responses induced by exercise in patients with reversible airflow limitation. *Eur Respir J*. 1989; 2: 402-8.
71. Martorell Aragones A, Cerda Mir JC, Carrasco Moreno JJ, Torro Domenech MI, Sanz Ortega J, Carsi Lopez F, Alvarez Angel V. Exercise test in exercise-induced asthma in children: study of delayed response. *An Esp Pediatr*. 1990; 32: 479-83.
72. Boner AL, Sette L, Piacentini G, Peroni D, Warner JO. Exercise-induced biphasic responses and methacholine reactivity in asthma. *Ann Allergy*. 1990; 65: 284-6.
73. Verhoeff NPLG, Speelberg B, van den Berg NJ, Oosthoek CHA, Stijnen T. Real and pseudo late asthmatic reactions after submaximal exercise challenge in patients with bronchial asthma: a new definition for late asthmatic responses after exercise challenge. *Chest*. 1990; 98: 1194-9.
74. Koh YY, Lim HS, Min KU. Airway responsiveness to allergen is increased 24 hours after exercise challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 507-16.
75. Chhabra SK, Ojha UC. Late asthmatic response in exercise-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 80: 323-7.

76. Sano F, Solé D, Naspitz CK. Prevalence and characteristics of exercise-induced asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998; 9: 181-5.
77. Chatam M, Bleecker ER, Smith PL, et al. A comparison of histamine, methacholine, and exercise airway reactivity in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1962; 126: 235-40.
78. Kiviloog J. The correlation between exercise-induced bronchoconstriction and bronchial methacholine sensitivity in asthma. *Pediatrics*. 1975; 56: 908-9.
79. Eggleston PA. A comparison of the asthmatic response to methacholine and exercise. *J Allergy Clin Immunol*. 1979; 63: 104-10.
80. Suzuki S, Chonan T, Sasaki H, Takishima T. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine after exercise in asthmatics. *Ann Allergy*. 1985; 54: 136-41.
81. Clough JB, Hutchinson SA, Williams JD, Holgate ST. Airway response to exercise and methacholine in children with respiratory symptoms. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 579-83.
82. Pujol JL, Varray A, Savy-Pacaud AM, Godard P, Michel FB, Préfaut C. Evolution de l'hyperréactivité bronchique au cours de l'asthme post-exercice. *Rev Mal Resp*. 1992; 9: 517-23.
83. Makker HK, Holgate ST. Relation of the hypertonic saline responsiveness of the airways to exercise induced asthma symptom severity and to histamine or methacholine reactivity. *Thorax*. 1993; 48: 142-7.
84. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention.** NHLBI/WHO Workshop Report. *National Institutes of Health, Publication Number 95-3659*; 1995: 1-176.
85. West JV, Robertson CF, Roberts R, Olinsky A. Evaluation of bronchial responsiveness to exercise in children as an objective measure of asthma in epidemiological surveys. *Thorax*. 1996; 51: 590-5.
86. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol*. 1975; 56: 323-7.
87. Neuparth N, Gamboa T, Pereira C, Rosado Pinto JE, Bensabat Rendas A. Teste de provocação brônquica com metacolina em crianças asmáticas: standardização do método com o dosímetro. *Arq Soc Port Pat Resp*. 1988; 2: 7-15.
88. Cropp GJ. The exercise bronchoprovocation test: standardization of procedures and evaluation of response. *J Allergy Clin Immunol*. 1979; 64: 627-33.
89. Patterson J, Naughton J, Pietras R, Gunnar R. Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am J Cardiol*. 1972; 30: 757-62.
90. Hahn A, Anderson SD, Morton AR, Black JL, Fitch KD. A reinterpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130: 575-9.
91. Silverman M, Anderson SD. Standardization of exercise tests in asthmatic children. *Arch Dis Child*. 1972; 47: 882-9.
92. Eggleston PA, Rosenthal RR, Anderson SD, et al. Guidelines for the methodology of exercise challenge testing of asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 1979; 64: 642-5.
93. Karjalainen J. Exercise response in 404 young men with asthma: no evidence for a late asthmatic reaction. *Thorax*. 1991; 46: 100-4.
94. Melillo G, Cocco G, Balzano G, Schiano M. Evaluation of non specific bronchial hyperreactivity in different respiratory diseases. *Eur J Respir Dis*. 1986; 147: 282-5.
95. Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax*. 1971; 26: 396-401.
96. Weinstein RE, Anderson SD, Kvale P, Sweet LC. Effects of humidification on exercise-induced asthma (EIA). *J Allergy Clin Immunol*. 1976; 57: 250-1.
97. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1980; 121: 389-413.
98. Mussaffi H, Springer C, Godfrey S. Increased bronchial responsiveness to exercise and histamine after allergen challenge in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 77: 48-52.
99. Zawadski DK, Lenner KA, McFadden ER. Re-examination of the late asthmatic response to exercise. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 137: 837-41.
100. Boner AL, Vallone G, Chiesa M, Spezia E, Fambri L, Sette L. Reproducibility of late phase pulmonary response to exercise and its relationship to bronchial hyperreactivity in children with chronic asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1992; 14: 156-9.
101. Hofstra WB, Sterk PJ, Neijens HJ, Kouwenberg JM, Mulder PG, Duiverman EJ. Occurrence of a late response to exercise in asthmatic children: multiple regression approach using time-matched baseline and histamine control days. *Eur Respir J*. 1996; 9: 1348-55.
102. Arias Irigoyen J. Absence of late responses after exercise challenges in patients with mild and moderate extrinsic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1996; 24: 169-73.
103. Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Effect of inhaled budesonide on bronchial reactivity to histamine, exercise, and eucapnic dry air hyperventilation in patients with asthma. *Thorax*. 1991; 46: 811-6.
104. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Knol K. The effect of an inhaled corticosteroid (budesonide) on exercise-induced asthma in children. Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J*. 1993; 6: 652-6.
105. Freezer NJ, Croasdell H, Doull IJ, Holgate ST. Effect of regular inhaled beclomethasone on exercise and methacholine airway responses in school children with recurrent wheeze. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1488-93.
106. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 147-52.
107. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14 year-old children with asthma. *J Pediatr*. 1998; 133: 424-8.
108. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, et al. Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction. A randomized, double-blind trial. Exercise Study Group. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 97-104.

**Correspondência:**

Mário Morais de Almeida  
 Serviço de Imunoalergologia, Hospital de D. Estefânia  
 Rua Jacinto Marto, 1160-045 Lisboa  
 Telefone: 21 3126653 - Fax: 21 3126654

# Hipersensibilidade a fármacos: Questionário

P. DEMOLY\*, R. KROPF\*\*, A. BIRCHER\*\*\*, W. J. PICHLER\*\*, ENDA\*\*\*\*

A hipersensibilidade a fármacos é um problema complexo e frequente na prática clínica. O quadro clínico de hipersensibilidade a drogas é muito heterogénio, com manifestações tão distintas como o exantema morbiliforme ou bolhoso, urticária, anafilaxia, discrasias das células sanguíneas, febre, doença pulmonar intersticial, hepatite, nefrite, e várias formas de doenças autoimunes. A hipersensibilidade a drogas tomou o antigo lugar da sífilis como grande imitadora de doenças. O melhor conhecimento do mecanismo patogénico da alergia a drogas pode também promover o esclarecimento da patogénese das doenças mimetizadas por estas reacções.

O diagnóstico de hipersensibilidade a drogas é difícil e as reacções alérgicas a fármacos são provavelmente subdiagnosticadas. Esta dificuldade está relacionada com os seguintes factores:

- 1) a variabilidade do quadro clínico
- 2) insuficiente compreensão das reacções patofisiológicas na maioria dos casos
- 3) a impossibilidade de classificar algumas das reacções alérgicas de acordo com os quatro tipos classicamente propostos por Gell e Coombs. Estes podem ser úteis em algumas reacções alérgicas a drogas, mas não explicam a apresentação clínica mais frequente de alergia a fármacos - o exantema - bem como algumas reacções graves como a necrolise epidérmica tóxica ou os chamados síndromas de hipersensibilidade.
- 4) a limitação e a falta de standardização dos testes *in vivo* e *in vitro* usados para detectar reacções de hipersensibilidade a drogas.

Tendo em conta estas dificuldades, a maioria dos médicos restringem-se em termos de diagnóstico a uma história clínica cuidadosa, referências bibliográficas<sup>1-3</sup>, dados colhidos por entidades locais de farmacovigilância e/ou bancos de dados que descrevem efeitos laterais atribuídos a certas drogas. Contudo, só um diagnóstico formal de alergia a drogas poderá permitir a tomada das medidas necessárias à prevenção e tratamento.

O diagnóstico de hipersensibilidade a drogas pode ser dividido em duas partes: o estadió agudo e a remissão.

Durante o estadió agudo a questão fundamental é se a doença é ou não causada por uma reacção de hipersensibilidade/alérgica a uma droga. Este diagnóstico diferencial deve ser familiar a qualquer médico. Uma história detalhada de exposição prévia e tolerância ao fármaco suspeito, uma descrição exacta do quadro clínico e a avaliação das enzimas indicando envolvimento hepático e renal bem como a presença de eosinofilia são importantes indicadores de suspeição de hipersensibilidade a drogas.

Num estadió posterior, após a remissão da reacção aguda, alguns doentes requerem avaliação. Ao alergologista pode então ser pedido que se pronuncie sobre qual dos diferentes fármacos administrados pode ter causado a reacção. Para tal, este pode socorrer-se de testes laboratoriais, testes cutâneos e testes de provocação.

Uma história detalhada é de importância fundamental para responder à pergunta se uma determinada doença pode ser atribuída a uma reacção de hipersensibilidade a drogas, assim como à questão de qual foi a droga causal. Para facilitar a realização de uma história apropriada e para uniformizar este procedimento na Europa, os membros do ENDA (European Network of Drug Allergy, que é o grupo de interesse em hipersensibilidade a drogas da EAACI) desenvolveram um questionário que pode servir de orientação ao estudo clínico destes doentes. À primeira vista, este protocolo pode parecer complicado mas demora cerca de 5-6 minutos a completar. O questionário é um compromisso prático, que combina questões e investigações importantes a realizar no estadió agudo e na fase de remissão. Dá-se ênfase à semiologia clínica (pele e envolvimento de vários órgãos) e inclui alguns estudos laboratoriais disponíveis em todos os laboratórios (hemograma com contagem diferencial de células,

\* Maladies Respiratoires-INSERM U 454, Hôpital Arnaud de Villeneuve, University Hospital of Montpellier, 34295 Montpellier Cedex 05 France

\*\* Institut für Immunologie und Allergologie, Inselspital, 3010 Bern, Switzerland

\*\*\* Dermatologische Klinik-Allergie, Kantonsspital, Kantonsspital, Petersgraben 4, 4031 Basel, Switzerland

\*\*\*\* European Network of Drug Allergy, o grupo de interesse em hipersensibilidade a fármacos da EAACI que conta com os seguintes membros: W.J.Pichler, P. Demoly, R. Kropf, A. Bircher, W. Aberer, J. Birnbaum, M. Blanca, K. Brockow, T. Fuchs, E. Gomes, J.L. Gueant, C. Guetgesell, H. J. Hermann, A. Kapp, G. Marone, H. Merk, D. Moneret-Vautrin, C. Pascual-Marcos, B. Przybilla, J. Ring, A. Romano, A. Sabbah, J. Saint-Laudy, D. Vervloet, D. Vieluf, B. Wedi

parâmetros da função hepática e renal) que poderão ter interesse para o estudo destas reacções.

Os dados recolhidos na história e os exames complementares podem representar um denominador comum a diferentes centros que usem este protocolo.

Adicionalmente o questionário contém alguns procedimentos mais específicos para o diagnóstico de hipersensibilidade a drogas, incluindo teste de provocação, e testes biológicos que são usados em certos centros especializados, mas que não estão ainda, na maior parte dos casos, estandardizados. A aplicação destes procedimentos (testes de contacto "patch" usando diferentes veículos, testes de transformação linfocitária, etc.) em conjunto com protocolos estandardizados pode ajudar a clarificar a relevância destes exames e melhorar o nosso conhecimento e perícia no diagnóstico de hipersensibilidade a drogas, particularmente no caso das reacções alérgicas clássicas.

Esperamos que este questionário seja útil na prática clínica diária e que seja um ponto de partida para a validação de procedimentos diagnósticos específicos.

Estamos cientes de que os diversos centros europeus interessados no diagnóstico de hipersensibilidade a drogas têm um conhecimento próprio nesta matéria, diferentes opiniões sobre a utilização de testes cutâneos não estandardizados bem como diferentes possibilidades de aceder a testes laboratoriais especiais. Assim, a adaptação do protocolo à realidade de cada local de trabalho pode ser necessária. Sugestões para melhorar o protocolo serão aceites com agrado.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. **Bork K.** Kutane Arzneimittelnebenwirkungen. Stuttgart: *Schattauer*; 1985
2. **Litt JZ, Pawlak WA.** Drug eruption reference manual. New York: *Parthenon*; 1997
3. **Zurcher K, Krebs A.** Cutaneous side effects of systemic drugs. Basel: *Karger*; 1992

Tradução da versão original publicada em: *Allergy* 1999, 54, 999-1003

E. Rebelo Gomes\*, H. Falcão\*\*,

---

\* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do H. Maria Pia

\*\* Assistente Hospitalar Graduada de Imunoalergologia do H. Maria Pia

# Hipersensibilidade a Fármacos

## Investigador:

Nome: \_\_\_\_\_ Serviço: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Tel/Fax/E-mail: \_\_\_\_\_

## Identificação do doente:

Nome: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos

Peso: \_\_\_\_\_ kg Altura: \_\_\_\_\_ cm

Profissão: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_ Sex:  M  F

Grupos de risco:  Pessoal Médico  Indústria Farmacêutica  Agricultores  outros/especificar \_\_\_\_\_

## História

actual: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Reacção ao fármaco:

Data da reacção: \_\_\_\_\_

(Pode assinalar várias; sublinhar a mais importante se necessário; a cronologia pode ser indicada através de números)

### MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS:

- Exantema Maculopapular
- Exantema Macular
- Exantema Urticariforme
- Pustulose aguda generalizada
- Exantema eczematiforme
- Eritema multiforme
- Exantema Bolhosa
- Síndrome de Stevens Johnson / NET (S. Lyell)
- Erupção Fixa por drogas
- Purpura -> Contagem de plaquetas: \_\_\_\_\_
  - palpável  hemorrágica/necrotizante
  - Com envolvimento visceral: \_\_\_\_\_
- Dermatite de Contacto  Causa tópica  Causa sistémica
- Vasculite Urticariforme
- Prurido Isolado
- Urticária
- Angioedema/Localização: \_\_\_\_\_
- Conjuntivite
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_
  
- Morfologia/Localização: \_\_\_\_\_

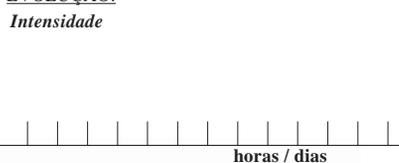
### DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS:

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

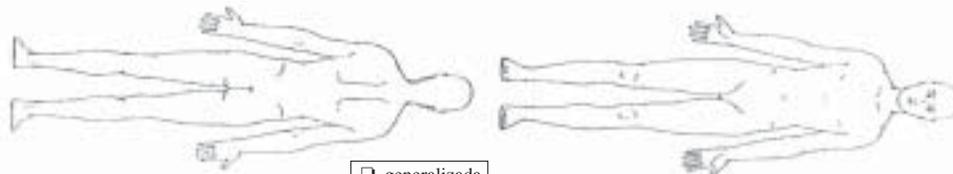
### FACTORES ASSOCIADOS:

- Infecções Viricas:  Síndrome Gripal  Outro: \_\_\_\_\_
- Febre
- Suspeita de fotossensibilidade?  Não  Sim  Desconhecida
- Stress
- Exercício
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_

### EVOLUÇÃO:



### EFLORESCÊNCIA: Distribuição / Dinâmica (↑ ↓)



### SINTOMAS DIGESTIVOS E RESPIRATÓRIOS:

- Náuseas/Vómitos
- Diarreia
- Dor abdominal
  
- Tosse
- Disfonia
- Dispneia DEMI ou VEMS: \_\_\_\_\_
- Pieira/Broncospasmo
  
- Rinite
- Rinorreia
- Espirros
- Obstrução nasal
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_

### SINTOMAS PSÍQUICOS:

- Medo/Reacção de pânico  Vertigem
- Sensação de desmaio
- Parestesias/Hiperventilação
- Sudorese
- Outros/Especificar: \_\_\_\_\_

### SINTOMAS ASSOCIADOS:

- Envolvimento:  Hepático  Renal  Outros/Especificar \_\_\_\_\_
- Febre \_\_\_\_\_°C
- Mal estar
- Dor/Queimor  Localização/s: \_\_\_\_\_
- Edema  Localização/s: \_\_\_\_\_
- Artralgia/Mialgia  Localização/s: \_\_\_\_\_
- Linfadenopatias
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_

### SINTOMAS CARDIOVASCULARES:

- Taquicardia Pulso: \_\_\_\_\_/min
- Hipotensão TA: \_\_\_\_\_mmHg
- Choque
- Arritmia
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_

### ENVOLVIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS:

- (ex. neuropatia periférica, envolvimento pulmonar, citopenia, etc.)
- \_\_\_\_\_
  - \_\_\_\_\_
  - \_\_\_\_\_

■ **EVOLUÇÃO CLÍNICA:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

■ Referir todos os fármacos incluindo automedicação, produtos naturalistas e alimentos contendo aditivos usados aquando da reacção:  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

■ **FÁRMACOS SUSPEITOS:**

Nome genérico ± aditivos / Indicação:	Dose diária / Via de administração / Duração do tratamento:	Intervalo entre a dose e a reacção	Tratamento prévio com a mesma droga:
1.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
2.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
3.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
4.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
5.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____
6.	_____mg/d; _____; _____ d		<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Desconhecido <input type="checkbox"/> Sim -> Sintomas: _____

TRATAMENTO ACTUAL: \_\_\_\_\_  Antihistamínicos \_\_\_\_\_  
 β-Bloqueantes \_\_\_\_\_

■ **ORIENTAÇÃO TERAPÉUTICA APÓS A REACÇÃO AGUDA:**

- Suspendeu o fármaco suspeito No. \_\_\_\_\_  Sem tratamento
- Antihistamínicos  tópico  sistémico  
 Corticosteróides  tópico  sistémico  
 Broncodilatador  tópico  sistémico  
 Tratamento do choque  Adrenalina  Espansores do plasma  Outros: \_\_\_\_\_
- Mudança para fármaco alternativo/s:  
 Tipo/Nome: \_\_\_\_\_  
 Tolerância: \_\_\_\_\_  
 Outras/Especificar: \_\_\_\_\_
- Diminuição da dose (fármaco nº \_\_\_\_\_)
- Outras/Especificar \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA PESSOAL:**

- 1) TEVE SINTOMAS SEMELHANTES SEM A ADMINISTRAÇÃO DOS FÁRMACOS SUSPEITOS?  Sim  Não  Desconhece
- 2) HISTÓRIA MÉDICA:
- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Asma             | <input type="checkbox"/> Doença Autoimune (Sjögren, Lupus, etc.)      | <input type="checkbox"/> Urticária pigmentosa / mastocitose sistémica |
| <input type="checkbox"/> Polipose nasal   | <input type="checkbox"/> Linfoproliferativa (LLA, LLC, Hodgkin, etc.) | <input type="checkbox"/> Urticária crónica                            |
| <input type="checkbox"/> Fibrose Quística | <input type="checkbox"/> Cirurgia por patologia discal                | <input type="checkbox"/> HIV positivo                                 |
| <input type="checkbox"/> Diabetes         | Hepática: _____   | <input type="checkbox"/> Renal: _____                                 |
- Outras/Especificar: \_\_\_\_\_
- 3) DOENÇAS ALÉRGICAS: \_\_\_\_\_  
(ex. polinose, dermatite atópica, alergia alimentar, alergia ao veneno de himenopteros, alergia ao látex, etc.)
- 4) REACÇÕES A DROGAS DURANTE CIRURGIAS PRÉVIAS: \_\_\_\_\_  Dentária  Anestesia Local  Anestesia Geral (Nº \_\_\_\_\_)
- 5) REACÇÕES A IMUNIZAÇÕES PRÉVIAS: \_\_\_\_\_  Polio  Tétano  Rubéola  Sarampo  Hepatite B  
 Difteria  Outra: \_\_\_\_\_  Desconhecida

**HISTÓRIA FAMILIAR:** Alergias / Alergias a fármacos: \_\_\_\_\_

**NOTAS:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS:**

- **AQUANDO DA REACÇÃO:** (já efectuados) \_\_\_\_\_ DATA
- Sangue:  Hemograma:  Eosinófilos: \_\_\_\_\_  
 Outros: \_\_\_\_\_
- ECP (Proteína catiónica do eosinófilo)  
 Proteína C-reactiva / Velocidade de sedimentação  
 Citometria de fluxo (especificar: \_\_\_\_\_)  
 Triptase
- Função Hepática:  TGO  
 TGP  
 γGT  
 Fosfatase alcalina
- Rim:  Creatinina  
 Metilhistamina  
 Outros: \_\_\_\_\_
- Outros:  Mediadores e metabolitos (IL-4, IL-5, IL-10, IFNγ)  
 Imuno-complexos  
 Factores do Complemento  
 Biopsia cutânea:

**RESULTADOS**

NORMAL	ANORMAL	DUVIDOS
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____ rel.: _____ abs.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____ rel.: _____ abs.	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>

■ **DIAGNÓSTICO:**

- Testes Cutâneos:**  Prick: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Intradérmico: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Stratch-Patch: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Outros: \_\_\_\_\_
- Análises:**  IgE total  
 IgE específica para os fármacos:  CAP  RAST  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 IgG específica / Reacção de Coombs dir: \_\_\_\_\_  
 Coombs indir. \_\_\_\_\_  
 Outras \_\_\_\_\_

NEGATIVO	POSITIVO	DUVIDOSO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Imediata <input type="checkbox"/> Tardia	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valor: _____	<input type="checkbox"/>

- Testes Celulares:**  Teste de transformação linfocitária (TTL): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Teste de activação de basófilos (Especificar): \_\_\_\_\_  
 Ensaio CAST  
 Outros: \_\_\_\_\_
- Testes de Provocação:**  Anestésicos locais: \_\_\_\_\_  
 AINES: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Aspirina  
 Paracetamol  
 Nimesulide  
 Antibióticos β-lactâmicos: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Outros: \_\_\_\_\_

**CONCLUSÃO / INTERPRETAÇÃO:**

- Reacção Tipo I (IgE mediada) ao: A \_\_\_\_\_  
 Reacção Tipo II (mediada por anticorpos) ao: B \_\_\_\_\_  
 Reacção Tipo III (mediada por imunocomplexos) ao: C \_\_\_\_\_  
 Reacção Tipo IV (mediada por células, reacção tardia) ao: D \_\_\_\_\_  
 Reacção Citotóxica, mediada por células ao: E \_\_\_\_\_  
 Reacção Pseudoalérgica ao: F \_\_\_\_\_  
 Reacção Farmacológica ao: G \_\_\_\_\_  
 Reacção Psicofisiológica ao: I \_\_\_\_\_  
 Outra: \_\_\_\_\_

■ **ESCALA DE PROBABILIDADE RELATIVA A UMA RELAÇÃO CAUSA EFEITO:**

(Marcar a letra correspondente a cada fármaco na escala)

Certeza      Provável      Possível      Duvidosa      Sem relação / Não classificável

Especificar: \_\_\_\_\_

■ **DECLARAÇÃO DE FARMACOVIGILÂNCIA?:** Não  Sim  \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

# Ácidos gordos poliinsaturados n-3 e resposta imunológica

MOREIRA A.; RODRIGUES J.; FONSECA J.; VAZ M.

## RESUMO

As dietas enriquecidas em ácidos gordos poliinsaturados (AGPI) da série n-3 estão associadas a imunossupressão. De facto, o consumo de óleos de peixe leva à substituição do ácido araquidónico da membrana celular pelo ácido eicosapentaenóico. Esta substituição modifica o padrão dos eicosanóides produzidos. Neste trabalho revemos os aspectos imunomoduladores dos AGPI n-3 nos aspectos de linfoproliferação, citotoxicidade mediada pela célula T, quimiotaxia de monócitos, expressão do complexo major de histocompatibilidade, apresentação de antigénio e produção de citoquinas pró-inflamatórias. Estas observações levaram ao interesse crescente do uso potencial dos AGPI n-3 como aproximação terapêutica nutricional para algumas doenças como lupus, artrite reumatóide, asma e outras. Apesar de os óleos de peixe não terem a eficácia de fármacos anti-inflamatórios, eles são concertemente úteis na redução das doses e dos efeitos laterais desta medicação. A compreensão do mecanismo pelo qual os AGPI modificam a função imunológica ajudará a aumentar a eficácia do tratamento destas doenças.

**Palavras chave:** Ácidos Gordos Poliinsaturados; Sistema Imunológico; Inflamação.

## ABSTRACT

### *POLYUNSATURATED FATTY ACIDS AND IMMUNOLOGIC RESPONSE*

*Polyunsaturated fatty acids (PUFA) n-3 rich diets are associated with suppression of the immune system. In fact, consumption of fish oils leads to replacement of arachidonic acid in cell membranes by eicosapentaenoic acid. This changes the amount and alters the balance of eicosanoids produced. In this paper we review the immunomodulatory role of PUFA n-3, concerning lymphocyte proliferation, T cell mediated cytotoxicity, natural killer activity, monocyte chemotaxis, major*

*histocompatibility class II expression and antigen presentation, and production of proinflammatory cytoquines. These observations have lead to growing interest in the potential use of PUFA n-3 as a nutritionally based approach to the treatment of some inflammatory disorders like lupus, rheumatoid arthritis, asthma and others. Although fish oils aren't as effective as either steroidal or non-steroidal anti-inflammatory medications, they certainly are useful in reducing the dosage and side effects of these medications. A greater understanding of the mechanisms by which PUFA n-3 alters the immune function should aid in improving its efficacy in the treatment of some immune disorders.*

**Keywords:** Polyunsaturated fatty acids; Immune system; Inflammation.

## INTRODUÇÃO

Os efeitos benéficos para a saúde dos Ácidos Gordos Poliinsaturados (AGPI) n-3 apenas se tornaram aparentes com os trabalhos epidemiológicos de Bang e colaboradores<sup>1,2</sup> em finais da década de 70. Apenas então, quase 90 anos após a descoberta do ácido linolénico (18:3, n-3), se constatou a baixa prevalência de doença cardiovascular em populações de esquimós da costa oeste da Gronelândia. Nas suas observações originais, Bang e Dyerberg relacionavam a reduzida incidência de doença coronária à dieta, que consistia em cerca de 400 grama diários de carne de foca ou baleia e peixes, e que resultava num consumo médio diário de aproximadamente 7 gramas de AGPI n-3!

A descoberta em 1979 por Needleman e colaboradores de que as prostaglandinas derivadas do ácido eicosapentaenoico (EPA) apresentavam diferentes propriedades biológicas das derivadas do ácido araquidónico (AA) estimulou o crescimento da investigação acerca das possibilidades de intervenção nutricional na modulação da síntese dos prostanóides, área que iria ter o seu expoente máximo durante a década de 80 e até meados de 90.

A 1ª Conferência dos Efeitos na Saúde dos Ácidos Gordos Poliinsaturados realizada em Washington, em

Junho de 1986, marca o início da era moderna para a investigação dos efeitos destas moléculas na saúde, e mais concretamente no sistema imune.

Os primeiros trabalhos relatando possíveis efeitos imunomoduladores dos AGPI foram publicados em 1990 por Kinsella e colaboradores.<sup>3</sup> Desde então um número crescente de investigadores e de centros dedicam os seus esforços à tentativa de esclarecer o mecanismo de acção destas moléculas. Por exemplo o Centro de Investigação de Nutrição Humana, do Departamento de Agricultura Jean Mayer dos Estados Unidos, investiga actualmente o “Efeito dos AGPI na resposta imune em humanos” e os “Mecanismos de supressão da imunidade celular pelos AGPI n-3”, com os primeiros trabalhos nesta área a surgirem apenas em 1998.

As dietas ricas em ácidos gordos poliinsaturados (AGPI) n-3 estão associadas com supressão do sistema imune e as populações com elevados consumos de óleo de peixe, como os esquimós da Gronelândia, tem incidência menor de alterações inflamatórias e imunes. Estas e outras observações levaram a um crescente interesse no uso potencial de AGPI n-3 como uma abordagem nutricional para o tratamento da artrite reumatóide, psoríase, asma e outras doenças em que o componente inflamatório é preponderante. Apesar de os óleos de peixe, naturalmente ricos em AGPI n-3, poderem não ser tão eficazes como medicações anti-inflamatórias esteróides ou não esteróides, eles podem como adiante demonstraremos ser úteis na redução de dose de medicamentos e assim de efeitos adversos da terapia medicamentosa. Um maior conhecimento acerca dos meios pelos quais os AGPI n-3 afectam o sistema imunológico irão ajudar concerteza na definição de novas estratégias terapêuticas para doenças inflamatórias entre outras.

Na primeira parte deste trabalho irão ser comentados alguns aspectos relacionados com a nomenclatura, biossíntese e metabolismo dos ácidos gordos, para então se abordarem aspectos relacionados com a resposta imune, nomeadamente efeitos em funções celulares, em mediadores intercelulares, resposta inflamatória e infecção, transplante e algumas doenças imunológicas com destaque para artrite reumatóide, lúpus, doença inflamatória intestinal, asma e rinite alérgicas, psoríase e síndrome sjogren. A parte final é reservada para a apresentação de alguns, necessariamente escassos, trabalhos relacionados com o possível mecanismo de acção dos AGPI.

## NOMENCLATURA

Os ácidos gordos (AG) são classificados em função da extensão da cadeia, definida pelo número de átomos de carbono, e pelo grau de saturação. Ácidos gordos de cadeia curta, média ou longa tem respectivamente menos

que 6, 6 a 10, ou mais que 12 átomos de carbono. O número de ligações duplas entre átomos de carbono define AG saturados, monoinsaturados e poliinsaturados, respectivamente sem, com uma, duas ou mais ligações duplas. Os ácidos gordos poliinsaturados (AGPI) são ainda classificados em classes, conforme a localização da ligação dupla: assim os AGPI da família n-3 tem a primeira ligação dupla entre o 3º e 4º carbono da cadeia, enquanto da família n-6 tem a primeira ligação dupla entre o 6º e 7º carbono (fig.1).

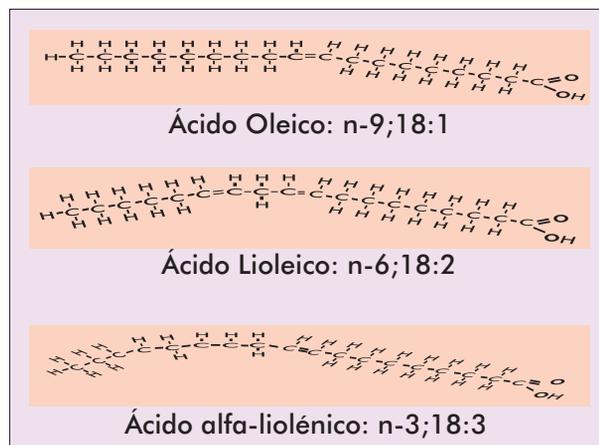


Fig. 1 — Exemplos de ácidos gordos das séries n-9, n-6 e n-3

## METABOLISMO DOS AGPI

Todos os mamíferos podem sintetizar ácidos gordos de novo pela acetil-coenzima A na presença da sintetase dos ácidos gordos, oxigénio e NADPH. A síntese que é predominantemente hepática dá origem ao ácido palmítico (16:0), que por acção da alongase converte-se em ácido esteárico (18:0) (Fig.2). No homem ocidental, há pouca necessidade de síntese de AG pois estes encontram-se presentes na dieta em quantidade. Contudo, as membranas celulares necessitam de AGPI para manterem a estrutura, fluidez e função. Por isso existe um mecanismo de dessaturação, ie, introdução de ligações duplas. A  $\Delta 9$ desaturase, presente em plantas e animais, introduz ligação dupla entre C9 e C10, catalizando assim a conversão do ácido esteárico em oleico (n-9, 18:1). As plantas, ao contrário dos animais podem introduzir mais ligações duplas entre o C10 e a extremidade metil da cadeia de carbonos. Ligações duplas adicionais são sempre introduzidas entre si por grupo metileno. Portanto, os animais que possuem a  $\Delta 9$ desaturase são capazes de sintetizar a família de AGPI n-9 (ácido oleico) por alongamento e dessaturação contudo, como não possuem desaturase para sintetizar n-6 ou n-3, estes tem que ser fornecidos pela dieta. Por série semelhante de reacções o ácido linoleico é convertido via  $\gamma$ linoleico (n-6, 18:3) e dihomo- $\gamma$ linoleico (n-6, 20:3) em ácido araquidónico (n-6, 20:4). As famílias n-9, n-6 e n-3 não são metabolicamente interconvertíveis nos mamíferos. Muitas plantas marinhas, especialmente algas unicelulares, também fazem alongação e dessaturação do

ácido linolénico a EPA e DHA. É a formação destes AGPI de cadeia longa n-3 pelas algas marinhas e a sua transferência pela cadeia alimentar que é responsável pela sua abundância em alguns óleos de peixe.

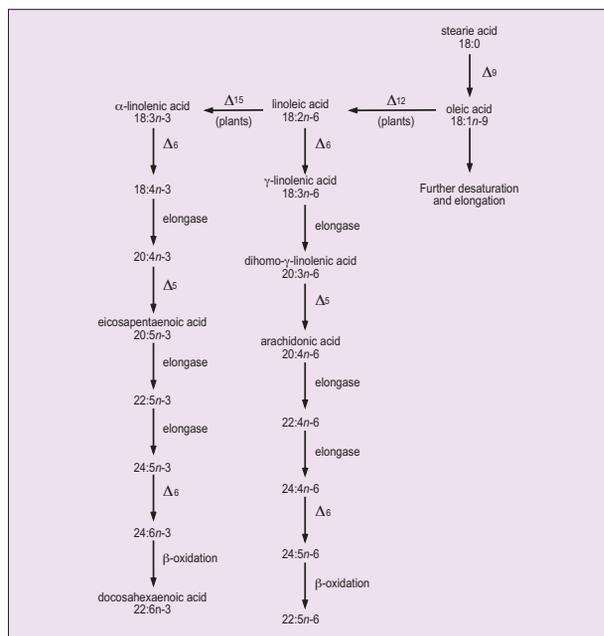


Fig. 2 — Metabolismo dos AGPI

Aos AGPI que não podem ser sintetizados pelo homem, cuja carência provoca alterações que podem ser revertidas pela suplementação, chamamos AG essenciais, de que são exemplos o ácido linoléico e o linolénico.

Dietas enriquecidas em AGPI n-3 inibem conversão ácido linoléico ao ácido (γ)linoléico por inibição da delta 6-desaturase, diminuindo o conteúdo em AA dos lipídios séricos e fosfolípidos microsossomiais hepáticos.<sup>4</sup> Este facto assume importância porque para além das diferentes propriedades biológicas dos derivados prostanóides dos AGPI n-3 em relação aos n-6, aqueles ao serem fornecidos na dieta induzem naturalmente inibição da síntese de ácido araquidónico.

O ácido araquidónico e outros AGPI C20 são incorporados aos fosfolípidos da membrana e por acção das fosfolípases, são o substrato para a biosíntese de eicosanóides, (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos). As vias de metabolismo são divergentes, com a síntese de prostanóides (PG e TX<sub>2</sub>) a competir com a síntese de LT<sub>4</sub> pelo ácido araquidónico. Estas duas vias são conhecidas como vias da ciclooxigenase e da lipoxigenase respectivamente (Fig 3).

Existem três grupos de eicosanóides (PG, TX, LT) que são sintetizados a partir de cada um dos ácidos gordos essenciais (linolénico, linoléico) e araquidónico. Os eicosanóides do grupo 1 (PG<sub>1</sub>, TX<sub>1</sub>, LT<sub>3</sub>) resultam do ácido linoléico, os do grupo 2 (PG<sub>2</sub>, TX<sub>2</sub>, LT<sub>4</sub>) do metabolismo do ácido araquidónico, e os do grupo 3 (PG<sub>3</sub>, TX<sub>3</sub>, LT<sub>5</sub>) do metabolismo do ácido linolénico (Fig4).

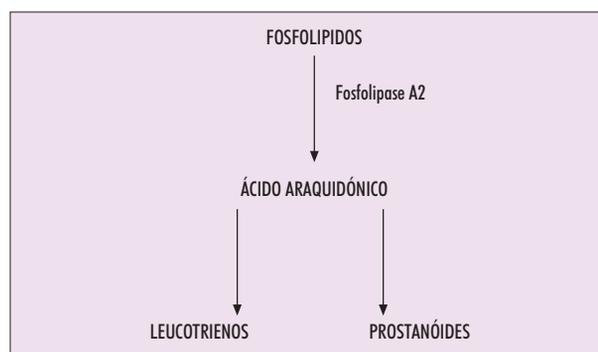


Fig. 3 — Vias da 5' Lipoxigenase e da Ciclooxigenase

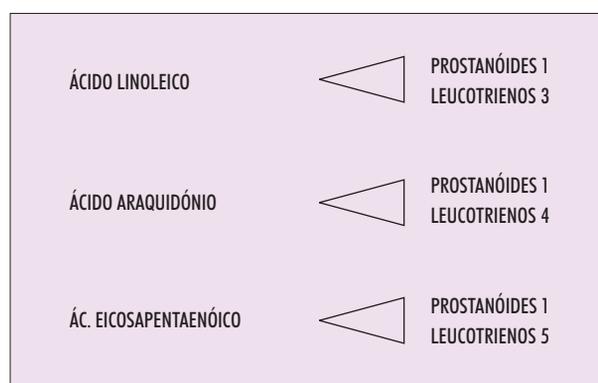


Fig. 4 — Síntese de Eicosanóides

## ÓLEO DE PEIXE E MEMBRANAS CELULARES

Quando os AGPI n-3 são ingeridos pelo homem, uma pequena quantidade é incorporada em depósitos de triacilglicerol, e a maioria é incorporada pelos lípidos das membranas celulares. As moléculas de fosfolípidos são bastante móveis ao longo do plano da membrana e o seu grau de movimento, a fluidez da membrana, está directamente relacionado com o conteúdo em AGPI. Aumentando a fluidez da membrana modulamos as propriedades funcionais de sistemas de transporte, actividade enzimática e expressão de moléculas receptoras de proteínas à superfície da célula. Gibney et al<sup>5</sup> demonstraram aumento significativo dos níveis de EPA nas membranas celulares de células do sistema imune em duas semanas de suplementação com AGPI n-3.

## A VIA DA CICLOOXIGENASE É RESPONSÁVEL PELA BIOSÍNTESE DOS PROSTANÓIDES

O produto da actividade da ciclooxigenase, um endoperóxido, é convertido a PGD, E, F, bem como a TXA<sub>2</sub> e prostaciclina (PGI<sub>2</sub>). O TX é sintetizado pelas plaquetas e depois de libertado promove agregação plaquetária e vasoconstrição, enquanto as prostaciclinas são produzidas pelas células endoteliais e são potentes inibidores da agregação plaquetária. Portanto TX e PGI<sub>2</sub> são antagonistas. A baixa incidência de doença coronária em esquimós da Gronelândia tem sido atribuída à ingestão aumentada de AGPI n-3 (EPA) que origina prostanóides da série 3. PG<sub>3</sub> e TX<sub>3</sub> inibem a libertação do AA dos

fosfolípidos da membrana e a formação de prostanoídes da série 2. A PGI<sub>3</sub> é um potente antiagregante plaquetário, mas o TXA<sub>3</sub> é um fraco agregante, e deste balanço resulta o desvio no sentido da não agregação.

Logicamente a alteração na produção de eicosanóides pode ser conseguida alterando a disponibilidade dos precursores.<sup>6</sup> Os eicosanóides derivados do EPA tem um espectro de actividade biológica que difere dos derivados do AA.

## **OS LEUCOTRIENOS SÃO FORMADOS PELA VIA DA LIPOOXIGENASE**

Vários tipos celulares derivados de precursores da medula óssea possuem enzimas da via da 5-lipooxigenase (LO). Estes tipos celulares, que incluem neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e macrófagos estão entre as principais células envolvidas na resposta inflamatória. O metabolismo do ácido araquidónico (AA) (20:4 n-6) via 5-LO, é iniciado quando o AA é libertado da sua forma ester nos fosfolípidos da membrana por activação da fosfolipase A<sub>2</sub> e possivelmente em triglicéridos por acção de estímulo que actua célula alvo. O AA assim libertado, é apresentado à 5-LO pela proteína activadora da 5-LO. Este factor de iniciação é responsável também pela activação independente da LO, via translocação de cálcio. Do metabolismo do AA pela 5-LO resulta ácido hidroperoxyeicosatetraenoico (5-HPETE), que é processado por redução ao seu álcool, hidroxyeicosatetraenoico (5-HETE) e por conversão enzimática ao epóxido intermediário instável, ácido oxidoeicosatetraenoico (leucotrieno A<sub>4</sub>). O metabolismo subsequente do LTA<sub>4</sub> a LTB<sub>4</sub> e LTC<sub>4</sub> envolve respectivamente a epóxido hidrolase e glutatona-S-transferase.

O LTB<sub>4</sub> promove quimiotaxia, desgranulação, agregação e aderência endotelial de polimorfonucleares, e tem efeitos imunoreguladores de populações linfocitárias. Os LTC<sub>4</sub> e LTD<sub>4</sub> causam constrição arteriolar e os LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> aumentam a permeabilidade venular e provocam constrição das vias aéreas.

Os produtos assim formados são transportados via proteínas transmembrana para o espaço extracelular onde por interacção com receptores para LT cisteínico (receptor para LTC, LTD e LTE) e não cisteínico (receptor para LTB<sub>4</sub>), tem efeitos de quimiotaxia, aumento da permeabilidade vascular e contração músculo liso.

EPA (20:5 n-3), o principal AGPI nos triglicéridos de peixes, é metabolizado pela via da 5-LO a compostos análogos aos metabolitos do AA.<sup>7</sup> Contudo o LTB<sub>5</sub> tem apenas 5 a 10% da potência do LTB<sub>4</sub> em relação a efeitos quimiotáticos, agregadores e de aderência de polimorfonucleares. LTC<sub>5</sub>, LTD<sub>5</sub>, LTE<sub>5</sub> são comparáveis aos seus equivalentes da série 4 em potência de contração do músculo liso.

## **ÁCIDOS GORDOS POLIINSATURADOS E FUNÇÃO IMUNOLÓGICA**

### **Influência dos AGPI n-3 em funções de células do sistema imune**

#### ***Influência na proliferação de linfócitos***

A proliferação de linfócitos é usualmente medida pela incorporação de precursores radioactivos no DNA. Os mitogénios mais frequentemente usados para induzir a proliferação são concanavalina A e a fitohemaglutinina que estimulam especificamente os linfócitos T, ou os lipopolissacarídeos bacterianos que estimulam os linfócitos B. Também podem ser usados anticorpos monoclonais para estruturas da superfície de linfócitos como por exemplo anti CD3.

A suplementação da dieta com AGPI n-3 resultou, em ratos, em diminuição dos níveis de ácido araquidónico sérico e na membrana celular, e em supressão da proliferação de linfócitos T esplénicos em resposta à concanavalina A, bem como diminuição da actividade natural killer, ambas medidas *in vitro*.<sup>8,9</sup>

Em estudos *in vitro* a incorporação de timidina radioactiva em linfócitos tímicos ou esplénicos estimulados pela IL-1 ou concanavalina A é inibida pela incubação com AGPI n-3.<sup>10,11</sup>

A inibição da proliferação de linfócitos estimulados por citocinas implica uma atenuação da resposta imune celular.

#### ***Citotoxicidade mediada por célula Natural Killer e macrófago***

A suplementação da dieta com AGPI n-3 diminui a actividade citotóxica do linfócito T, célula NK e macrófago.<sup>12,15</sup> O mecanismo pelo qual a actividade citotóxica está diminuída ainda não foi esclarecido, mas é tentador sugerir que para além da depressão da eficácia da citotoxicidade pela diminuição de IL-2 e outros mediadores quimiotáticos, exista regulação da expressão génica de radicais reactivos de oxigénio.

#### ***Quimiotaxia de neutrófilos e monócitos***

A quimiotaxia de neutrófilos e monócitos em direcção a uma variedade de agentes que incluem LTB<sub>4</sub>, factor de activação plaquetária, é suprimida após a suplementação da dieta com AGPI n-3.<sup>7</sup> Iversen et al verificaram que neutrófilos humanos purificados encubados com ácido di-homo- $\gamma$ -linolénico apresentavam diminuição da produção de LTB<sub>4</sub> de uma forma dose dependente.<sup>16</sup>

#### ***MHC II e apresentação de antígeno***

As células dendríticas são as células chave na apresentação de antígeno *in vivo*. A suplementação da dieta com EPA, em ratos, durante 4-5 semanas resulta em diminuição da capacidade de apresentação de antígenos pela célula dendrítica, bem como dos níveis de MHCII.<sup>17</sup>

Em humanos a suplementação da dieta em 1.56g/dia de AGPI n-3, durante 3 semanas resulta em diminuição nível MHCII na superfície de monócitos periféricos.<sup>18</sup>

## **INFLUÊNCIA DOS AGPI n-3 NA COMUNICAÇÃO ENTRE CÉLULAS**

A comunicação entre células do sistema imune é feita através de mediadores químicos e pelo contacto directo (adesão). Os mediadores químicos incluem eicosanóides, citocinas e óxido nítrico. A seguir descrevemos a influência dos AGPI n-3 em cada um destes agentes.

### **Eicosanóides**

Yagaloff e colaboradores verificaram experimentalmente em modelos animais que ácidos gordos de cadeia longa inibiam broncoconstricção induzida pelo LTB4 em 46% na dose de 1mg/Kg endovenoso,<sup>19</sup> sugerindo os autores uma inibição da ligação do LTB4 ao receptor na membrana do neutrófilo. Apesar dos resultados estarem de acordo com outras experiências, a conclusão poderá ser abusiva na medida em que não está determinado claramente o mecanismo de acção dos AGPI n-3.

### **Citoquinas**

Para os objectivos deste trabalho, interessam-nos mais os efeitos das citocinas proinflamatórias IL-1 (antes factor de activação cel T), IL-6 e TNF. Ambas participam na activação de células T e B, produção de proteínas de fase aguda.

A interleucina 1 participa na activação cel T helper actuando como coestimulante junto com a célula apresentadora de antigénio. Aumenta também a expressão nas células endoteliais de moléculas de adesão que permitem a translocação de células do sistema imune dos vasos para o interstício. No hipotálamo, actua como pirógeno endógeno ao causar febre por alteração do “termostato”.

A interleucina 6 produzida pelos monócitos, macrófagos, células da medula óssea e principalmente pela resposta Th2 like, actua na célula B induzindo a sua diferenciação para o plasmócito secretor de anticorpos. Actua também no hepatócito (antes chamada de factor estimulação do hepatócito), induzindo a síntese de proteínas da fase aguda em resposta à inflamação.

Os linfócitos T helper (CD4+) reconhecem o antigénio específico em associação com molécula homóloga MHC classe II. Subtipos de células T ocorrem em humanos, ratos e provavelmente todos os mamíferos. As células Th1 medeiam funções relacionadas com citotoxicidade e reacção inflamatória local, incluindo activação de célula T citotóxica e segregam IgG2, TNF $\gamma$ , IL-2, IL-3 e INF $\gamma$ . Este regula parcialmente a resposta Th2 e promove a citotoxicidade celular mediada por anticorpos. As células com resposta de perfil Th2 dirigem a resposta imune no sentido da produção de IgE e portanto de doença atópica, IgA e IgG1. Promovem via IL-5 a proliferação eosinófilos

e via IL-3, IL-4 de mastócitos. Estes subtipos de resposta Thelper regulam-se recíprocamente com efeito inibidor mútuo.

Como a produção de citocinas é regulada pelos eicosanóides e os lipídios da dieta afectam a produção de eicosanóides, era de esperar que os AGPI n-3 influenciassem a produção de citocinas e o perfil de resposta T helper.

De facto em ratos, a alimentação enriquecida em AGPI n-3 durante 8 semanas resulta em diminuição da produção de IL-1, IL-6 pelos macrófagos.<sup>20</sup> Em outros estudos o efeito sobre a produção de TNF não foi uniforme.<sup>21,22</sup> As razões mais prováveis para isso devem-se a diferenças no método, nomeadamente variações na quantidade de AGPI administrada, duração da experiência, espécies animais diferentes, diferentes tipos de macrófagos usados (alveolares, peritoneais, kupfer), estímulo para o macrófago produzir citocinas, meio de cultura in vitro, e o método usado para dosear as concentrações de citocinas.

Apesar de existirem estudos para a produção de citocinas pelos macrófagos, são escassos resultados para a influência dos AGPI na produção de citocinas pelos linfócitos. Chandrasekar et al<sup>23</sup> mostraram que em ratos, a suplementação da dieta com AGPI elimina completamente a produção de RNA mensageiro para a IL-1, IL-6, e TNF em células renais.

Estudos em voluntários saudáveis,<sup>24</sup> demonstraram redução dos níveis de IL-2 e TNF após 12 a 24 semanas de suplementação da dieta habitual com 2.4 g/dia de AGPI n-3.

Em ratos com dieta suplementada em AGPI n-6 a produção por células B esplénicas de IgM ou IgG após imunização com eritrócitos de carneiro era mais baixa. Pelo contrário na suplementação com gordura saturada a produção de anticorpos era superior ao control.<sup>25</sup>

A ingestão de AGPI n-3, diminui em animais a proporção de linfócitos tímicos ou esplénicos com receptor para a IL-2 (CD25+) após estimulação com concanavalina A.

Ou seja pelos resultados dos estudos feitos até hoje, verifica-se que a suplementação da dieta com AGPI da série 3 durante período mínimo de 4 semanas induz diminuição da síntese de RNA mensageiro e de proteínas para IL-1, IL-6 e TNF. Deste modo contraria uma resposta celular com perfil Th2.

### **Óxido nítrico (NO)**

A actividade da sintetase do óxido nítrico é estimulada em células fagocíticas pela acção sinérgica do INF $\gamma$  e do TNF. A enzima combina oxigénio com guanidino-nitrogénio da L-arginina para formar NO que é tóxico para parasitas, fungos, células tumorais e algumas bactérias.

A produção de NO pelos macrófagos está significativamente diminuída pela ingestão de AGPI n-3.<sup>26</sup> Pelo contrário em voluntários saudáveis a ingestão de 5g de concentrado de óleo de peixe por dia resultava em aumento da excreção urinária de NO,<sup>27</sup> sugerindo outra fonte para este aumento (a célula endotelial), já que o macrófago diminui a produção.

### **Moléculas de adesão**

As moléculas de adesão estão envolvidas em muitas interações célula a célula. Actualmente, é cada vez mais reconhecida a importância da interação entre a célula apresentadora de antígeno e o linfócito T imaturo. Para a eficácia desta interação são essenciais as ligações entre o complexo MHC-antígeno e receptor da célula T e também entre CD28 e B7, além das moléculas de adesão, constituindo este conjunto aquilo que podemos designar de Sinapse Imunológica. Por exemplo a interação entre linfócitos T e as células apresentadoras de antígeno é em parte mediada pela ligação entre CD11a/CD18:CD54, CD11a/CD18:CD102 e CD2:CD58. Portanto uma resposta eficaz exige níveis destes receptores adequados. A adesão de leucócitos ao endotélio envolve os pares CD11a/CD18:CD54, CD54: CD11a/CD18, CD49d/CD29:CD106, CD2:CD58, CD62L:MAcCAM-1. Portanto o movimento de leucócito requer também a eficácia destas ligações. Em ratos a suplementação da dieta com 200 grama/kg de óleo de peixe reduziu significativamente os níveis de expressão de CD2, CD11a e CD54 em linfócitos estimulados a proliferar com Concanavalina A.<sup>28;29</sup> Para além dos trabalhos de Hughes e colaboradores são escassos os estudos dos efeitos dos AGPI n-3 na expressão de moléculas de adesão em humanos. Contudo apresentam resultados idênticos a estudos animais com diminuição da expressão de CD11 e CD54 em monócitos periféricos.<sup>18;30;31</sup>

## **RESPOSTA INFLAMATÓRIA**

A resposta inflamatória é iniciada quando um estímulo evoca a libertação de Interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e Factor de Necrose Tumoral (TNF). Estas moléculas, em conjunto designadas de citocinas próinflamatórias são produzidas essencialmente pelas células do sistema mononuclear fagocítico (monócitos e macrófagos), e vão modular a resposta inflamatória, induzindo febre, activação linfócitos T e B, células endoteliais, síntese hepática de proteínas de fase aguda, e muitos outros efeitos que fazem parte da resposta **inflamatória aguda**. *(Resposta de fase aguda refere-se ao conjunto de alterações metabólicas, endócrinas e neurológicas através das quais o organismo reage vários estímulos, incluindo infecções, formas de inflamação estéril como doenças autoimunes, hemorragia, trauma, ou exercício violento, Dinarello 1991).*

Os eventos precoces na fase aguda da resposta inflamatória são locais e servem para limitar a lesão tissular, hemostase, e chamada de células para a subsequente fase reparativa, que requer resposta sistémica. Esta **segunda fase**, sistémica, envolve febre, anorexia, leucocitose, e alterações metabólicas que incluem aumento fluxo de aminoácidos do músculo para fígado e rearranjo do padrão de síntese proteica pelo fígado: diminui a produção de albumina e aumenta produção de proteínas de fase aguda como proteína C reactiva, amilóide A e fibrinogénio (o seu aparecimento conduz a um fenómeno bem conhecido na inflamação: o aumento da VS).

Estas alterações são na maioria mediadas pelas IL-1, IL-6 e TNF. Elas podem activar linfócitos a segregar outros produtos inflamatórios como IL-2 e mediadores lipídicos (prostaglandinas, leucotrienos, factor de activação plaquetária). Concentrações plasmáticas elevadas de IL-1, IL-6 e TNF podem ser observadas em doentes com infecções, endotoxemia, trauma ou queimaduras, mas também em doenças autoimunes como Lúpus Eritematoso Sistémico ou Artrite reumatóide e em doentes com rejeição de órgão transplantado, ou em doentes com doença inflamatória intestinal activa.

Apesar de as citocinas próinflamatórias beneficiarem as capacidades de defesa do hospedeiro, altas concentrações destas citocinas podem estar relacionadas com pior prognóstico em doentes em choque séptico. Estratégias terapêuticas com anticorpos anti-TNF ou antagonistas do receptor da IL-1, mostraram diminuir a gravidade da inflamação e proteger contra a morte em modelos animais. A partir destas observações surgiu o conceito de **"citoquinemia letal"**, que implica que a produção exagerada de citocinas pode ser prejudicial, podendo mesmo ser fatal. As concentrações persistentemente elevadas de citocinas na artrite reumatóide podem contribuir para perpetuar inflamação. Estas observações conduziram à investigação dos possíveis benefícios da redução da produção de citocinas por intervenção na dieta. Deste tipo de intervenção o uso dos ácidos gordos de cadeia longa mereceu considerável atenção, já que os derivados eicosanóides do ácido araquidónico são em parte responsáveis pela resposta inflamatória. Como os AGPI diminuem a produção destes mediadores, eles tem acção antiinflamatória.

**A razão de AGPI n-3: n-6**, mais do que o valor absoluto da ingestão de AGPI, é que é o factor determinante na modificação da produção de eicosanóides.<sup>32</sup>

## **ACÇÃO NA INFECCÃO**

Ainda são escassos os estudos dos efeitos dos AGPI n-3 na resposta imunológica à infecção. A suplementação da dieta durante 13 semanas com AGPI n-3 (EPA e DHA) em ratos com tuberculose induzida experimentalmente, tem efeito facilitador da infecção com aumento do número de micobactérias em circulação e do índice de virulência, não havendo contudo diferenças para a suplementação

com AGPI n-6 (33). Em porcos, com inoculação intra-traqueal do *Mycoplasma pneumoniae*, a suplementação com AGPI n-3 durante 4 semanas, diminui a resposta inflamatória, com diminuição da produção de TNF e inflamação peribrônquica avaliada histologicamente.<sup>34</sup> Qualquer destes trabalhos confirma o efeito facilitador da ocorrência de infecção após suplementação da dieta com AGPI n-3.

## **ACÇÃO SOBRE DOENÇAS IMUNES**

A baixa incidência de doenças cardiovasculares em populações que consomem grandes quantidades de AGPI n-3 (esquimós da Gronelândia, pe) desviou a atenção para outras evidências epidemiológicas nas mesmas populações como a baixa incidência de doenças autoimunes e inflamatórias como psoríase, asma e diabetes tipo I ou a completa ausência de esclerose múltipla. A maioria destas doenças são caracterizadas por activação inapropriada de células T, que resulta em destruição dos tecidos do hospedeiro. Tipicamente, os lugares de destruição (articulações na artrite reumatóide, tecido neural na esclerose múltipla) contém células T activadas, macrófagos e mediadores produzidos por estas células, como as citocinas, eicosanóides e espécies reactivas de oxigénio.

A capacidade dos ácidos gordos da dieta influenciarem a classe e as quantidades de derivados eicosanóides produzidos está já há muito demonstrada em experiências animais. Pelos papéis desempenhados pelos produtos das vias das LO e CO parece razoável que alterações nos lípidos da dieta modifiquem o curso das doenças inflamatórias. A partir deste conceito surgiram as primeiras experiências em modelos animais para investigar o papel dos AGPI em doenças inflamatórias.

O prognóstico favorável da suplementação da dieta com AGPI n-3 em grupos de doentes, evidenciado em estudos controlados e bem desenhados, fornece mais uma possibilidade de intervenção na terapêutica destes doentes.

### **Artrite Reumatóide**

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crónica com envolvimento sistémico. Um agente etiológico, ou vários, desconhecido, inicia resposta imune não específica. Uma inflamação que se inicia na membrana sinovial destrói cartilagem e osso adjacente resultando daí deformidade articular. A artrite reumatóide afecta primariamente mulheres e está associada com HLA-DR4 que confere susceptibilidade genética.

Estudos recentes mostram que em grupos de doentes com artrite reumatóide, a suplementação com AGPI diminui a rigidez matinal, a artralgia, e em alguns doentes foi possível interromper o AINE.<sup>36,37</sup>

Presume-se, como acima se explica, que os efeitos benéficos decorram por diminuição da produção de eicosa-

nóides inflamatórios. Contudo, é possível que alterações da transcrição de genes para interleucinas proinflamatórias e seus receptores sejam, outros mecanismos.

Na Universidade de Washington e em Fred Hutchinson Cancer Research Centre, em Seattle, foi realizado em 1996 um estudo populacional caso-controle comparando a dieta de 324 mulheres com artrite reumatóide e 1245 controlos. O odds ratio ajustado para consumo de AGPI n-3 e risco de artrite reumatóide variava de 0.78 a 0.57. Mais, os 10% de indivíduos do topo de consumo de AGPI n-3 apresentavam risco significativamente menor que o primeiro quartil (efeito dose dependente).<sup>35</sup>

### **Lupus (LES)**

O LES é uma doença autoimune, inflamatória, de etiologia desconhecida, que afecta principalmente mulheres em idade fértil. Uma das principais causas de morbidade e mortalidade do doente lúpico é a glomerulonefrite autoimune.

Estudos em modelos animais, ratos alimentados com AGPI n-3, apresentam incidências inferiores de proteinúria e mortalidade em relação ao grupo controlo, bem como alterações histológicas menores.

Em modelos experimentais de lúpus eritematoso sistémico (LES), a variação da quantidade de ingestão de EPA e DHA, está relacionada com a taxa de mortalidade em estirpes de ratos NZB ou NZW. A mortalidade variava directamente com a concentração tissular de AGPI n-3.<sup>38</sup>

A sobrevida de ratos com nefrite lúpica induzida experimentalmente e a suplementados com AGPI n-3 é aumentada em comparação aos que recebem AGPI n-6. O aparecimento precoce de doença autoimune nos que receberam AGPI n-6 está relacionada com perda da função T. Quer a produção de IL-2, quer a expressão do receptor para a IL-2 estavam reduzidos pela perda de células T naïve e aumento células T memória. Nos ratos suplementados com n-3 a resposta proliferativa célula T a antigénios estava aumentada. Concomitantemente a estas alterações as células esplénicas apresentavam diminuição da produção de PGE2.<sup>39</sup>

### **Sjögren (SS)**

O SS é também uma doença inflamatória, crónica, que afecta as glândulas exócrinas, principalmente as lacrimais e salivares. A maioria dos doentes são mulheres, sendo a clínica caracterizada pela queratoconjuntivite seca. Oxholm et al verificaram em 41 doentes com síndrome de sjögren a relação inversa dos níveis de DHA e os níveis de anticorpos anti SSA/RO e factor reumatóide IgM.<sup>40</sup>

### **Psoríase**

A psoríase é uma das doenças dermatológicas mais desfigurantes e traumatizantes. Contudo a sua patogénese ainda não é conhecida e existem poucos tratamentos bem tolerados. Vários estudos mostram perturbação do metabolismo do AA nas placas psoríase, com concentrações

de AA e dos seus metabolitos proinflatórios aumentada.

Foi neste contexto que um grupo Internacional, liderado por Justus Liebig, realizou estudo randomizado, duplamente cego, em oito centros europeus. Doentes com psoríase receberam infusão endovenosa de AGPI n-3 ou n-6 durante 14 dias, tendo-se verificado para o grupo de AGPI n-3 melhoria significativa no Index de Severidade e Área de Psoríase (PASI).<sup>41</sup>

### Asma

A asma é um síndrome clínico caracterizado pela obstrução reversível ao fluxo de ar que afecta cerca de 10% crianças e 5% adultos em países desenvolvidos. Representa por isso uma porção significativa dos gastos directos em serviços médicos (consultas, admissões hospitalares, meios auxiliares de diagnóstico) e indirectos pela morbilidade (absentismo, pior qualidade de vida).

Na fisiopatologia da asma o efeitos dos leucotrienos tem sido extensivamente revisto, com a investigação farmacológica dirigida na procura de agentes que inibam a libertação de ácido araquidónico (20:4 n-6) dos fosfolípidos da membrana, inibam a 5-lipooxigenase, ou sejam antagonistas dos receptores dos leucotrienos.

Para além dos seus potentes efeitos broncoconstritores os leucotrienos e outros produtos da via da 5-lipooxigenase provocam edema intersticial, migração eosinófilos, aumento da secreção de muco e proliferação de células musculares lisas e hematopoiéticas, assumindo um papel importante na biologia da parede da via respiratória.

A capacidade dos ácidos gordos da dieta influenciarem a classe e as quantidades de derivados eicosanóides produzidos está já há muito demonstrada experimentalmente. Os eicosanóides derivados do EPA (20:5 n-3) tem um espectro de actividade biológica que difere dos derivados do AA (20:4 n-6). Os leucotrienos da série 5 tem cerca de 10% da potência dos da série 4 e o tromboxano da série 3 é pouco agregante e fraco vasoconstritor.

Na asma alérgica, as células dendríticas, derivadas dos precursores CD34, estão presentes em grande número no epitélio e na submucosa das vias aéreas de asmáticos e desempenham papel fundamental no uptake de alérgenos e subsequente processamento para apresentação à célula T. No epitélio e na submucosa a célula dendrítica diferencia-se na presença do stem-cell factor e GM-CSF para exprimir CD1a e MHC classe II com perda progressiva da capacidade de segregar IL-2. Pela influência da IL-4 e TNF $\alpha$ , os receptores de alta e baixa afinidade para a IgE são apresentados à superfície da célula dendrítica que aumenta a sua capacidade de captura e processamento do antígeno. Naqueles geneticamente susceptíveis, a apresentação do antígeno a Th0, leva-os a diferenciar-se em células capazes de segregarem interleucinas codificadas pelo cluster do gene para a IL-4 e designadas células Th2-like.

Existe outra via de diferenciação de células T em que antígenos de microorganismos, na presença de concentrações elevadas de IL-12 das células dendríticas, induzem as células T a adoptar perfil Th1 com secreção de IL-2, IFN $\gamma$ , TNF $\beta$ . Estas duas populações de células T estão sob controle recíproco com a IL-4 a induzir resposta Th2 e a IL-12 resposta Th1. IL-10 das células Th2-like suprime função Th1, enquanto o interferão inibe resposta Th2.

As células dendríticas podem apresentar moléculas acessórias da série B7 (B7.1, B7.2) que interagem com CD28 nas células T, induzindo anergia ou fenómenos de apoptose. Através destes mecanismos a exposição repetida a alérgenos leva a resposta inflamatória crónica, mas este modelo tem algumas dificuldades em explicar a asma não alérgica ou a ocupacional, apesar de estudos nestes doentes mostrarem perfil de citocinas idêntico. Talvez a melhor explicação seja uma sensibilização IgE local e não sistémica, fornecendo assim o estímulo para o início e persistência da doença.

Vários estudos mostraram efeitos benéficos de DHA e EPA na melhoria dos sintomas e provas de função respiratória ou prova metacolina em doentes asmáticos.<sup>42;45</sup> De facto, a suplementação da dieta com EPA durante 4 semanas, de modo a obtermos relação de ingestão de AGPI n-3:n-6 de 1:2, diminui os leucotrienos na urina e altera a concentração de metacolina necessária para provocar redução de 20% no FEV1.<sup>46</sup> Em doentes asmáticos e hiperlipidémicos a ingestão de 1800 mg/dia de EPA melhora score de sintomas, score terapêutico e peak flow, para além do efeito normolipidémico.<sup>47</sup> Em doentes asmáticos ou com febre dos fenos, sensíveis a pólenes, o aumento da ingestão de EPA não modifica o curso natural da doença durante a época polínica.<sup>48</sup>

Um trabalho de Woolcock com 574 crianças entre 8 e 11 anos, mostrou que consumo de óleo de peixe era factor, independente e significativo, protector para desenvolvimento de asma.<sup>49</sup>

### Rinite

Estudos em doentes atópicos com rinite mostram que as células epiteliais da mucosa nasal destes individuos libertam quantidades significativamente maiores de IL-1, IL-8, GMC-SF e TNF que em controles saudáveis.<sup>50</sup>

Pelos efeitos que as evidências experimentais demonstram para a suplementação da dieta com AGPI n-3 é natural pensar em possíveis benefícios neste grupo de doentes pela indução de perfil de resposta Th1 e diminuição dos níveis de citocinas inflamatórias e TNF. Ainda não existem estudos para confirmar esta hipótese.

### Doença Inflamatória Intestinal

O emprego de anticorpos monoclonais, com o objetivo de inibir a activação de células T, tem produzido resultados estimulantes na doença inflamatória intestinal resistente. A utilização de anti-CD4 acompanha-se de índices de

remissão de cerca de 80% com a vantagem adicional da redução ou descontinuação da corticoterapia. Há, também, evidências, embora discutíveis, de resposta favorável imediata, clínica e endoscópica, à infusão venosa de anti-corpos antifator de necrose tumoral em pacientes com doença de Crohn resistente aos corticosteróides.

A IL-1 é um importante mediador da colite experimental. Encontra-se aumentada, tanto quanto a IL-2 na mucosa lesada de pacientes com doença inflamatória intestinal. Além disso, a administração de altas doses de IL-2 reconhecidamente provoca exacerbações da doença de Crohn. O bloqueio dos receptores da IL-2 e o acoplamento da molécula a toxinas são motivo de investigação.

Vários metabólitos do ácido araquidônico participam do mecanismo amplificador do processo inflamatório na DII. Consequentemente, a inibição da produção de eicosanóides representa uma possibilidade terapêutica atraente. Por exemplo, uma das muitas funções dos corticosteróides consiste na regulação da atividade da lipoxigenase A2 de membrana o que reduz a biodisponibilidade de AA para a formação de leucotrienos. Outro exemplo é o do 5-ASA que inibe a 5-lipoxigenase.

Diferentes drogas inibidoras encontram-se sob investigação farmacológica, tendo em vista sua aplicabilidade na DII. Dependendo do modo de ação, tais fármacos podem ser divididos em dois grupos: inibidores diretos da atividade da 5-lipoxigenase, inibidores da proteína ativadora da 5-lipoxigenase (PAL). O zileuton pertence ao primeiro grupo. O MK-886 é uma substância do segundo grupo, com potente atividade inibitória sobre a biossíntese de LTB<sub>4</sub>. Tem atividade prolongada, excelente biodisponibilidade e nenhuma toxicidade em animais, nos quais age controlando a resposta inflamatória induzida experimentalmente. O metabolismo do AA oferece vários outros pontos passíveis de interferência farmacológica que podem ser explorados com propósitos terapêuticos.

Dois metabólitos do AA estão aumentados na doença inflamatória intestinal: LTB<sub>4</sub> e PGE<sub>2</sub>. Como os AGPI n-3 diminuem a produção destes eicosanóides, a suplementação destes doentes com n-3 está associada a melhoria das alterações histológicas.

A suplementação da dieta durante 7 meses com AGPI n-3, aumenta o conteúdo destes ácidos nos fosfolípidos dos enterócitos em doentes com doença inflamatória intestinal. A produção de derivados prostanóides do ácido araquidônico é reduzida e a extensão e severidade do envolvimento macroscópico melhorava moderadamente. Contudo, em doentes com doença de Crohn, a actividade clínica não foi alterada pela suplementação e o benefício foi apenas para doentes com colite ulcerosa.<sup>51</sup>

Em outro estudo prospectivo, duplamente cego, com 78 doentes com Doença de Crohn a administração de formulação entérica de óleo de peixe com cerca de

2.7 grama de AGPI n-3 diária durante 12 meses, manteve 59% do grupo em remissão contra apenas 26% para o placebo.<sup>52</sup>

### Transplante

Em ratos submetidos a alotransplante pulmonar ortotópico, e suplementados com DHA na dose de 0.5 g/kg/dia até ao 4º dia pós transplante, estudos da morfologia, lavado broncoalveolar e células sanguíneas periféricas (polimorfonucleares e linfócitos) mostraram alterações histológicas menores, e menos linfócitos e mais leucócitos polimorfonucleares periféricos e no lavado broncoalveolar, sugerindo assim efeito imunossupressor.<sup>53</sup>

A resposta graft vs host localizada, uma medida da imunidade celular diminui progressivamente com o aumento da relação n-3:n-6 da dieta.<sup>54</sup> A injeção de uma emulsão com ácido di-homo- $\gamma$ -linolénico em ratos diminui a reacção de hipersensibilidade retardada.<sup>55</sup>

A inibição da reacção de hipersensibilidade retardada é uma possibilidade de intervenção na rejeição de transplante.

A nefrotoxicidade da ciclosporina é influenciada pelo consumo de AGPI n-3 pela interferência com a farmacocinética da droga. O consumo de AGPI n-3 está associado a menores variações farmacocinéticas e risco reduzido de rejeição (PUFA Newsletter- Vol. 2 - No. 4 - December 1998).

### Cancro

Nas populações ocidentais os carcinomas da mama e cólon são os de maior incidência. Ambos mostram relação significativa com consumo de gorduras alimentares. Em estudos caso-control, a ingestão de gordura está mais relacionada com carcinoma do cólon que da mama. Ainda não existem informações suficientes acerca da influência dos AGPI n-3 da dieta e a incidência de carcinomas, mas parece que esta está mais dependente da quantidade que da qualidade da gordura.

Porque a diminuição de função de células T está implicada na resistência ao cancro, a influência dos AGPI n-3 na carcinogénese é motivo de preocupação. Estudos animais mostram que AGPI n-6 podem ter efeito promotor, enquanto AGPI n-3 tem efeito inibidor do carcinoma da mama e cólon. Num estudo humano (Carroll and Braden, 1984), baixos níveis de ácido linolénico estavam associados com metástases precoces para mama. Questões dietéticas que estão a ser avaliadas, mas ainda não resolvidas incluem os efeitos da quantidade total de lípidos ingerida em relação ao aporte calórico total, composição da dieta, necessidades de ácido linoleico e interações da gordura com outros nutrientes.

A evidência de que AG exercem influência na carcinogénese provém de dados epidemiológicos e experiências animais. A gordura actua como promotor da carcinogénese e os efeitos dependem do tipo e quantidade

de gordura da dieta. AGPI n-6 aumentam a tumorigênese mamária, mas o óleo de peixe, rico em AGPI n-3, tem efeito inibitório. Em ratos tratados com N-etil-N-nitrosureia, a incidência de carcinoma da mama é significativamente menor no grupo com dieta suplementada com AGPI n-3 em relação n-6<sup>65</sup>). Estes factos sugerem que o efeito pode estar relacionado com a produção de prostaglandinas ou outros eicosanóides.<sup>57,58</sup> Vários estudos mostram que AGPI n-3 alteram uma variedade de intermediários biológicos e inibem a carcinogênese, provavelmente afectando a via de produção de eicosanóides.<sup>59</sup>

O sistema imune influencia o desenvolvimento e crescimento de tumores, incluindo os do colon. A maioria dos estudos da função imune utiliza células do sangue, contudo a mucosa colónica contém linfócitos que podem ter impacto fundamental na formação de tumores. Os linfócitos colónicos de ratos alimentados com AGPI n-6 tem níveis aumentados de AA e de produção de PGE2 em relação aos alimentados com AGPI n-3.<sup>60</sup>

Erickson et al estudaram o feito de dietas enriquecidas em AGPI n-3 na actividade antitumoral e produção de TNF- $\alpha$  pelos macrófagos. Óleo de peixe diminui a resposta dos macrófagos ao INT-gama, a capacidade citolítica de macrófagos activados por alvos tumorais, provavelmente via modulação da produção da PGE2.<sup>61</sup>

Dietas ricas em AGPI n-6 (ac linoleico) estimulam o crescimento e metástase de carcinoma da mama, pelo contrário dietas enriquecidas em AGPI n-3 (EPA, DHA) tem efeitos supressores. O crescimento do tumor estava significativamente atrasado em ratos com dietas suplementadas com AGPI n-3. A ocorrência de metástases pulmonares estava significativamente diminuída no mesmo grupo. No grupo de ratos alimentados com DHA, EPA, a representação destes ácidos nos fosfolípidos das membranas estava aumentada, com redução estatisticamente significativa nas concentrações de ácido araquidónico e derivados eicosanóides.<sup>62</sup>

Em ratos alimentados com AGPI n-6 a concentração nas membranas de AA e ácido linoleico e produção de PGE2 eram superiores aos alimentados com AGPI n-3.<sup>63</sup>

Num estudo recente, o ácido gamalinolénico apresenta diferença significativa na capacidade de expressão do gene de supressão tumoral - nm-23-H1, em relação aos ácidos araquidónico ou linoleico. O aumento da síntese de nm-23-H1 pelo ácido gamalinolénico foi verificado a nível de expressão de RNAm e de proteína. O aumento de nm-23 está relacionado com diminuição da capacidade invasiva da célula tumoral.<sup>64</sup>

## MECANISMO DE ACÇÃO

As vias de activação intracelular envolvem uma série complexa de reacções que levam a processos de biossíntese reguladores da expressão génica.

Para a activação da célula T é necessário que haja interacção do receptor da célula T (TCR) com o complexo epítotope homólogo-MHC II apresentado pela célula apresentadora de antigénio. Este é o sinal específico de antigénio e são necessários 10 a 100 destes sinais para a activação. Nesta interacção são também importantes as moléculas de adesão como ICAM 1 ao manterem as células juntas e as citocinas IL-1, IL-6 que também participam no processo de activação.

A ligação do complexo epítotope-MHCII com o TCR activa a Tirosina Cínase (associada aos domínios intracitoplasmáticos de CD3 e CD4) que fosforila a fosfolipase C o que origina trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG). O IP3 promove o aumento de cálcio intracelular, ao libertá-lo dos organelos celulares, activando a calmodulina, que activa a Proteína Cínase A. O DAG activa a Proteína Cínase C. Ambas, proteínas cínases A e C, estão envolvidas na expressão de proteínas que regulam a expressão génica.

O Factor Nuclear (NF) de Células T activadas é exprimido depois da célula T activada e liga-se a uma sequência promotora para o gene da IL-2. Uma segunda proteína, NF- $\kappa$ B, promove a transcrição do gene para o receptor da IL-2.

Os ácidos gordos poliinsaturados exercem as suas acções de duas formas: alteram a produção de mediadores envolvidos na comunicação entre células do sistema imune (eicosanóides, citocinas, NO) e alteram a expressão de moléculas à superfície da célula (moléculas de adesão) (Fig 7). A produção de citocinas e NO é regulada pelos eicosanóides e portanto as variações na produção de eicosanóides pelos AGPI n-3 podem pelo menos em parte explicar o seu mecanismo de acção. Contudo outros mecanismos devem ser considerados, nomeadamente a regulação da expressão de genes envolvidos na síntese de citocinas, moléculas de adesão e NO.



Fig. 7 — Mecanismo de acção

Os estudos para a influência dos AGPI na modulação da expressão génica são recentes e extraordinariamente escassos.

## Moléculas de adesão

A diminuição da aderência de monócitos deriva provavelmente da diminuição de moléculas de aderência endotelial VCAM-1 e ELAM-1.<sup>68</sup> Os AGPI oxidados inibem a activação de factores de transcrição, como NF- $\kappa$ B e a consequente indução de RNAm para moléculas de adesão.<sup>69</sup> Esta propriedade ajuda a explicar para além do efeito antiinflamatório o efeito antiaterogénico dos AGPI.

## Citoquinas e eicosanóides

Os níveis de RNAm para o receptor da IL-2 em linfócitos esplénicos de ratos com dieta suplementada em EPA e DHA estimulados pela concanavalina A estão diminuídos em relação aos controlos.<sup>65</sup> Em culturas de células endoteliais de ratos, enriquecidas com AGPI n-3, a produção de PGH<sub>2</sub> está significativamente reduzida, com diminuição dos níveis de RNAm para a sintetase da PGH.<sup>66</sup> Em cultura de fibroblastos, o AA aumenta significativamente a incorporação de timidina radioactiva em relação ao EPA ou DHA, aumentando os níveis de PGE<sub>2</sub>.<sup>67</sup>

## REGULAÇÃO DA TRANSCRIÇÃO

Pelos exemplos dados, existe a evidência experimental que os AGPI n-3 modulam a expressão génica, nomeadamente diminuído a síntese de RNAm para a IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  e da sintetase do NO. Os mecanismos que utilizam podem ser por acção a dois níveis: alteração nas vias de transdução de sinal da membrana celular aos factores de transcrição, ou alternativamente, por acção directa em factores de transcrição e por isso alterando a sua actividade (Fig 8).

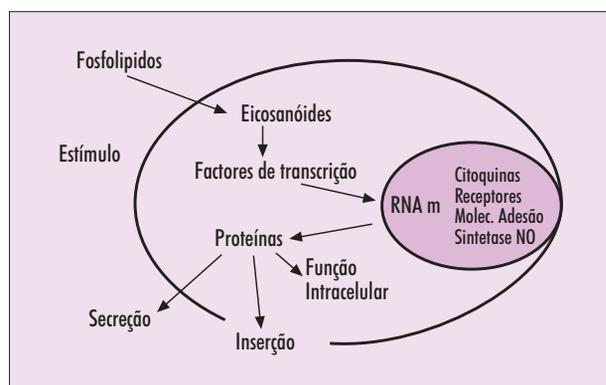


Fig. 8 — Resumo do mecanismo de acção provável dos AGPI n-3

## A via de transdução de sinal

Muitos lipídios estão envolvidos directamente em vias de transdução de sinal.<sup>70</sup> A hidrólise de fosfolípidos da membrana como PIP<sub>2</sub> e fosfatidilcolina por fosfolipases origina segundos mensageiros como diacilglicerol(DAG) e trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>). Por outro lado, outros fosfolípidos, como fosfatidilserina é necessária é necessária para a activação da proteína cínase C (PKC). O DAG

também pode activar isoformas de PKC e de esfingomielinase para produzir ceramida (2º mensageiro). A ceramida por sua vez pode ser convertida a esfingosina que activa algumas fosfolipases e inibe PKC. Como DAG, PIP<sub>2</sub>, PC, Pserina contém ácidos gordos, é lógico admitir que modificando o tipo de ácido gordo podemos alterar as propriedades desta via.

Foi também proposto que AGPI da família n-3 possam ter efeito directo na via de transdução de sinal. Este efeito directo foi extensivamente documentado em relação à actividade da PKC que se mostra aumentada pelo DHA. Num estudo a transcrição de c-jun foi independente da activação da proteína cínase C, dos metabolitos do AA e verificou-se que o AA é ele próprio o 2º mensageiro da via de transdução de sinal.<sup>71</sup>

A alteração da concentração intracelular de cálcio livre é uma das alterações que fazem parte da via de transdução de sinal em linfócitos, macrófagos e outras células após a estimulação por factores de crescimento, citoquinas ou antigénios. Existe evidência de que os AGPI influenciam estas alterações, já que ácido oleico, mas não o esteárico, inibe na célula estimulada a subida do cálcio livre. Em outros estudos os ácidos linolénico, DHA e EPA tinham os mesmos efeitos em células estimuladas por antiCD3. Os ácidos gordos parecem agir por acção directa nos canais de cálcio, bloqueando a sua entrada na célula. A diminuição dos níveis de IP<sub>3</sub>, por diminuição da actividade da fosfolipase também contribui para a diminuição dos níveis intracelulares de cálcio.

## Factores de transcrição em células do sistema imune

Os linfócitos e outras células do sistema imune contém muitos factores de transcrição. Factor de transcrição nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), factor de transcrição nuclear de células T activadas (NFAT), AP-1, vários produtos de oncogenes (myc, fos), factores de transcrição específicos como NF-IL-2, NF-IL-6, e NF-ICAM-1. **NF- $\kappa$ B** desempenha um papel fundamental na regulação da síntese das citoquinas IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , dos receptores das interleucinas, de moléculas de adesão CD54, CD62E e CD106, e de enzimas envolvidas na geração de mediadores como sintetase de iNO e de proteínas de fase aguda. **NF- $\kappa$ B é activado** pela fosforilação e subsequente dissociação de uma das suas três unidades, o inibidor- $\kappa$ B (I- $\kappa$ B), este deixa o dímero restante livre para se translocar para o núcleo e ligar-se aos genes alvo. Parece, que em resposta a algum estímulo, a fosforilação do NF- $\kappa$ B é feita pela PKC, o que de acordo com o que acima se explica pode ser inibido ou limitado pelos AGPI que reduzem a activação da PKC, e deste modo limitar a transcrição de genes para citoquinas, receptores e moléculas de adesão. A ceramida também pode activar independentemente o NF- $\kappa$ B e por isso a sua diminuição provocada pelos AGPI também contribui para a diminuição da transcrição.

AGPI das famílias n-3 e n-6 comandam a síntese hepática de lipídios e oxidação pela supressão de transcrição de genes hepáticos que codificam enzimas lipogénicas e glicolíticas enquanto concomitantemente induzem enzimas mitocondriais e peroxisomiais de oxidação de ácidos gordos.<sup>72</sup> Recentemente, um grupo de factores de transcrição nucleares activados pelos AGPI, designado peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) foi clonado. A descoberta dos PPAR levou-nos à hipótese que os AGPI modulam a transcrição de genes lipogénicos e oxidativos via PPAR. Clarke et al<sup>73</sup> demonstraram que a alimentação de ratos com um potente activador PPAR, o ácido eicosatetraínico, induz o aumento de RNAm para a peroxisomal acyl-CoA oxidase, mas inesperadamente não diminui a sintetase hepática dos AG, portanto o PPAR não é o único factor responsável pela regulação da síntese e oxidação lipídica pelos AGPI.

## CONCLUSÃO

Existem muitas evidências que mostram que em estudos bem desenhados e controlados a ingestão de ácidos gordos poliinsaturados n-3 pode ter efeitos profundos em modelos animais de doença autoimune. Estudos em humanos, não tem contudo apresentado resultados tão satisfatórios, em parte porque existem outras variáveis não facilmente controláveis como a genética, dieta relativamente mal controlada, infecção e outras influências ambientais. O impacto dos ácidos gordos da dieta em modelos animais parece depender do modelo animal, no tipo e na quantidade de ácidos gordos ingeridos. Dietas pobres em lipídios, deficientes em ácidos gordos essenciais, ou ricas em óleos de peixe, aumentam a sobrevida e reduzem a severidade da doença em doenças induzidas por auto anticorpos, enquanto dieta rica em ácido linoleico parece aumentar a gravidade da doença.

Supressão da proliferação célula T, apoptose de linfócitos autoreactivos e diminuição da produção de citocinas próinflamatórias por óleo de peixe em doses elevadas, são todos mecanismos pelos quais actuam AGPI n-3. Para além destes efeitos, imunoreguladores, a inflamação como consequência da activação imune em doenças autoimunes pode ser também um importante mecanismo de acção pelo qual os AGPI modulam a actividade da doença.

Em resumo: regulação da expressão génica, vias de transdução de sinal, produção de eicosanóides e citocinas e acção de enzimas antioxidantes são todos mecanismos pelos quais AGPI exercem os seus efeitos.

A realização de estudos controlados e bem desenhados, em humanos, será no futuro a melhor forma de esclarecermos qual o papel destes agentes na promoção e melhoria da qualidade de vida dos doentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Dyerberg, J.** Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. **Bang H.O.** *Am J Clin Nutr* (28), 958. 1975.
2. **Dyerberg, J.** Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis. **Bang H.O., Stofferson E, and Mocada S.** *Lancet* i, 117. 1978.
3. **Kinsella JE.** Lipids, membrane receptors, and enzymes: effects of dietary fatty acids. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:200S-217S.
4. **Garg ML, Thomson AB, Clandinin MT.** Interactions of saturated, n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids to modulate arachidonic acid metabolism. *J Lipid Res* 1990;31:271-277.
5. **Gibney, M. J. and Huth, P.** The effects of short and long term supplementation with fish oil on the incorporation of n-3 polyunsaturated fatty acids into cells of the immune system in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 47, 255-259. 1993.
6. **Quoc KP, Pascaud M.** Effects of dietary gamma-linolenic acid on the tissue phospholipid fatty acid composition and the synthesis of eicosanoids in rats. *Ann Nutr Metab* 1996;40:99-108.
7. **Schmidt EB, Dyerberg J.** n-3 fatty acids and leucocytes. *J Intern Med Suppl* 1989;225:151-158.
8. **Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC.** The effect of dietary lipid manipulation on rat lymphocyte subsets and proliferation. *Immunology* 1994;82:603-610.
9. **Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC.** Inhibition of natural killer cell activity by dietary lipids. *Immunol Lett* 1994; 41:241-247.
10. **Laura J.Jenskia JMSLDCVANAWS.** The Triggering Signal Dictates the Effect of Docosahexaenoic Acid on Lymphocyte Function in vitro. *Lipids* 1998;33:869-878.
11. **Rotondo D, Earl CR, Laing KJ, Kaimakamis D.** Inhibition of cytokine-stimulated thymic lymphocyte proliferation by fatty acids: the role of eicosanoids. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1223:185-194.
12. **Jeffery NM, Sanderson P, Sherrington EJ, Newsholme EA, Calder PC.** The ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat diet alters serum lipid levels and lymphocyte functions. *Lipids* 1996;31:737-745.
13. **Somers SD, Erickson KL.** Alteration of tumor necrosis factor-alpha production by macrophages from mice fed diets high in eicosapentaenoic and docosahexaenoic fatty acids. *Cell Immunol* 1994;153:287-297.
14. **Black JM, Kinsella JE.** Dietary n-3 fatty acids alter murine peritoneal macrophage cytotoxicity. *Ann Nutr Metab* 1993; 37:110-120.
15. **Hubbard NE, Chapkin RS, Erickson KL.** Effect of dietary linseed oil on tumoricidal activity and eicosanoid production in murine macrophages. *Lipids* 1994;29:651-655.
16. **Iversen, L. Fogh K. Bojesen G. and Kragballe K.** Linoleic acid and dihomogammalinolenic acid inhibit leukotriene B4 formation and stimulate the formation of their 15-lipoxygenase products by human neutrophils *in vitro*. Evidence of formation of anti-inflammatory compounds. *Agents and Actions* 33(3), 286. 1991.
17. **Sanderson P, MacPherson GG, Jenkins CH, Calder PC.** Dietary fish oil diminishes the antigen presentation activity of rat dendritic cells. *J Leukoc Biol* 1997;62:771-777.
18. **Hughes DA, Pinder AC, and Piper, Z.** Fish oil supplementation inhibits the expression of major histocompatibility complex class II molecules on human monocytes. *Am J Clin Nutr* 63, 769-773. 1996.
19. **Yagaloff, K. A. Franco L. Simko B. and Burghardt B.** Essential fatty acids are antagonists of the Leukotriene B4 receptor. Prostagland. Leukotri. *Ess.Fatty Acids.* 52, 293. 1995.

20. **Yaqoob, P. and Calder, P. C.** The effects of dietary lipid manipulation on the production of murine T-cell-derived cytokines. *Cytoquine* 7, 548-553. 1995.
21. **Lokesh, B. R., Sayers TJ, and Kinsella, J. E.** Interleukine 1 and tumoral necrosis factor synthesis by mouse peritoneal macrophages is enhanced by dietary n-3 polyunsaturated fatty acids. *Immunol Lett* 23, 281-286. 1993.
22. **Renier J, Skamene E, and de Sanctis J.** Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids prevent the development of atherosclerotic lesions in mice: modulation of macrophage secretory activities. *Arteriosclero Thomb* 13, 1515-1524. 1993.
23. **Chandrasekar B and Fernandes, G.** Decreased proinflammatory cytokines and increased antioxidant enzyme gene expression by n-3 lipids in murine lupus nephritis. *Biochem Biophys Res Comm* 200, 893-898. 1994.
24. Dietary supplementation with n-3 fatty acids suppresses interleukine 2 production and mononuclear cell proliferation. *J Leukoc Biol* 54, 599-603. 1993.
25. **Erickson KL, Adams DA, Scibienski RJ.** Dietary fatty acid modulation of murine B-cell responsiveness. *J Nutr* 1986; 116:1830-1840.
26. **Boutard V.** Fish oil supplementation and essential fatty acid deficiency reduce nitric oxide synthesis by rat macrophages. **Fouquery B, Philippe C, Perez J., and Baud L.** *Kidney Int* (46), 1280-1286. 1994.
27. **Harris WS.** n-3 Fatty acids and urinary excretion of nitric oxid metabolites in humans. **Rambjor GS, Windsor SL, and Diederich D.** *Am J Clin Nutr* 65, 459-464. 1997.
28. **Sanderson P, Yaqoob P, Calder PC.** Effects of dietary lipid manipulation upon graft vs host and host vs graft responses in the rat. *Cell Immunol* 1995;164:240-247.
29. **Sanderson, P.** Effects of dietary lipid manipulation upon rat spleen lymphocyte functions and the expression of lymphocyte surface molecules. **Yaqoob, P. and Calder, P. C.** *Journal of Nutritional and Environmental Medicine* 5, 119-132. 1995.
30. **Hughes DA, Pinder AC, Piper Z, Lund EK.** N-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) modulate the expression of functionally associated molecules on human monocytes. *Biochem Soc Trans* 1995;23:303S
31. **Hughes DA, Pinder AC.** Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on the antigen-presenting function of human monocytes. *Biochem Soc Trans* 1996;24:389S
32. **Boudreau MD, Chanmugam PS, Hart SB, Lee SH, Hwang DH.** Lack of dose response by dietary n-3 fatty acids at a constant ratio of n-3 to n-6 fatty acids in suppressing eicosanoid biosynthesis from arachidonic acid. *Am J Clin Nutr* 1991;54:111-117.
33. **Gorelova JY, Semikina EM.** The changes of lymphocyte membrane receptors in bronchial asthma and atopic dermatitis in pediatric patients receiving treatment with polyenic fatty acids. *Z Ernahrungswiss* 1998; 37 Suppl 1:142-143.
34. **Turek JJ, Schoenlein IA, Watkins BA, Van Alstine WG, Clark LK, Knox K.** Dietary polyunsaturated fatty acids modulate responses of pigs to Mycoplasma hyopneumoniae infection. *J Nutr* 1996;126:1541-1548.
35. **Shapiro J, Koepsell T Voigt L Dugowson C Kestin M Lee Nelson J.** Diet and rheumatoid arthritis in women: A possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology* 7(3), 256-263. 1996.
36. **Kremer JM.** Effects of modulation of inflammatory and immune parameters in patients with rheumatic and inflammatory disease receiving dietary supplementation of n-3 and n-6 fatty acids. *Lipids* 1996; 31 Suppl:S243-S247.
37. **Cathcart ES, Gonnerman WA, Leslie CA, Hayes KC.** Dietary n-3 fatty acids and arthritis. *J Intern Med Suppl* 1989;225: 217-223.
38. **Robinson DR, Prickett JD, Polisson R, Steinberg AD, Levine L.** The protective effect of dietary fish oil on murine lupus. *Prostaglandins* 1985; 30:51-75.
39. **Fernandes G, Chandrasekar B, Luan X, Troyer DA.** Modulation of antioxidant enzymes and programmed cell death by n-3 fatty acids. *Lipids* 1996;31 Suppl:S91-S96
40. **Oxholm P, Asmussen K, Wiik A, Horrobin DF.** Essential fatty acid status in cell membranes and plasma of patients with primary Sjögren's syndrome. Correlations to clinical and immunologic variables using a new model for classification and assessment of disease manifestations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998; 59:239-245.
41. **Mayser P, Mrowietz U Arenberger P.** Omega-3 fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center trial. *J Am Acad Dermatol* 38, 539-547. 1998.
42. **Arm JP, Thien FC, Lee TH.** Leukotrienes, fish-oil, and asthma. *Allergy Proc* 1994;15:129-134.
43. **Masuev KA.** [The effect of polyunsaturated fatty acids on the biochemical indices of bronchial asthma patients]. *Ter Arkh* 1997; 69:33-35.
44. **Masuev KA.** [The effect of polyunsaturated fatty acids of the omega-3 class on the late phase of the allergic reaction in bronchial asthma patients]. *Ter Arkh* 1997; 69:31-33.
45. **Dry J, Vincent D.** Effect of a fish oil diet on asthma: results of a 1-year double-blind study. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 95:156-157.
46. **K S Broughton, Cody S Johnson, Bobin K Pace, Michael Liebman, and Khalfoun, B.** Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. *Am J Clin Nutr* 65, 1011-1017. 1997.
47. **Hashimoto N, Majima T, Ichimura K, Iwata T, Suguro H, Horie T.** [Effects of eicosapentaenoic acid in patients with bronchial asthma]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997; 35:634-640.
48. **Thien FC, Mencia-Huerta JM, Lee TH.** Dietary fish oil effects on seasonal hay fever and asthma in pollen - sensitive subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1138-1143.
49. **Hodge L, Salome C Peat J Haby M Xuan W Woolcock A.** Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J of Australia* 164, 137-140. 5-2-1996.
50. **Moises A Calderon, Jagdish L Devalia, Andrew J Prior, Raymond J Sapsford, and Robert J Davies.** A comparison of cytokine release from epithelial cells cultered from nasal biopsy specimens of atopic patients with and without rhinitis and nonatopic subjects without rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 99(1), 65-76. 1997.
51. **Lorenz R, Weber PC, Szimnau P, Heldwein W, Strasser T, Loeschke K.** Supplementation with n-3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease - a randomized, placebo-controlled, double - blind cross-over trial. *J Intern Med Suppl* 1989; 225:225-232.
52. **Belluzzi A.** Effect of an enteric-coated fish oil preparation on relapses in Crohn's disease. *New Eng. J of Med* 334(24), 1557-1560. 1996.
53. **Sasaki H, Hirose H, Sakai S, Zhang YQ, Hamazaki T.** [Immunosuppressive effect of intravenously injected docosahexaenoic acid on single lung allotransplantation in the rat]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1996;44:936-944.
54. **Jeffery NM, Sanderson P, Sherrington EJ, Newsholme EA, Calder PC.** The ratio of n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat diet alters serum lipid levels and lymphocyte functions. *Lipids* 1996;31:737-745.

55. **Taki, H, Nakamura N, Hamazaki T. and Kobayashi M.** Intravenous injection of tridihomo-gamma-linolenyl-glycerol into mice and its effects on delayed-type hypersensitivity. *Lipids* 28, 873. 1993.
56. **Williams CM, Maunder K.** The influence of dietary fatty acid composition on N-ethyl-N-nitrosourea-induced mammary tumour incidence in the rat and on the composition of inositol - and ethanolamine-phospholipids of normal and tumour mammary tissue. *Br J Nutr* 1994;71:543-552.
57. **Carroll KK, Braden LM.** Dietary fat and mammary carcinogenesis. *Nutr Cancer* 1984;6:254-259.
58. **Karmali RA.** Eicosanoids in neoplasia. *Prev Med* 1987;16:493-502.
59. **Klurfeld DM, Bull AW.** Fatty acids and colon cancer in experimental models. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1530S-1538S.
60. **Kuratko CN, Becker SA.** Dietary lipids alter fatty acid composition and PGE2 production in colonic lymphocytes. *Nutr Cancer* 1998;31:56-61.
61. **Erickson KL, Hubbard NE.** Dietary fish oil modulation of macrophage tumoricidal activity. *Nutrition* 1996;12:S34-S38.
62. **Rose DP, Connolly JM, Rayburn J, Coleman M.** Influence of diets containing eicosapentaenoic or docosahexaenoic acid on growth and metastasis of breast cancer cells in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:587-592.
63. **Kuratko CN, Becker SA.** Dietary lipids alter fatty acid composition and PGE2 production in colonic lymphocytes. *Nutr Cancer* 1998; 31:56-61.
64. **Clarke SD, Baillie R, Jump DB, Nakamura MT.** Fatty acid regulation of gene expression. Its role in fuel partitioning and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 1997;827:178-187.
65. **Jolly CA, McMurray DN, Chapkin RS.** Effect of dietary n-3 fatty acids on interleukin-2 and interleukin-2 receptor alpha expression in activated murine lymphocytes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;58:289-293.
66. **Achard F, Gilbert M, Benistant C, et al.** Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids reduce PGH synthase 1 expression in bovine aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:513-518.
67. **Danesch U, Weber PC, Sellmayer A.** Differential effects of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on cell growth and early gene expression in Swiss 3T3 fibroblasts. *J Cell Physiol* 1996; 168:618-624.
68. **Weber C, Erl W, Pietsch A, Danesch U, Weber PC.** Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor-alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:622-628.
69. **Sethi S, Eastman AY, Eaton JW.** Inhibition of phagocyte-endothelium interactions by oxidized fatty acids: a natural anti-inflammatory mechanism? *J Lab Clin Med* 1996;128:27-38.
70. **Sellmayer A, Danesch U, Weber PC.** Modulation of the expression of early genes by polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57:353-357.
71. **Rizzo MT, Carlo-Stella C.** Arachidonic acid mediates interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha-induced activation of the c-jun amino-terminal kinases in stromal cells. *Blood* 1996;88: 3792-3800.
72. **Clarke SD, Jump DB.** Polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Lipids* 1996;31 Suppl:S7-11.
73. **Clarke SD, Jump D.** Polyunsaturated fatty acids regulate lipogenic and peroxisomal gene expression by independent mechanisms [published erratum appears in *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997 Oct;57(4-5):526]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57:65-69.

**Correspondência:**

André Moreira  
 Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João  
 Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4202-451 Porto  
 E-mail: andremoreira@netc.pt

# Dessensibilização em doente com hipersensibilidade a L-Asparaginase

J RODRIGUES\*, A MOREIRA\*, A GUILHERME\*, J FONSECA\*, L NORTON\*\*, M VAZ\*

## RESUMO

A L-asparaginase é utilizada no tratamento de leucemias e está muitas vezes associada a reacções de hipersensibilidade, com até 30% de reacções alérgicas nas crianças. Apresentamos um caso de dessensibilização a L-asparaginase numa criança com leucemia linfoblástica aguda.

**PALAVRAS CHAVE:** L-asparaginase, hipersensibilidade, dessensibilização

## ABSTRACT

### *L-ASPARAGINASE DESENSITIZATION*

*L-asparaginase, an active antileukemia agent, is often associated with allergic reactions, with up to 30% of children developing allergic reactions with administration. We report a case of successful intravenous desensitization for asparaginase sensitivity in a child with acute leukemia.*

**KEY WORDS:** *L-asparaginase, hypersensitivity, desensitization*

## INTRODUÇÃO

A Asparaginase (ASP) é um fármaco fundamental do armamentário terapêutico utilizado no tratamento de leucemias, sendo um fármaco de primeira linha nos protocolos pediátricos de leucemia linfoblástica aguda (LLA). A sua acção ao provocar a depleção do ácido aminado L-asparaginase das células, torna inviável a sobrevivência das células leucémicas.

Existem até à data três preparações de Asparaginase disponíveis no mercado: 1) E.coli (L-Asparaginase); 2) enzima derivada da *Erwinia chrysanthemii* (ERW, Erwinase); 3) enzima E.coli modificada por ligação covalente de polietilenoglicol pegaspargase (PEG, Oncospar).

A L-Asparaginase tornou-se parte da maioria dos protocolos de quimioterapia mas o seu uso é por vezes limitado pelo aparecimento de reacções de hipersensibi-

lidade. Dentro dos múltiplos efeitos laterais que pode originar que não são relacionados com a dose mas potencialmente ameaçadores da vida contam-se as reacções verdadeiramente alérgicas que para a LA para a administração endovenosa de LA ocorrem em 15-33% (1;2) e que pode reduzir os efeitos biológicos do fármaco. Em doentes sensibilizados tanto a desensibilização com ASP como com ERW são as opções correctas a tomar.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de uma criança de seis anos do sexo feminino sem história prévia de atopia com LLA tratada com esquema de quimioterapia que incluía LA. Durante o primeiro tratamento teve hipertermia e tremuras e um ligeiro prurido generalizado sem exantema, razão pela qual a Médica assistente decide alterar par ERW.

Após 15 minutos da administração de ERW, a criança desenvolve prurido generalizado, “rash” cutâneo e dispneia. Suspensa a terapêutica e tratada com prednisolona e hidroxizina houve resolução das manifestações cerca de uma hora depois. Pedida a colaboração de Imunoalergologia realizamos testes cutâneos “Prick” e intradérmicos na doente e também em dois controlos de 4 e 11 anos com a mesma patologia. Os testes “Prick” foram negativos para a ASP e ERW nos três doentes. Os testes intradérmicos realizados com diluições progressivas foram positivas na doente em estudo para a LA na diluição de 1:1000. O doseamento experimental de IgE específica para a LA e EA realizado com reagentes da Pharmacia-Upjohn® foram negativos.

Decidimos, em conjunto com Hemato-oncologia realizar um protocolo de dessensibilização atingindo uma dose total de LA de 3750 U (5000U/m<sup>2</sup>) efectuado com sucesso (Quadro 1).

**Quadro 1. Protocolo de dessensibilização para a LA**

Saco	Concentração (U/ml)	Volume (ml)	Velocidade (U/ml)	Velocidade (ml/hour)	Duração (min)	Dose total (Total U)
1	0.05	100	5	100	60	5
2	0.5	100	50	100	60	50
3	2	250	125	62.5	240	500
4	1.8	250	533	41.6	360	3200

\* Imunoalergologia

\*\* Hematologia/Oncologia Pediátrica, H.S.João-Porto.

## DISCUSSÃO

A doente tinha um dos factores de risco para posteriores reacções com ASP e ERW, o uso da via endovenosa, sem que tivesse tido contacto prévio com aqueles fármacos. Embora a maioria das reacções adversas sejam mediadas por IgE, a hipersensibilidade a ASP correlaciona-se melhor com anticorpos IgG<sup>4</sup> do que com IgE. Sómente num número limitado de doentes a reacção pode ser da exclusiva responsabilidade da IgE<sup>5</sup> e vários autores têm sugerido a extrema importância da activação do complemento por IgG3 e IgG4 específicas.

Mantem-se, neste como noutros casos, várias perguntas sem resposta acerca dos mecanismos de hipersensibilidade. Uma questão relevante é se com testes cutâneos positivos deveríamos ter encontrado IgE específica no soro?

Trata-se de uma questão complexa. A simples activação do complemento por anticorpos específicos não explicará os testes positivos. Uma explicação possível da positividade dos testes com negatividade analítica diz respeito aos “timings” de colheita após a reacção e ao próprio laboratório ainda se deter com problemas de resolução técnica nestes casos.

Qualquer que seja a explicação para o mecanismo subjacente à reacção o protocolo de dessensibilização foi

bem sucedido na doente, que o tolerou até ao fim dos ciclos, tendo sido posteriormente aplicado noutros doentes com sucesso.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Evans WE, Tsiatis A, Rivera G, et al.** Anaphylactoid reactions to *Escherichia coli* and *Erwinia asparaginase* in children with leukemia and lymphoma. *Cancer* 1982;49:1378-1383.
2. **Billet AL, Carls A, Gelber RD, Sallan SE.** Allergic reactions to *Erwinia asparaginase* in children with acute lymphoblastic leukemia who had previous allergic reactions to *Escherichia coli* asparaginase. *Cancer* 1992;70:201-206.
3. **Bonno M, Kawasaki H, Hori H, Unemoto M, Komada Y, Sakurai M.** Rapid desensitisation for L-asparaginase hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:571-572
4. **Fabry U, Korholz D, Jurgens H, Gobel U, Wahn V.** Anaphylaxis to L-asparaginase during treatment for acute lymphoblastic leukemia in children evidence of a complement-mediated mechanism. *Pediatr Res* 1985;19:400-408.
5. **Korholz D, Wahn U, Jurgens H, Wahn V.** Allergic reactions in treatment with L-asparaginase. Significance of specific IgE antibodies. 1990;138:23-25.

### Correspondência:

Josefina Rodrigues  
Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João  
Alameda Hernani Monteiro, 4202-451 Porto



# Rinite alérgica: Novos glucocorticoides tópicos nasais

LUÍSA LOPES\*

A Rinite Alérgica (RA) é uma das patologias mais frequentes afectando cerca de 10% das crianças e 20% dos adultos jovens.<sup>1</sup>

É definida como uma inflamação da mucosa nasal e caracterizada pelos seguintes sintomas: espirros em salva, rinorreia serosa, prurido nasal e obstrução nasal. É habitualmente acompanhada por sintomatologia ocular e da orofaringe.

A classificação da rinite segundo o Grupo Internacional de Consenso para o diagnóstico e tratamento da rinite consta do quadro I,<sup>2</sup> sendo os tipos patológicos mais frequentemente encontrados na prática clínica a rinite alérgica sazonal, a perene e perene não alérgica.

<p><b>Rinite Alérgica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sazonal</li> <li>- Perene</li> </ul>
<p><b>Rinite Infecçiosa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aguda</li> <li>- crónica                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- específica</li> <li>- não específica</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Outras formas de rinite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- idiopática</li> <li>- rinite não alérgica com síndrome eosinofílica (NARES)</li> <li>- ocupacional</li> <li>- hormonal</li> <li>- induzida por fármacos</li> <li>- irritante</li> <li>- induzida por alimentos</li> <li>- emocional</li> <li>- atrofica</li> </ul>

Quadro I - Classificação da Rinite

Do ponto de vista fisiopatológico a RA resulta de uma resposta inflamatória do epitélio e submucosa aos alérgenos

inalados.<sup>3</sup> Está associada a intensa infiltração celular tendo estudos imunohistológicos mostrado que os infiltrados inflamatórios consistem de linfócitos T CD4+, células mononucleadas, neutrófilos e, particularmente, eosinófilos, os quais através da libertação de mediadores citotóxicos, tais como a Proteína Básica Major (MPB) causam lesão tecidual.<sup>4</sup>

Estudos comparativos entre a mucosa nasal de indivíduos saudáveis com os que sofrem de RA revelaram que nestes existem diferentes graus de metaplasia escamosa e eosinofilia de epitélio e tecido subepitelial.<sup>5</sup>

Assim, tendo em mente as alterações fisiopatológicas da RA e muito especialmente todo o seu processo inflamatório que desde os anos 80 surgiram os glucocorticóides intranasais, os quais são considerados hoje em dia como terapêutica de primeira linha no controle dos sintomas clínicos desta patologia.

Estes tipos de fármacos são altamente eficazes na redução dos espirros, rinorreia, prurido e obstrução nasal quer na RA perene quer sazonal e mesmo na sua profilaxia.<sup>6</sup>

### MAS COMO ACTUAM OS GLUCOCORTICÓIDES TÓPICOS NASAIS?

A base celular para a eficácia dos glucocorticóides intranasais resulta da sua habilidade para diminuir o recrutamento das células inflamatórias e inibir a produção de citocinas. A regulação mediada por estes glucocorticóides na resposta imune ocorre via a interacção entre estes fármacos e os receptores glucocorticóides (GR) existentes nas células.<sup>7</sup>

Eles modulam os mecanismos humorais e celulares envolvidos na resposta inflamatória, por regulação da síntese proteica ao nível do gene.

Os glucocorticóides tópicos afectam tanto as respostas precoces como tardias aos alérgenos.

Na fase precoce da resposta inflamatória aqueles agentes inibem a libertação de interleuquinas, Factor de Necrose Tumoral alfa e interferão na sequência de activação dos macrófagos. Durante a fase tardia, os glucocorticóides inibem a libertação das interleuquinas e outras citocinas das células T, bloqueando assim o fluxo de

\* Hospital de Santa Luzia de Elvas

eosinófilos e outras células. Os glucocorticóides inibem também a síntese dos leucotrienos o que reduz a permeabilidade vascular e a adesão dos leucócitos à parede do vaso.<sup>5</sup>

## **BUDESONIDO, PROPIONATO DE FLUTICASONA, FUROATO DE MOMETASONA.**

Embora todos os glucocorticóides tópicos nasais existentes no mercado tenham o mesmo tipo de acção, estudos comparativos realizados “*in vitro*” têm demonstrado diferenças entre eles nas afinidades para os receptores GR e potência de acção. Assim, constatou-se que o Furoato de Mometasona (FM) é o que possui mais alta afinidade para os receptores GR seguido da propionato de fluticasona (PF) e budesonido (B).

Estudos comparando os efeitos na inibição da produção de citocinas, libertação de histamina e outros mediadores demonstraram que o FM e o PF são os mais potentes glucocorticóides tópicos, seguidos do budesonido.

Do ponto de vista clínico os estudos realizados não têm revelado diferenças significativas em termos de eficácia, isto é, no controle dos sintomas para os diferentes glucocorticóides tópicos nasais, quer na RA perene quer mesmo na profilaxia da RA sazonal,<sup>8,9 e 10</sup> facto pelo qual a utilização dos mesmos está dependente, da aderência do doente à terapêutica, de uma boa aplicação nasal nas doses recomendadas e do custo/benefício dos mesmos.

Uma meta-análise de 16 ensaios clínicos (2.267 doentes) onde foram comparados os efeitos dos glucocorticóides intranasais vs antihistamínicos orais no controle dos sintomas de RA, revelou que os glucocorticóides intranasais eram significativamente mais eficazes.<sup>11</sup>

## **DOSE TERAPÊUTICA DOS GLUCOCORTICÓIDES NASAIS, BIODISPONIBILIDADE E SEU METABOLISMO**

No quadro II constam as doses terapêuticas habitualmente utilizadas na RA quer no adulto quer na criança.

Fármaco	Dose Adulto	Resposta à Terap.		Biodisponi- bilidade	Metabolismo	Excreção	Dose criança
		Início Melhor Sint.	Máximo efeito				
Budesonido (B)	400mg/d	24h	2 sem	20% plasma	hepático	Renal 60% Bilis: mínim Leite: seguro	< 12 anos: 100mg/d
Furoato de Mometasona (FM)	200mg/d	24 h	1-2 sem	Não detectado	hepático	Renal: mínimo Leite: desconh.	> 3 anos; 100mg/d
P. Fluticasona (PF)	200mg/d	24 h	1-2 sem	Não detectado	hepático	renal < 5% leite: desconh	> 4 anos; 100mg/d

*Quadro II - Doses terapêuticas no adulto e criança, biodisponibilidade, metabolismo e excreção do Budesonido, Furoato de Mometasona e Propionato de Fluticasona*

Todos os fármacos têm metabolismo hepático e excreção renal embora esta seja mínima para o FM e PF, pois grande parte do produto inalado por estas formas terapêuticas não ser detectado a nível plasmático.

## **REACÇÕES ADVERSAS**

### **Efeitos locais:**

A incidência dos efeitos adversos locais em doentes tratados com os novos glucocorticóides tópicos nasais é baixa. (Quadro III)

	BU	PF	FM
Sinusite Aguda	2%	3%	5%
Sensação de queimadura nasal	1%	2,4%	2%
Irritação nasal	1%	2%	2%
Faringite	1%	6%	4%
Epistaxis	10%	12%	8%

*Quadro III - Principais efeitos locais provocados pelos glucocorticóides nasais  
Prod Info Flonase (r) 1997; Prod Info Pulmicort 1999;  
Prod Info Nasomet 1999*

A ocorrência de epistaxis em estudos comparativos directos revelaram que o FM é o que provoca menor incidência de hemorragia nasal embora a maioria destes episódios sejam auto limitados e de curta duração para os diferentes tópicos nasais.

Quanto aos efeitos adversos sobre o epitélio nasal, avaliações quantitativas e qualitativas de biópsias nasais de doentes tratados não revelaram alterações tróficas do epitélio nasal. Pelo contrário observou-se uma maior percentagem de epitélio colunar normal intacto, sendo estratificado e ciliado, assim como uma redução significativa dos eosinófilos no infiltrado inflamatório sub-epitelial.

## EFETOS SISTÉMICOS

### *Efeito no eixo hipotálamo - hipófise suprarrenal (HHS)*

Não estão descritos casos de supressão do eixo HHS nos adultos.

Estudos realizados em crianças revelaram que o dipropionato de beclometasona intra-nasal quando administrado durante um ano leva a um atraso do crescimento sem que haja supressão basal da concentração do cortisol ou alteração na resposta à estimulação com cosintropina.<sup>12</sup>

Porque o efeito sob o crescimento na criança é desconhecido a FDA aconselha o uso deste tipo de glucocorticoide em casos dependentes da severidade da doença e a monitorização periódica durante o tratamento.<sup>12</sup>

Quanto aos novos tópicos nasais não se constatou nos vários estudos realizados em crianças entre os 5 e 11 anos de idade que o FM PF e o B levasse alterações da concentração do cortisol plasmático, quando usado nas doses apropriadas.<sup>13</sup>

## EFETOS OCULARES E NO METABOLISMO ÓSSEO

Não estão descritos efeitos adversos oculares com os novos glucocorticóides tópicos nasais.

Em conclusão deve-se realçar que os **glucocorticóides nasais são considerados terapêutica de primeira linha na Rinite Alérgica.**

Quando comparados com os antihistamínicos, descongestionantes nasais e estabilizador dos mastócitos eles apresentam os seguintes efeitos positivos:

- \* suprimem as reacções alérgicas na fase tardia e atenuam as da fase precoce;
- \* são tão eficazes como os corticóides orais;
- \* reduzem os sintomas nasais;
- \* os doentes preferem os glucocorticóides intra-nasais a outros tipos de terapêutica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Siegel, Sc, Clinical aspects. In: Mygind N, Naclerio RM, eds. Allergic and Non Allergic Rhinitis, Copenhagen, Denmark: Munksgaard; 1993; 174-183;
2. Lund Vj, Aaronson D, Bousquet J et al. Internacional Consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994; 49 (Suppl19): 1-34;
3. Varney Va, Jacobson Mr, Sudderick RM et al. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen - induced rhinitis - Identification of activated T lymphocytes eosinophils and neutrophils. *Am. Rev. Respir, Dis* 1992; 146: 170-6;
4. Gleich G, Flavahan N, Fuhisawa T, Vanhoutte P. The eosinophil as a mediator of damage to respiratory epithelium: a model for bronchial hiperreactivity. *J. Allergy Clin. Immunol* 1998; 81: 776-81;
5. Lim Mc, Taylor Rm, Nacterio RM, The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am Respir Crit Care Med* 1995; 151: 136-44;
6. Myging N. Glucocorticoids and rhinitis. *Allergy* 1993; 48: 476-90;
7. Smith Cl, Kreutner W. In Glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneim Forch, Drug Res* 1998; 48: 956-968;
8. Bronsky Ea, Aaronson Dw, Berkowitz RB et al. Dose vanging study of mometasone furoate (Nasonex (r)) in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 51-56;
9. Mandl M, Nolop K & Lutsky Bn et al: Comparison of once daily mometasone furoate and fluticasone propionate aqueous nasal sprys for the treatment of perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 237-245;
10. Meltzer Eo, Jalowayski Aa, Orgel Há et al: Subjective and objective assessments in patients with seasonal allergic rhinitis: effects of therapy with mometasone furoate nasal spray. *J. Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 39-49;
11. Weiner Jm, Abramson Mj & Puy RM: Intra nasal corticosteroids versus oral H, receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review randomised controlled trials. *BMY* 1998; 317: 1624-1629;
12. Skoner Pd, Rachelefsky Gs et al. Detection of growth supression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000; 105 (2): 1-7;
13. Ngamphaiboon J, Tnepchatri A, Chatchate P et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment for perennial allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 479-484.