

# Variação sazonal da exposição aos ácaros do pó da casa: Relação com a sensibilização e gravidade da asma brônquica\*

JOSÉ LUÍS PLÁCIDO<sup>1</sup>, LUÍS DELGADO<sup>2</sup>, ALICE COIMBRA<sup>1</sup>, JOSÉ PEDRO MOREIRA DA SILVA<sup>3</sup>, MARIANELA VAZ<sup>4</sup>

## RESUMO

Os ácaros do pó da casa são os principais alérgenos envolvidos na sensibilização da população portuguesa e estão presentes em elevadas concentrações nas habitações de doentes com alergia respiratória residentes na nossa área geográfica. Neste trabalho foi nosso objectivo avaliar a relação existente entre as variações sazonais da exposição alérgica aos ácaros do pó da casa e a gravidade da doença asmática.

Assim, incluímos 20 doentes asmáticos, dos quais 16 (com idade média de 27,1±8,7 anos) completaram o estudo, exclusivamente sensibilizados aos ácaros e residentes numa área urbana. Estes doentes foram avaliados ao longo de um ano, efectuando em cada uma das quatro estações o estudo da função respiratória e da hiperreactividade brônquica, a quantificação de eosinófilos, IgE total e IgE específica para o *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*, bem como a determinação dos níveis de alérgenos dos ácaros (Der p 1 e Der 2) existentes nas suas habitações.

Verificámos que existe uma importante variação sazonal nos níveis destes alérgenos, registando-se o pico máximo de exposição no Outono (Der p 1: 20,0±36,1µg/g; Der 2: 9,4±14,4µg/g), com diferenças significativas relativamente às médias verificadas nas restantes estações do ano. Na análise dos parâmetros dos débitos expiratórios verificámos que o Outono e

em menor escala o Inverno, são as estações onde se registam médias significativamente mais baixas do DEMI matinal, DEMI médio, VEMS, CVF e DEMM<sub>25-75%</sub>. A variabilidade do DEMI (33,0±13,0%) e a hiperreactividade brônquica (PC<sub>20</sub>M: 0,42±0,25mg/ml) são significativamente mais acentuadas no Outono em relação às restantes estações. Verificámos a existência de uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de Der p 1 e Der 2 com a variabilidade do DEMI (Der p 1: r=0,40 p=0,01; Der 2: r=0,42 p=0,01) e uma correlação inversa com o PC<sub>20</sub>M (Der p 1: r=-0,28 p=0,02; Der 2: r=-0,33 p=0,007). Relativamente aos parâmetros laboratoriais não encontramos variações sazonais importantes das médias do número de eosinófilos e do valor da IgE total. Quando analizámos os doseamentos da IgE específica para o *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, verificámos que apesar de existir uma tendência para as médias mais elevadas se registarem no Outono, não se verificam diferenças com significado estatístico na comparação com as restantes estações do ano.

Em conclusão, verificámos que os doentes asmáticos sensibilizados aos ácaros estão sujeitos a importantes variações sazonais da exposição a estes alérgenos. Por outro lado, verifica-se que existe uma relação directa entre as variações sazonais da exposição aos alérgenos dos ácaros e a actividade clínica da asma brônquica (avaliada pelo DEMI, função pulmonar e hiperreactividade brônquica) e, em menor grau, com os níveis séricos da IgE específica. A redução dos níveis de ácaros no ambiente doméstico através das medidas de evicção deve ser divulgada e incentivada em todos os doentes sensibilizados, particularmente nas estações de maior exposição alérgica, representando uma importante arma terapêutica que não deve ser esquecida no combate à doença alérgica.

**Palavras-chave:** ácaros do pó da casa, exposição alérgica, variação sazonal, gravidade da asma.

<sup>1</sup> Assistente de Imunoalergologia. Unidade de Imunoalergologia do H. S. João

<sup>2</sup> Professor da Faculdade de Medicina do Porto. Assistente Hospitalar. Serviço de Imunologia e Unidade de Imunoalergologia do H.S. João

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduado. Unidade de Imunoalergologia do H. S. João

<sup>4</sup> Directora da Unidade de Imunoalergologia do H. S. João

(\*) A este trabalho foi atribuído o 1.º Prémio SPAIC-UCB Pharma 2001

## SUMMARY

*House dust mites (HDM) are the major allergens involved in the sensitization of the portuguese population and high levels of these allergens are present in the homes of our mite allergic patients. In this paper it was our aim to evaluate the relationship between the seasonal variations of mite allergen exposure and the severity of asthma in patients allergic to these allergens.*

*We included 20 asthmatics exclusively sensitized to HDM and resident in a urban area. Sixteen patients (mean age 27,1±8,7 years old) concluded this study. These patients were evaluated throughout the year, doing in each season a spirometry and a methacoline test, as well as peripheral blood eosinophils, total and specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*. The exposure to mite allergens (Der p 1 and Der 2) was also evaluated in each season.*

*We found significant seasonal variations of mite allergen exposure. The maximum level is reached in Autumn (Der p 1: 20,0±36,1µg/g; Der 2: 9,4±14,4µg/g) with statistical significant differences in relation to other seasons. The respiratory parameters (PEFR, FEV1, FVC and  $F_{25-75\%}$ ) were significantly lower in Autumn and to a less degree in the Winter. The PEFR variability and the hiperreativity to methacoline were significantly higher in the Autumn. We also observed a significant correlation between Der p 1 and PEFR variability (Der p 1:  $r=0,40$   $p=0,01$ ; Der 2:  $r=0,42$   $p=0,01$ ) and an inverse correlation with the  $PC_{20}M$  (Der p 1:  $r=-0,28$   $p=0,02$ ; Der 2:  $r=-0,33$   $p=0,007$ ). Eosinophils and total IgE had no significant seasonal variations while specific IgE showed higher values in the Autumn and Winter, but with no significant differences to the other seasons.*

*In conclusion, mite allergic asthmatic patients have significant seasonal variations of the exposure to mite allergens. In these patients exposed to high levels of mite allergens we observed a direct relationship between the seasonal variations of mite exposure and the clinical activity of asthma (evaluated through PEFR, spirometry and methacoline test) and to a lower degree with specific IgE. The reduction of mite allergens in the domestic environment, particularly in seasons with high allergen exposure, should be stimulated and recommended to all sensitized patients and represents an important tool in the treatment of allergic patients.*

*Key-words: house dust mites, allergen exposure, seasonal variations, asthma severity.*

## INTRODUÇÃO

Os ácaros do pó da casa são a principal causa de doença alérgica respiratória nos países ocidentais.<sup>1</sup> Estes alérgenos são também os principais responsáveis pela

sensibilização da população portuguesa<sup>2</sup> podendo atingir os 75% da população atópica residente em áreas urbanas.<sup>3</sup>

A variação da exposição alérgica pode condicionar a expressão clínica da asma brônquica. Com efeito, a redução significativa da exposição aos ácaros do pó da casa, como por exemplo num meio hospitalar ou em zonas de elevada altitude, é acompanhada de uma franca melhoria da função respiratória e de uma significativa diminuição da hiperreatividade brônquica em doentes asmáticos alérgicos aos ácaros.<sup>4-6</sup> Alguns métodos de evicção são também eficazes na redução dos sintomas de asma, da inflamação e da hiperreatividade brônquica.<sup>2</sup> Por outro lado, os testes de provocação brônquica específicos condicionam de forma inequívoca um aumento da hiperreatividade brônquica e da inflamação brônquica eosinofílica.<sup>7,8</sup> Contudo, os estudos realizados no ambiente doméstico avaliando a relação entre a exposição aos ácaros do pó da casa e a actividade clínica da asma brônquica têm apresentado resultados divergentes.<sup>9</sup>

Várias explicações são possíveis para esta situação. Por um lado, a exposição aos alérgenos dos ácaros no ambiente doméstico não apresenta a elevada variabilidade observada para os alérgenos do exterior, como por exemplo os pólenes, o que dificulta a percepção da sua relação com variáveis clínicas, laboratoriais ou funcionais respiratórias da doença asmática. Existem também diversos factores que podem potenciar a acção dos alérgenos dos ácaros a nível das vias aéreas e interferir desta forma na compreensão da relação entre a exposição alérgica e a clínica da asma brônquica. São exemplos a exposição e poli-sensibilização a outros alérgenos de origem doméstica (por exemplo o cão, gato e a barata)<sup>10, 11</sup> a exposição a endotoxinas,<sup>12</sup> ao fumo do cigarro<sup>13</sup> e a partículas provenientes da combustão "diesel" de veículos automóveis,<sup>14, 15</sup> bem como as infecções respiratórias.<sup>13, 16</sup>

Assim, em áreas geográficas onde os ácaros são os principais alérgenos envolvidos na sensibilização da população e elevados níveis destes alérgenos estão presentes no interior das habitações,<sup>17</sup> torna-se fundamental avaliar a repercussão desta exposição alérgica na doença alérgica respiratória.

Neste estudo, fomos investigar a variação da exposição aos alérgenos dos ácaros do pó da casa (Der p 1 e Der 2) ao longo do ano, a sua relação com a actividade clínica da asma brônquica (avaliada pelo débito expiratório máximo instantâneo, espirometria e prova de metacolina) e a intensidade da sensibilização alérgica (quantificação de eosinófilos, doseamento de IgE total e de IgE específica para o *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*).

## MATERIAL E MÉTODOS

### a) Doentes

Os doentes foram recrutados numa consulta externa hospitalar de Imunoalergologia e incluídos neste estudo

com base nos seguintes critérios: 1) diagnóstico confirmado de asma e classificada como persistente ligeira ou moderada, de acordo com as normas do GINA<sup>18</sup> 2) medicados só com broncodilatadores de curta duração e corticosteróides inalados 3) sensibilização exclusiva aos ácaros do pó da casa e com doseamento de IgE específica para o *D. pteronyssinus* e *D. farinae* > 3,5 kU<sub>A</sub>/L (classe III) 4) residência em área urbana.

Foram excluídos os doentes com: 1) sinusite ou outra doença pulmonar 2) alteração da medicação anti-asmática ou uso de corticoterapia sistémica nos últimos 3 meses 3) infecções respiratórias nas últimas 8 semanas 4) hábitos tabágicos ou conviventes fumadores 5) animais domésticos no interior das suas habitações e quartos alcatifados.

### b) Desenho do estudo

Foram avaliados 250 doentes asmáticos que tinham sido observados numa primeira consulta durante os 6 meses que antecederam o início do estudo. Destes, foram seleccionados 20 doentes que cumpriam os critérios de inclusão, tendo 16 concluído o estudo.

Em cada uma das quatro estações do ano os doentes eram observados, entregavam o registo do Débito Expiratório Máximo Instantâneo (DEMI), efectuavam espirometria e prova de metacolina. Era igualmente realizada a colheita de amostras de sangue venoso para quantificação dos eosinófilos e determinação da IgE total e IgE específica. Em cada estação eram também recolhidas amostras de pó no quarto do doente com vista à quantificação dos alérgenos dos ácaros (Fig 1).

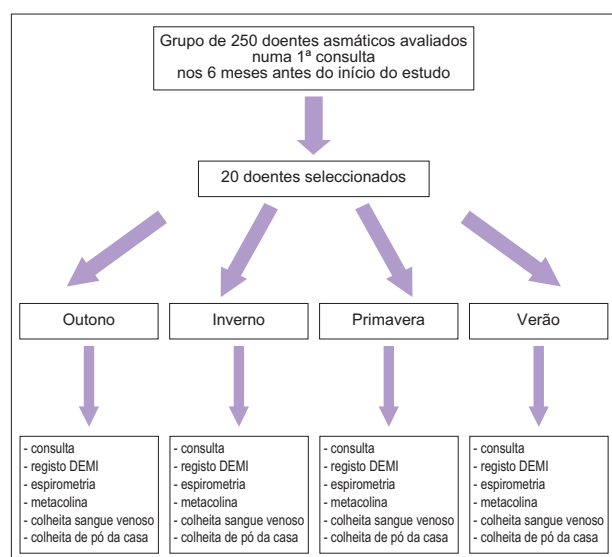


Figura 1 - Desenho do estudo. Os doentes e o seu ambiente doméstico foram avaliados do mesmo modo em quatro pontos diferentes ao longo de um ano, coincidindo com as diferentes estações do ano

### c) Testes cutâneos, quantificação de eosinófilos e determinação de IgE total e específica

Todos os doentes incluídos no estudo efectuaram testes cutâneos por picada (lanceta Bayer-DHS®, Newbury, Grã-Bretanha) utilizando uma bateria de 22 alérgenos ambientais (ALK-Abelló®, Madrid, Espanha). O extracto de *D. pteronyssinus* e *D. farinae* utilizados possuem uma actividade biológica de 100 BU/ml, contendo 40µg/ml de Der p 1 e 20µg/ml de Der 2. Foram considerados positivos diâmetros de pápulas maiores do que 3mm, na ausência de positividade para o controlo negativo.

Em cada estação foram recolhidas amostras de sangue venoso para contagem de eosinófilos (determinação pelo auto-analizador Coulter STKS®), determinação de IgE total (Pharmacia UniCAP-System®) e IgE específicas para *D. pteronyssinus* e *D. farinae* (Pharmacia UniCAP-System®).

### d) Avaliação do DEMI

Foram fornecidos diários de registo e um *Peak Flow Meter* (Clement Clark International Ltd., Essex, U.K.) a todos os doentes. Foram instruídos a efectuar em cada uma das estações do ano, uma avaliação do DEMI ao levantar e ao deitar durante 15 dias consecutivos, antes de efectuarem a medicação anti-asmática e registando sempre a melhor de 3 tentativas. Os parâmetros do DEMI avaliados incluíram o DEMI matinal, o DEMI médio e a variabilidade média do DEMI (DEMI mais elevado – DEMI mais baixo/DEMI médio x 100).

### e) Espirometria e avaliação da hiperreactividade brônquica

Em cada uma das quatro avaliações sazonais foi efectuada uma espirometria (Microlab 3300®) a todos os doentes, considerando sempre a melhor de 3 tentativas. Os débitos expiratórios analisados foram a Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Máximo no 1º Segundo (VEMS) e Débito Expiratório Máximo Médio (DEMM<sub>25-75%</sub>), quer em valores absolutos quer em valores percentuais relativos ao previsto para cada doente.

A avaliação da hiperreactividade brônquica foi realizada através da prova de metacolina segundo o método de Cockcroft.<sup>19</sup> Todos os doentes incluídos no estudo apresentavam um VEMS de pelo menos 65%. Nesta prova foi utilizado cloreto de metacolina liofilizada a 6,4% (Lofarma Allergeni®, Milão, Itália), tendo-se procedido à sua reconstituição com água destilada, de forma a obter uma concentração de metacolina de 16 mg/ml. Utilizando um nebulizador atomizador N<sub>3</sub> com 2 ml de solução no copo nebulizador e um fluxo de ar de 7l/mn, fazem-se inalações sequenciais de metacolina, em concentrações crescentes, em progressão geométrica de 0,03 até aos 16mg/ml, administradas com intervalos de 5 minutos. A determinação do VEMS é realizada 30 e 90 segundos após o fim de cada nebulização. A prova é

suspensa quando se obtém uma queda de VEMS > a 20% do valor mais baixo obtido após uma inalação inicial com uma solução salina isotónica, sendo o PC<sub>20</sub>M calculado a partir de uma curva dose-resposta.

#### f) Colheita do pó e quantificação dos alérgenos

Em cada estação um técnico deslocou-se a casa dos doentes para recolha de amostras de pó utilizando um aspirador de 1200W e filtro duplo (Nilfisk GM 80®). Os doentes foram avisados para não fazerem a limpeza do quarto na semana que antecedeu cada colheita. A recolha de cada amostra foi sempre efectuada durante a mesma semana em que o doente era observado em consulta.

As amostras de pó foram recolhidas no colchão, aspirando cuidadosamente (1m<sup>2</sup>/2min) a sua superfície superior e inferior, bem como a área por baixo e à volta da cama. Terminado o processo de colheita as amostras foram retiradas do aspirador, guardadas dentro de uma bolsa de plástico e armazenadas à temperatura de -4°C até ao seu processamento nos laboratórios da ALK-Abelló em Madrid.

Foi efectuada a filtragem das amostras através de uma malha com orifícios de 300µg para obtenção de poeira fina. Seguidamente procedeu-se à extracção de 3 mg de poeira fina em 20 ml de uma solução salina tamponada (15% p/v), com agitação magnética durante 90 mn a 4°C. Após a centrifugação a 12 000 rpm durante 5 mn e filtragem por filtro de 0,45 µm (Milipore Flow Rate, Flow Laboratories, Germany®) seguiu-se a realização do imunoensaio.

A determinação de Der p 1 e Der 2 foram efectuadas respectivamente por ELISA em fase sólida e por RIA, utilizando o anticorpo monoclonal específico Pt 1513 para o Der p 1 e o CLB-DpX para o Der 2 (20,21). Os níveis de alérgenos são expressos em µg/g de pó, situando-se o limiar de detecção nos 0,01 µg.

#### g) Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS (versão 7.0, Chicago, Ill, USA). Os resultados são expressos em média ± desvio padrão.

O teste de Wilcoxon foi utilizado na comparação entre médias das variáveis, enquanto a correlação entre elas foi efectuada pelo teste de Spearman. Foi considerado com significado estatístico um p<0,05.

## RESULTADOS

#### a) Características dos doentes

Foram seleccionados 20 doentes que reuniam as condições de inclusão neste estudo. No entanto, dois deles tiveram durante o estudo infecções respiratórias com exacerbações graves da asma brônquica o que motivou a sua exclusão, enquanto outros dois o abandonaram por sua iniciativa. Concluíram assim o estudo 16 doentes

(12 do sexo feminino e 4 do sexo masculino, com idade média de 27,1±8,7 anos) e com uma duração média de doença asmática de 3,6±3,1 anos.

Os 16 doentes estiveram medicados ao longo de todo o estudo com corticoterapia inalatória, cujas doses variaram entre os 400 e os 1200µg/dia de budesonido. Nenhum deles efectuou outro tipo de terapêutica anti-asmática, nomeadamente corticosteróides sistémicos, β<sub>2</sub> agonistas de longa duração, anti-leucotrienos, anti-colinérgicos, cromoglicato de sódio ou teofilinas.

Todos os doentes estavam simultaneamente sensibilizados ao *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, de acordo com os resultados dos testes cutâneos e o doseamento de IgE específica para estes dois ácaros.

Os doentes apresentaram ao longo do estudo, valores de VEMS sempre superiores a 65% do valor previsto. A presença de hiperreactividade brônquica inespecífica foi detectada em todos os doentes pela positividade da prova de metacolina.

#### b) Exposição aos alérgenos dos ácaros do pó da casa

A análise das amostras recolhidas nas quatro estações do ano demonstrou importantes variações sazonais na concentração de Der p 1 e Der 2 (Fig. 2). O pico máximo de exposição é observado no Outono (Der p 1: 20,0±±36,1µg/g; Der 2: 9,4±14,4µg/g) seguido do Inverno (Der p 1: 12,9±26,4µg/g; Der 2: 5,5±10,5µg/g), existindo uma diferença estatisticamente significativa (p=0,01) entre estas duas estações relativamente aos níveis destes dois alérgenos. O Verão é a estação onde se verifica a concentração alérgénica mais baixa (Der p 1: 6,9±13,3µg/g; Der 2: 3,2±6,9µg/g) correspondendo praticamente a um terço e metade das concentrações registadas respectivamente no Outono e Inverno (Fig. 2).

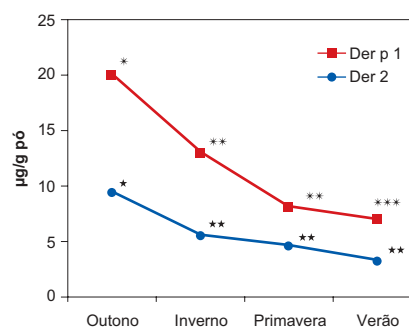


Figura 2 - Variação sazonal da exposição aos alérgenos dos ácaros do pó da casa. É no Outono que se regista a maior intensidade de exposição ao Der p 1 e Der 2, verificando-se diferenças estatisticamente significativas nas médias destes alérgenos (µg/g de pó) relativamente às restantes estações do ano ( / p=0,01; / p<0,001; / p=0,01)

#### c) Parâmetros do DEMI

Também a nível dos parâmetros analisados do DEMI se observa a existência de uma importante variação sazonal. O DEMI médio e o DEMI matinal apresentam valores mais baixos no Outono (respectivamente 368,0±68,5 e



335,3±79,0 L/min) e Inverno (378,7±64,1 e 368,6±68,2 L/min), comparativamente aos registados na Primavera (431,1±108,0 e 426,8±85,2 L/min p n s) e Verão (446,8±113,1 e 440,0 e 98,8 L/min, p=0,02) (Fig. 3).

Relativamente à variabilidade do DEMI, constatámos também que ela foi significativamente mais acentuada no Outono (33,0±13,0%), quando comparada com o Inverno (21,7±9,7%, p=0,01), Primavera (12,8±4,8%, p<0,001) e Verão (11,8±3,9%, p<0,001) (Fig. 3).

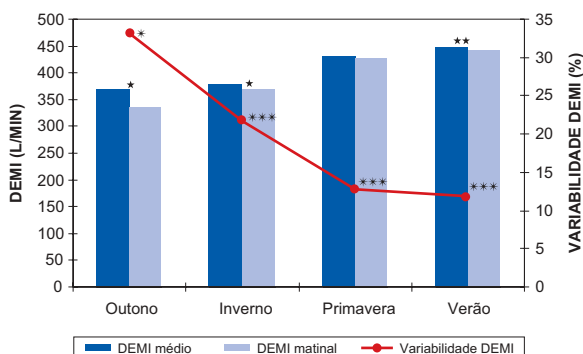


Figura 3 - Variação sazonal dos débitos expiratórios (DEMI). No Outono e Inverno verificam-se valores significativamente mais baixos do DEMI médio e DEMI matinal em relação aos registados no Verão ( / p=0,02). A variabilidade do DEMI é significativamente mais acentuada no Outono comparativamente as outras três estações ( / p=0,01; / p<0,001)

#### d) Espirometria e hiperreactividade brônquica

As variáveis respeitantes à avaliação espirométrica (VEMS, CVF, DEMM<sub>25-75%</sub>), apresentam valores absolutos e percentuais em relação ao previsto, mais baixos no Outono e Inverno traduzindo uma deterioração da função respiratória nestes meses do ano (Fig. 4). Existem diferenças estatisticamente significativas entre algumas destas variáveis quando comparámos os valores observados nas diferentes estações.

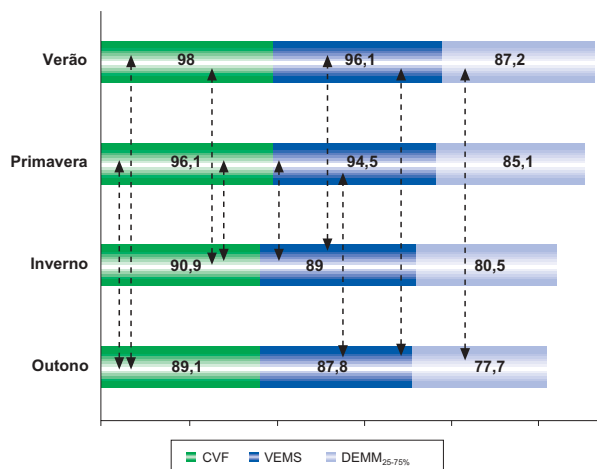


Figura 4 - Variação das médias dos valores percentuais em relação ao previsto da Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Máximo no 1º Segundo (VEMS) e Débito Expiratório Máximo Médio (DEMM<sub>25-75%</sub>) ao longo do ano. O Outono e em menor escala o Inverno, são as estações onde se registam valores significativamente mais baixos dos valores espirométricos

Também constatámos que a hiperreactividade brônquica era significativamente mais acentuada no Outono (PC<sub>20</sub>M: 0,4±0,2mg/ml), em relação ao Inverno (PC<sub>20</sub>M: 0,7±0,5mg/ml; p=0,01), Primavera (PC<sub>20</sub>M: 1,5±0,9mg/ml, p<0,001) e Verão (PC<sub>20</sub>M: 2,1±0,9mg/ml, p<0,001) (Fig. 5).

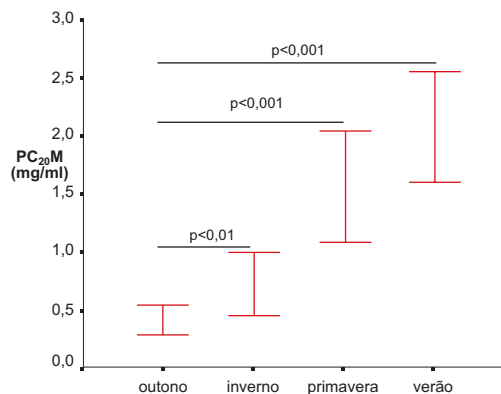


Figura 5 - Variação anual da hiperreactividade brônquica (PC<sub>20</sub>M). O Outono é a estação onde se regista maior hiperreactividade brônquica, verificando-se diferenças estatisticamente significativas da média do PC<sub>20</sub>M em comparação com as outras estações do ano

#### e) Parâmetros laboratoriais

Não se observaram diferenças significativas na variação do número de eosinófilos ao longo do ano (Outono: 331,3±136,6; Inverno: 443,4±229,0; Primavera: 385,3±160,0 e Verão: 430,0±293,9/mm<sup>3</sup>; p n s).

Relativamente à IgE total também não foram observadas variações sazonais importantes na sua quantificação. Os valores verificados nas 4 estações não apresentam diferenças significativas entre si (Outono: 643,1±927,6; Inverno: 576,4±659,7; Primavera: 552,7±799,2 e Verão: 609,8±814,9 kU/L; p n s)

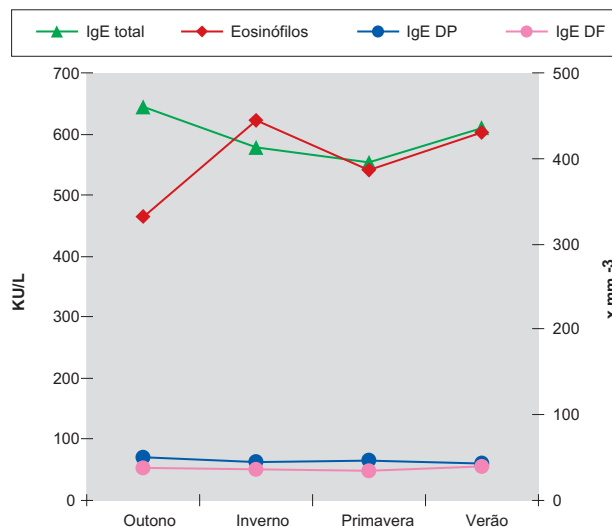


Figura 6 - Variação ao longo do ano das médias dos números de eosinófilos (x mm<sup>-3</sup>), do valor da IgE total (KU/L) e das IgE específicas para o D. pteronyssinus (DP) e D. farinae (DF) (KU/L)

Quando analizámos os doseamentos de IgE específica para o *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, verificámos que apesar de existir uma tendência para os valores mais elevados se registarem no Outono (IgE *D. Pter*:  $49,01 \pm 38,7$ ; *D. far*:  $37,1 \pm 38,5$  kU<sub>A</sub>/L), não se verificaram diferenças com significado estatístico na comparação com as restantes estações do ano {(Inverno - IgE *D. Pter*:  $44,8 \pm 37,2$ ; *D. far*:  $35,3 \pm 38,2$  kU<sub>A</sub>/L; p n s), (Primavera - IgE *D. Pter*:  $45,6 \pm 40,3$ ; *D. far*:  $34,8 \pm 39,0$  kU<sub>A</sub>/L; p n s), (Verão - IgE *D. Pter*:  $43,8 \pm 36,4$ ; *D. far*:  $35,2 \pm 39,3$  kU<sub>A</sub>/L; p n s)} (Fig. 6).

### f) Relação entre a exposição aos alergénios dos ácaros e as diferentes variáveis analisadas

Relativamente ao estudo da relação entre os níveis de Der p 1 e Der 2, com as diferentes variáveis, verificámos a existência de uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis destes alergénios com a variabilidade do DEMI (Der p 1:  $r=0,4$   $p=0,01$ ; Der 2:  $r=0,42$   $p=0,01$ ) e uma correlação inversa com o PC<sub>20</sub>M (Der p 1:  $r=-0,2$   $p=0,02$ ; Der 2:  $r=-0,3$   $p=0,007$ ) (Fig. 7).

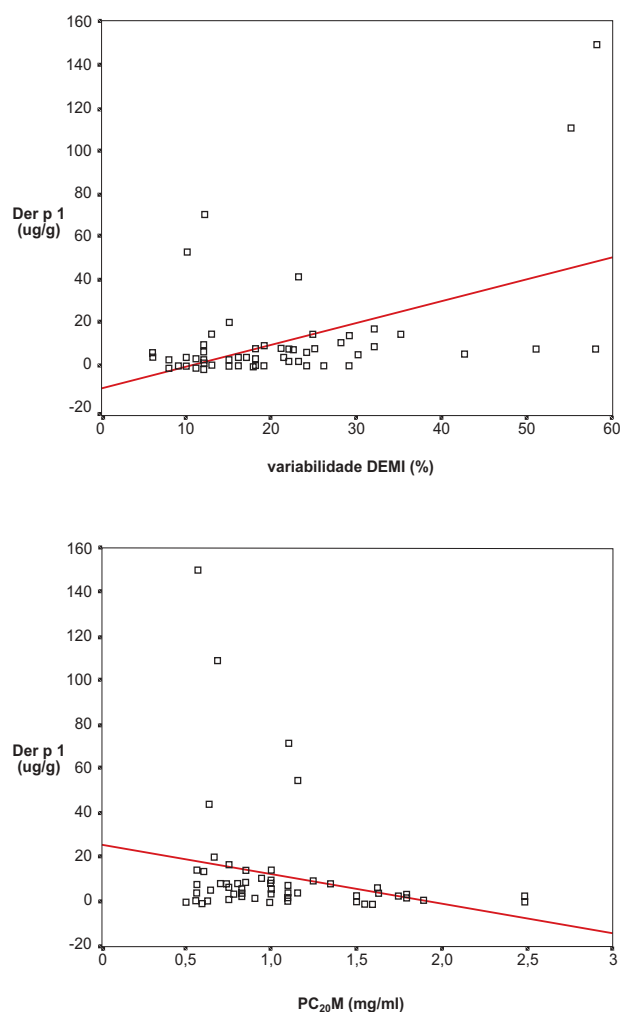


Figura 7- Correlação entre os níveis de Der p 1 com a variabilidade do DEMI e com o PC<sub>20</sub>M

Por outro lado, confirmámos tal como em trabalhos anteriores,<sup>17</sup> a existência de uma correlação muito significativa entre os níveis de Der p 1 e Der 2 ( $r=0,9$   $p<0,001$ ).

## DISCUSSÃO

Neste trabalho, o principal objectivo foi o de avaliar a relação existente entre as variações sazonais da exposição alergénica aos ácaros do pó da casa e a gravidade da doença asmática, numa área geográfica onde existe uma elevada exposição e sensibilização aos ácaros do pó da casa.<sup>2, 17</sup> Para este efeito foi desenhado um estudo longitudinal com avaliações seriadas ao longo do ano, coincidentes com as diferentes estações, que incluiu a medição dos níveis de alergénios presentes no interior das habitações dos doentes e parâmetros representativos da actividade clínica da doença asmática (avaliação funcional respiratória, estudo da hiperreactividade brônquica e da sensibilização alergénica).

Seleccionámos um grupo de doentes com asma persistente ligeira/moderada e recentemente diagnosticada, com o objectivo de termos um grupo representativo das formas mais comuns de asma. Com o intuito de estudar uma população o mais homogénea possível e com doença asmática controlada, todos os doentes incluídos no nosso estudo estavam medicados com doses estabilizadas de corticoterapia inalatória (que não ultrapassaram em nenhum caso os 1200µg/dia de budesonido) e não tinham sido sujeitos a alterações recentes da sua terapêutica anti-asmática. Por outro lado, os doentes seleccionados não tinham tido infecções respiratórias recentes e no decurso deste estudo, não foram registados episódios infecciosos nos dezasseis doentes que completaram o protocolo (dois doentes foram forçados a abandonar o estudo por terem tido infecções respiratórias com exacerbação da sua asma).

Para anular a possibilidade da exposição a outros alergénios poderem interferir com este estudo, apenas considerámos os doentes asmáticos exclusivamente sensibilizados aos ácaros do pó da casa (*D. pteronyssinus* e/ou *farinae*). Também, no sentido de anular outros factores que contribuísem para o agravamento da doença asmática, excluímos doentes fumadores, com conviventes fumadores ou com animais domésticos no interior das habitações. Os doentes que viviam em casas com quartos alcatifados, foram também excluídos do estudo, com o objectivo de anular um importante reservatório de ácaros que poderia criar discrepâncias no estudo comparativo com os outros doentes que não tivessem quartos alcatifados.

Uma das principais conclusões deste estudo refere-se à importante variação que os níveis de alergénios dos ácaros apresentam ao longo do ano na nossa área geográfica (Fig 2). O Outono é a estação onde se regista o pico máximo de exposição, suplantando qualquer uma das outras estações, inclusivamente o Inverno, com diferenças estatisticamente significativas. Apesar dos níveis de

humidade relativa serem semelhantes nestas duas estações,<sup>17</sup> as temperaturas mais amenas que se registam durante o Outono em comparação com o Inverno, podem favorecer a proliferação dos ácaros atendendo às características da família *Pyroglyphidae*.<sup>22</sup> O Verão é, por outro lado, a altura do ano onde verificámos os níveis mais baixos destes dois alergénios (Fig. 2), o que contrasta com algumas áreas geográficas onde a exposição alérgica, sendo também elevada, é praticamente constante ao longo do ano, sem variações sazonais significativas.<sup>23,24</sup>

Até há bem pouco tempo, existiu alguma controvérsia acerca do método que melhor avaliaria a exposição aos alergénios dos ácaros: doseamento dos alergénios "em suspensão" *versus* poeira doméstica. Parece claro actualmente, que dadas as características aero-dinâmicas das partículas dos alergénios dos ácaros, as suas concentrações "em suspensão" seriam muito baixas e excessivamente dependentes dos movimentos de agitação dos locais onde se encontram depositadas, ao contrário do que acontece com outros alergénios domésticos, como por exemplo os do gato.<sup>1,9</sup> Assim, a quase totalidade dos estudos, tal como o nosso, procede à quantificação dos alergénios dos ácaros na poeira doméstica recolhida na cama e quarto do doente, e considera desta forma, que os níveis assim encontrados representam um indicador fiável de exposição aos ácaros.<sup>9</sup>

Na avaliação da exposição aos ácaros, quantificámos os alergénios major Der p 1 e Der 2 porque são, entre nós, os alergénios mais representativos desta exposição e não incluímos o Der f 1 porque se trata de um alergénio praticamente inexistente no nosso meio.<sup>17</sup>

Os parâmetros do DEMI (DEMI médio e DEMI matinal) e da avaliação espirométrica (VEMS, CVF, DEMM<sub>25-75%</sub>) registaram os seus valores mais baixos no Outono e Inverno (Figs. 3 e 4). Por outro lado, a variabilidade do DEMI e a hiperreactividade brônquica foram significativamente mais acentuados no Outono, comparativamente às restantes estações do ano (Figs. 3 e 5). No seu conjunto estes dados indicam que é no Outono e, em menor escala no Inverno, que se verificam os valores mais baixos da função respiratória e de maior labilidade brônquica, traduzindo uma degradação da função respiratória neste período e uma maior severidade da doença asmática. Pelo contrário, é na Primavera e Verão que se registam os melhores débitos expiratórios e menor hiperreactividade brônquica (Figs. 3 e 5). Desta forma verifica-se também para estes parâmetros, uma importante variação sazonal, que acompanha as variações das concentrações dos alergénios major dos ácaros. Esta observação é reforçada pela existência de uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de Der p 1 e Der 2 com a variabilidade do DEMI e inversa com o PC<sub>20</sub>M (Fig. 7). Assim, os nossos dados revelam que variações significativas na exposição alérgica aos ácaros implicam alterações importantes da função pulmonar e da hiperreactividade brônquica. A variação sazonal nesta

exposição alérgica e o concomitante agravamento da asma, poderá justificar, entre nós, a recomendação aos doentes alérgicos aos ácaros de cuidados suplementares nos meses de Outono, nomeadamente o ajuste da terapêutica medicamentosa e/ou reforço das medidas de evicção.

Tal como já foi referido anteriormente, a relação entre exposição aos alergénios dos ácaros e severidade da asma brônquica não tem sido encontrada em todos os estudos. Trabalhos realizados em Israel e Austrália não encontraram uma relação significativa entre estes dois aspectos.<sup>23, 25</sup> Num destes estudos,<sup>25</sup> os autores estudaram uma população pediátrica e fizeram a avaliação da exposição através da contagem de ácaros, método com algumas limitações<sup>9</sup> e que pode ter conduzido a falsas interpretações. No outro trabalho,<sup>23</sup> praticamente todos os doentes avaliados estavam expostos a níveis de Der p 1 francamente superiores a 10µg/g, considerado como o limiar de risco para o aparecimento de sintomas de asma,<sup>9</sup> o que não permitiu aos autores obterem uma conclusão definitiva acerca desta relação. Contudo, estudos igualmente realizados em populações com elevada exposição aos alergénios dos ácaros, comprovaram que a clínica e severidade da asma brônquica estão relacionados com os níveis de ácaros presentes no pó da casa,<sup>26,27</sup> Esta relação, tal como foi observado no nosso trabalho, é particularmente evidente em relação à variabilidade do DEMI e à hiperreactividade brônquica.<sup>26-31</sup> Da mesma forma, van der Heide e col<sup>32</sup> sugerem que mesmo pequenas alterações nos níveis de exposição aos alergénios dos ácaros, podem estar associadas a importantes alterações da hiperreactividade brônquica. Assim, mesmo que a redução dos níveis de alergénios através dos métodos de evicção seja modesta, o benefício para o doente poderá mesmo assim ser importante.

Relativamente aos parâmetros laboratoriais analisados, verificámos que os eosinófilos não evidenciaram um padrão consistente de variação ao longo do ano (Fig. 6). No Verão e Inverno registaram-se os valores mais elevados de eosinófilos, sem diferenças significativas entre as diferentes estações do ano. É sabido que os eosinófilos estão envolvidos no processo inflamatório das vias aéreas<sup>33</sup> e que o seu número no lavado broncoalveolar e sangue periférico, tem sido considerado um marcador da severidade da asma.<sup>34</sup> Tanto o número de eosinófilos como seu grau de activação têm sido influenciados por variações da exposição alérgica dos doentes sensibilizados.<sup>35,36</sup> No nosso trabalho estas alterações não foram evidenciadas na quantificação periférica do número de eosinófilos, o que poderá ser devido a uma menor sensibilidade do que, por exemplo, a medição de marcadores de actividade como a ECP.<sup>35</sup>

O doseamento de IgE total e IgE específica para *D. pteronyssinus* e *D. farinae* evidenciou alguma variação das suas concentrações ao longo do ano. Acompanhando as variações dos níveis de ácaros o Outono, e em menor

escala o Inverno, foram as estações do ano onde estas variáveis analíticas apresentaram os seus valores mais elevados (Fig. 6). No entanto, não se verificaram diferenças significativas das médias da IgE total e específica entre as diferentes estações do ano, o que em parte se poderá explicar pelas características da população seleccionada, dado apresentar uma elevada sensibilização aos ácaros. A diminuição da IgE total tem sido encontrada noutros estudos acompanhando a diminuição da exposição aos ácaros.<sup>37</sup> Os nossos resultados sugerem que a variação da exposição alergénica aos ácaros condiciona também uma variação na intensidade da sensibilização alergénica, avaliada pelo doseamento da IgE específicas para o *D. pteronyssinus* e *D. farinae*.

A resposta dos doentes sensibilizados a níveis semelhantes de exposição alergénica pode ser variável. Doentes com um grau de sensibilidade idêntico poderão apresentar sintomatologia apenas quando sujeitos a elevados níveis de exposição, enquanto outros, mesmo com uma exposição reduzida poderão desde logo ficar sintomáticos.<sup>38</sup> Desta forma, o limiar de exposição aos alergénios dos ácaros que implica risco de agudização da asma (>10µg/g) proposto por alguns autores<sup>9</sup> tem sido considerado controverso e progressivamente abandonado, particularmente em zonas onde a intensidade da exposição é elevada.<sup>23,26</sup> No caso do nossos doentes, que estão igualmente sujeitos a elevados níveis de exposição (a média de Der p 1 no Outono e Inverno é de respectivamente 20 e 12,9µg/g, francamente superiores ao referido limiar de risco), a relação entre exposição e actividade clínica da doença asmática mantém-se. Parece assim existir uma relação directa entre estas duas variáveis, isto é, quanto maior a exposição aos ácaros, maior gravidade clínica apresentam. Este aspecto não tem sido descrito em doentes com elevados índices de exposição aos ácaros.

Em conclusão, nos doentes asmáticos sensibilizados aos ácaros e com exposição elevada aos seus alergénios, existe uma relação directa entre as variações sazonais dessa exposição e a actividade clínica das asma brônquica (avaliada pelo DEMI, função pulmonar e hiperreactividade brônquica) e, em menor grau, com os níveis séricos da IgE específica. A redução dos níveis de ácaros no ambiente doméstico através de medidas de evicção deve ser divulgada e incentivada em todos os doentes sensibilizados, particularmente nas estações de maior exposição alergénica, representando uma importante arma terapêutica no combate à doença alérgica.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Platts-Mills TAE, Vaughan JW, Carter MC, Woodfolk JA.** The role of intervention in established allergy: Avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 787-804
2. **Plácido JL, Delgado L, Vaz M.** Estratégias para redução e eliminação dos ácaros do pó da casa: Novidades na frente de batalha? *Rev Port Imunoalergol* 1998; 6: 79-95
3. **Coimbra A, Plácido JL, Silva JPM, Sousa B, Feiteira A, Vaz M.** Sensitization to aeroallergens in Porto, north of Portugal. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 43): 39 (Abstract)
4. **Boner AL, Niero E, Antonini I, Valetta EA, Gaburro D.** Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps. *Ann Allergy* 1985; 54: 42-5
5. **Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkens SR.** Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-8
6. **Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TAE.** Association of asthma with serum IgE and skin-test reactivity to allergens among children living at high altitude: tickling the dragon's breath. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 1388-92
7. **Aalbers R, De Monchy JG, Kauffman HF et al.** Dynamics of eosinophilic infiltration in the bronchial mucosa before and after the late asthmatic reaction. *Eur Resp J* 1993; 6: 840-7
8. **Sedgwick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, et al.** Immediate and late response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge: characterisation of eosinophil and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1274-1281
9. **Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD.** Indoor allergens and asthma: Report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: S2-S24
10. **Sporik R, Squillace SP, Ingram JM, Rakes G, Honsinger RW, Platts-Mills TAE.** Mite, cat and cockroach exposure, allergen sensitization, and asthma in children: a case-control study of three schools. *Thorax* 1999; 54: 675-80
11. **Plácido JL, Delgado L, Cuesta C., Vaz M.** Alergia à barata: A exposição aos alergénios da barata é um factor de morbilidade da asma brônquica. *Rev Port Imunoalergol* 1999; 6: 201-9
12. **Michel O, Ginanni R, Duchateau J, Vertongen F, Le Bon B, Sergysels R.** Domestic endotoxin exposure and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 441-8
13. **Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al.** Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-40
14. **Schmitzberger R, Rhomberg K, Buchele H, Puchegger R, Schmitzberger-Natzmer D, Kemmler G, et al.** Effects of air pollution on the respiratory tract of children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 68-74
15. **Dias-Sanchez D, Dotson RA, Takenada H, Saxon A.** Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994; 94: 1417-25
16. **Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al.** Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310: 1225-9
17. **Plácido JL; Cuesta C, Delgado L, et al.** Indoor mite allergens in patients with respiratory allergy living in Porto, Portugal. *Allergy* 1996; 51: 633-9
18. **Global strategy for asthma management and preventions.** Global initiative for asthma. *National Institutes of Health*. 1995, Publ n.º 95 – 3659
19. **Cockcroft DW, Killiam DN, Mellon JA, et al.** Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-43
20. **Ventas P, Lombardero M, Duffort O, Carreira J.** Cuantificación de los alergenos Der p I and Der f I de los acaros del polvo domestico y Fel d I de gato mediante un ELISA en fase sólida. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5: 71-5
21. **Heymann PW, Chapman MD, Aalberse RC, Fox JW, Platts-Mills TAE.** Antigenic and structural analysis of group II allergens



- (Der f II and Der p II) from house dust mites (*Dermatophagoides spp*). *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1055-67
22. **Hart BJ.** Life cycle and reproduction of house-dust mites: environmental factors influencing mite populations. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 48): 13-17
  23. **Marks GB, Tovey ER, Toelle BG; Wachinger S, Peat JK, Woolcock AJ.** Mite allergen (Der p 1) concentration in houses and its relation to the presence and severity of asthma in a population of Sydney schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 441-8
  24. **Kalra S, Crank P, Hepworth J, Pickering CAC, Woodcock.** Absence of seasonal variation in concentration in concentration of the house dust mite allergen in South Manchester homes. *Thorax* 1992; 47: 928-33
  25. **Kivity S, Solomon A, Soferman R, Schwarz Y, Mumcuoglu KY, Topilsky M.** Mite asthma and childhood: a study of the relationship between exposure to house dust mites and disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 844-9
  26. **Custovic A, Taggart SCO, Francis HC, Chapman MD, Woodcock.** Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 64-72
  27. **Riccioni G, Di Stefano F, De Benedictis M, et al.** Seasonal variability of non-specific bronchial responsiveness in asthmatic patients with allergy to house dust mites. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 5-9
  28. **Maestrelli P, Zannola L, Puccinelli P, Pozzan M, Fabbri M.** Low domestic exposure to house dust mite allergens (Der p 1) is associated with a reduced non-specific bronchial hyper-responsiveness in mite-sensitized asthmatic subjects under optimal drug treatment. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 715-21
  29. **van der Heide S, de Monchy JGR, De Vries K, Dubois AEJ, Kaufmann HF.** Seasonal differences in airway hyper-responsiveness in asthmatic patients: relationship with allergen exposure and sensitization to house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 627-33
  30. **Hallas TE, Korsgaard J.** Peak expiratory flow variations reflect house-dust-mite exposure and patient reactivity. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 48): 101-3
  31. **van der Heide S, Dubois AEJ, Kauffman HF, de Monchy JGR.** Allergy to mites: relation to lung function and airway responsiveness. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 48): 104-7
  32. **van der Heide, de Monchy JGR, de Vries K, Buggink TM, Kauffman HF.** Seasonal variation in airway hyperresponsiveness and natural exposure to house dust mite allergens in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 470-5
  33. **Aalberse R, de Monchy JGR, Kauffman HF, et al.** Dynamics of eosinophil infiltration in the bronchial mucosa before and the late asthmatic response. *Eur Resp J* 1993; 6: 840-7
  34. **Bousquet J, Chanez P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB.** Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150; 150: 33-8
  35. **Boner AL, Peroni DG, Piacentini GL, Venge P.** Influence of allergy avoidance at high altitude on serum markers of eosinophil activation in children with allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 1021-6
  36. **van Veizen E, van den Bos J-W, Benckhuijsen JAW, van Essel T, de Bruin R, Aalberse R.** Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax* 1996; 51: 582-4
  37. **Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO.** Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1442-6
  38. **Platts-Mills TAE, Sporik RB, Wheatley LM, Heymann PW.** Is there a dose-response relationship between exposure to indoor allergens and symptoms of asthma ? *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 435-40

# Avaliação de atopia em trabalhadores da indústria têxtil. Comparação de dois métodos\*

J. TORRES DA COSTA<sup>1</sup>, J. ALBERTO FERREIRA<sup>2</sup>, EUNICE CASTRO<sup>2</sup>, MARIANELA VAZ<sup>3</sup>, HENRIQUE BARROS<sup>4</sup>, J. AGOSTINHO MARQUES<sup>5</sup>, A. SOUSA PINTO<sup>6</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Das doenças respiratórias relacionadas com a actividade laboral, a asma ocupacional é a que apresenta maior morbilidade e significado epidemiológico.

Na sua etiologia estão implicados múltiplos factores: a atopia, a HRB, os hábitos tabágicos, a idade e a proximidade da fonte alérgica.

Na demonstração de atopia, os testes cutâneos *prick* (TCP) são considerados o método "gold standard", no entanto, devido à dificuldade da sua realização em estudos epidemiológicos, vários autores têm recorrido com boa eficácia aos testes *in vitro*.

**Objectivo:** Comparar a eficácia de dois testes específicos de multialergénios (TEM) (Phadiatop® e Stallertest®), com os TCP, na pesquisa de atopia em trabalhadores da indústria têxtil.

**População e métodos:** 462 trabalhadores de uma fição de algodão (M: 233; F: 229), idade média: 45±8,4 anos. Tempo médio de exposição a poeiras de algodão: 23±9,7 anos. Destes, 144 apresentavam sintomas respiratórios (asma: 60, brossinose: 32, tosse crónica: 13, bronquite crónica: 11, rinite: 103). Fumadores: 104. Efectuada entrevista clínica, TCP, provas funcionais respiratórias, estudo imunológico: IgE total, Phadiatop® (189 trabalhadores) e Stallertest® (273 trabalhadores).

**Resultados:** A IgE total foi mais elevada no grupo dos atópicos: 161,2±215 vs 80,9±133 kU/L; p<0,0001. Os TCP foram positivos em 88 (19,1%) e os TEM em 68 (16,9%) dos trabalhadores. Comparados com os TCP, os TEM apresentam valores de sensibilidade e especificidade de 44,5% e 90,3% (Phadiatop®) e 34,4% e 94,3% (Stallertest®). Analisando o grupo dos sintomáticos, a sensibilidade e especificidade sobe para 83,3% e 93% (Phadiatop®) e 75% e 95,3% (Stallertest®).

**Conclusão:** Dada a baixa eficiência dos TEM na pesquisa de atopia neste grupo de trabalhadores, não nos parece que estes testes *in vitro* possam ser utilizados como alternativa aos TCP no rastreio de atopia em estudos epidemiológicos de patologia ocupacional.

**Palavras chave:** atopia, asma ocupacional, estudos epidemiológicos, Phadiatop, Stallertest.

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF ATOPY IN TEXTILE INDUSTRY WORKERS. COMPARISON OF TWO METHODS

**Introduction:** Among occupational respiratory diseases, occupational asthma has the highest morbidity and epidemiologic significance. Several factors are implied in its etiology, namely atopy, bronchial hyperreactivity, smoking status, age and proximity to the allergenic source. Skin prick tests (SPT) are considered the gold standard for demonstration of atopy; however due to the difficulty in its execution in epidemiologic studies, various authors have used *in vitro* tests with good results.

**Objective:** To compare the efficacy of two multiallergenic *in vitro* tests (MAT) (Phadiatop® and Stallertest®) with the SPT in the assessment of atopy in textile industry workers.

**Population and methods:** in a sample of 462 cotton textile workers (M: 233; F: 229), mean age: 45±8.4 years

1. Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto
2. Interno Complementar de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto
3. Chefe de Serviço, Directora da Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto
4. Director do Serviço de Higiene e Epidemiologia da F. Medicina U.P.
5. Director de Serviço de Pneumologia, H. S. João e F. Medicina U.P.
6. Director do Departamento de Clínica Geral da F. Medicina U.P.

\* Estudo realizado no âmbito das actividades da "Unidade de Estudo e Investigação de Doenças Respiratórias Profissionais"

and mean exposure time to cotton dust: 23±9.7 years, 144 presented respiratory symptoms (asthma: 60; binnosinosis: 32; chronic cough: 13; COPD: 11 and rhinitis: 103). Smokers: 104. Clinical evaluation, SPT, lung function tests, total IgE and the two MAT: Phadiatop® (189 workers) and Stallertest® (273 workers) were performed.

**Results:** Total IgE values were higher in the atopic group: 161.2±215 vs 80.9±133 kU/L;  $p < 0.0001$ . SPT were positive in 88 (19.1%) and MAT in 68 (16.9%) of workers. Compared with the SPT, MAT presented global sensitivity and specificity of: 44.5% and 90.3% (Phadiatop®) and 34.4% and 94.3% (Stallertest®). Analysing only the symptomatic group, sensitivity and specificity increased to 83.3% and 93% (Phadiatop®), and to 75% and 95.3% (Stallertest®).

**Conclusion:** Due to the low efficiency of the two MAT in this population, we do not recommend the use of in vitro tests in substitution of SPT in the assessment of atopy in epidemiological studies of occupational diseases.

**Keywords:** atopy, epidemiological studies, occupational asthma, Phadiatop, Stallertest.

## INTRODUÇÃO

As doenças relacionadas com a actividade laboral, nomeadamente as que atingem o aparelho respiratório acarretam importantes encargos sócio-económicos para a sociedade.<sup>1,2</sup>

De entre as várias formas de manifestação este envolvimento salienta-se: o edema laríngeo, a bronquite industrial, a bronquiolite obliterante, a bronquite crónica, a binnosinose (B), a asma ocupacional (AO), o síndrome de disfunção reactiva das vias aéreas e o agravamento de doença respiratória prévia.<sup>3</sup>

De todas estas manifestações, a bronquite crónica é a mais frequente,<sup>4</sup> mas é a asma ocupacional que apresenta maior morbidade e significado epidemio-lógico.<sup>5</sup>

A relação entre asma e ocupação pode-se estabelecer de duas formas: por sensibilização do trabalhador a alérgenos existentes no local de trabalho ou por agravamento de asma pré-existente secundário à acção irritativa de vários poluentes ocupacionais.<sup>6</sup>

De uma forma geral, na idade adulta, aceita-se que a ocupação possa ser responsável pelo aparecimento de 2 a 10% da globalidade das asmas.<sup>7</sup>

No sistema de compensação do Estado de Ontário, entre 1984 e 1988 foram registados 469 casos de asma relacionada com a profissão<sup>8</sup>, enquanto que no "Survey of Work and Occupation Related Diseases" (SWORD) em Inglaterra, a AO (definida como asma secundária à sensibilização a alérgenos exclusivamente encontrados no local de trabalho) apresentou entre 1989 e 1991 uma

incidência anual de 20 casos (25% das doenças profissionais com manifestações respiratórias). As profissões que apresentaram maior incidência de AO foram as ligadas à manipulação ou armazenamento de farinhas e cereais (27%), à exposição a isocianatos (19%), à indústria das madeiras (8%) e à indústria de plásticos (4%).<sup>8</sup>

Nas últimas décadas, tem-se observado um aumento do número de casos de AO, que parece estar relacionado com a crescente industrialização, com o aumento dos níveis de poluição e com o aumento do número de matérias primas e produtos intermédios.<sup>9</sup> A sua prevalência varia consoante o tipo de exposição, considerando-se que 5% a 25% dos trabalhadores de um ramo de actividade possam estar sensibilizados, dependendo dos agentes envolvidos, dos processos industriais em causa e das medidas preventivas e de segurança existentes nas empresas.<sup>10,11</sup>

Quanto à sua etiopatogenia, a AO é um "puzzle" em que múltiplos factores têm um papel ainda não totalmente esclarecido.<sup>12</sup> A HRB, a atopia, os hábitos tabágicos, a idade e a proximidade da fonte alérgica são os mais frequentemente implicados.<sup>13</sup>

A indústria têxtil é considerada um dos ramos de actividade onde as doenças respiratórias de índole profissional têm grande importância, quer pelo número de trabalhadores envolvidos, quer pelo ambiente agressivo a que estes estão expostos.<sup>14,15,16</sup>

Nesta indústria, a binnosinose é a patologia respiratória mais conhecida, sendo caracterizada por dispneia e opressão torácica, relacionada com a exposição a poeiras de algodão e com a particularidade destes sintomas apresentarem maior intensidade à segunda-feira com o reinício da exposição, tendendo a atenuar-se ao longo da semana.<sup>17</sup> Mas nem todos os trabalhadores apresentam os sintomas respiratórios com estas características. Alguns referem um quadro clínico em tudo idêntico à AO descrito noutras indústrias.<sup>15</sup>

A inalação de endotoxinas bacterianas, contaminantes usuais do algodão, pode desencadear um quadro de HRB, com características em tudo idênticas às descritas para a AO.<sup>18,19</sup>

Neste contexto, a atopia pode ser um factor de risco para o aparecimento de AO em trabalhadores expostos a poeiras de algodão.<sup>20</sup>

A atopia é definida como a predisposição hereditária para a produção de imunoglobulina E (IgE) em resposta ao contacto com alérgenos.<sup>21</sup> Esta pode ser demonstrada *in vivo*, através de testes cutâneos *prick* (TCP), ou *in vitro* pela demonstração no soro de níveis elevados de IgE total ou presença de IgE específica.<sup>22</sup>

Destes métodos, os TCP são o critério usualmente utilizado na definição de atopia e após as alterações introduzidas por Pepys em 1975 visando melhorar a fiabilidade e reprodutibilidade, foram reconhecidos como o teste "gold standard" para o estudo da sensibilização alérgica.<sup>23</sup> A recente introdução de extractos alérgicos estandardizados veio ainda reforçar a sua qualidade.<sup>24</sup>

Como grandes vantagens, os TCP apresentam resposta imediata, com resultados disponíveis em poucos minutos, baixo custo, disponibilidade de um elevado número de alérgenos para testar e uma elevada sensibilidade e especificidade.<sup>25</sup>

O risco, embora raro, de reacções sistémicas, a existência de lesões cutâneas extensas, a presença de dermatografismo ou a utilização de certos fármacos (antihistamínicos, corticosteroides, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, quetotifeno), são algumas das situações em que a sua utilização é limitada ou desaconselhada.<sup>25</sup>

Devido às dificuldades que os TCP apresentam em estudos epidemiológicos e apesar da sua maior sensibilidade e especificidade, vários autores têm recorrido a testes *in vitro* para a pesquisa de atopia.<sup>26</sup>

Tendo em vista a redução de custos, testes *in vitro* em que vários antigénios de alérgenos ambientais comuns estão incluídos na mesma fase sólida, de que são exemplos o Phadiatop® e o Stallertest®, têm sido utilizados em estudos epidemiológicos no despiste de atopia.<sup>26, 27, 28</sup>

No presente estudo fomos avaliar a prevalência de atópicos entre trabalhadores da indústria têxtil e simultaneamente comparar a eficácia de dois testes de multialérgenos (Phadiatop® e Stallertest®) no rastreio de atopia.

## POPULAÇÃO

Foram avaliados 462 trabalhadores de uma fiação de algodão (233 sexo masculino/229 sexo feminino). Em 1999, na altura da avaliação apresentavam uma idade média de 45±8,4 anos e uma exposição a poeiras de algodão de 23±9,7 anos.

## MÉTODOS

### *Avaliação Clínica*

Todos os trabalhadores foram avaliados pelo médico de trabalho da empresa. A entrevista clínica foi baseada num inquérito adaptado do elaborado pelo Grupo de Estudo Epidemiológico de Doenças Respiratórias Ocupacionais da Academia Americana de Doenças Respiratórias,<sup>29</sup> após a sua tradução ter sido testada por quatro observadores bilingues independentes.

Os trabalhadores foram questionados quanto à existência de forma persistente (i.e. na ausência de infecções respiratórias), de sintomas das vias aéreas superiores (rinorreia, espirros e obstrução nasal) e das vias aéreas inferiores (opressão torácica, dispneia, pieira, tosse e expectoração).

Os hábitos tabágicos foram inquiridos, tendo sido classificados como ex-fumadores todos os que tinham deixado o consumo de tabaco há pelo menos um ano. O consumo de tabaco foi calculado com base no número de maços de cigarros fumados por dia e no número de anos de consumo (UMA).

A história profissional e a quantificação dos anos de exposição a poeiras de algodão foram determinadas durante o inquérito.

A relação dos sintomas respiratórios com a actividade profissional foi baseada em questões que relacionavam os sintomas com a exposição profissional:

- agravamento dos sintomas no local de trabalho
- relação dos sintomas com os níveis de empoeiramento
- remissão dos sintomas com o afastamento do local de trabalho
- agravamento dos sintomas no primeiro dia de trabalho após afastamento superior a 36 horas (i.e. à 2ª feira).

Consideraram-se sintomas relacionados com a actividade profissional quando duas ou mais das quatro questões referidas foram respondidas afirmativamente.

Para o diagnóstico de **bissinose** utilizaram-se os critérios de gravidade de Schilling:<sup>30</sup>

- 1/2 Referência esporádica de dispneia ou opressão torácica no primeiro dia de trabalho após afastamento;
- 1 Dispneia ou opressão torácica regularmente no primeiro dia de trabalho após afastamento;
- 2 Dispneia ou opressão torácica em todos os dias de trabalho, com redução significativa dos débitos expiratórios.

O diagnóstico de **asma** foi considerado na ausência de critérios de bissinose, quando houve referência a episódios paroxísticos de dispneia e pieira.<sup>31</sup>

**Tosse crónica** foi considerada, na ausência de critérios clínicos de bissinose quando a tosse isolada foi o sintoma referido.

A **bronquite crónica** foi considerada quando houve referência a tosse com expectoração na maior parte dos dias durante três meses em dois anos consecutivos, igualmente na ausência de bissinose.

Os trabalhadores foram ainda questionados quanto à presença de **rinite**, a qual foi definida pela presença de rinorreia, espirros ou obstrução nasal na ausência de infecções respiratórias.

### *Estudo Funcional Respiratório*

O estudo funcional respiratório foi realizado no local de trabalho, na ausência de infecções respiratórias e com a suspensão de fármacos broncodilatadores pelos períodos usualmente recomendados.<sup>32</sup> Neste estudo foi utilizado um pneumotacógrafo, *Wellch-Allyn*®.

O estudo funcional respiratório foi realizado no primeiro dia de trabalho após um afastamento de pelo menos 36 horas (fim de semana), no início do turno de trabalho. Para cada trabalhador foi escolhido o melhor de três exames consecutivos. O volume máximo expirado no



1º segundo (VEMS), foi comparado com o previsto para a idade, raça e sexo de cada trabalhador, tendo a percentagem assim obtida sido utilizada na análise dos resultados.

### **Atopia**

#### **Avaliação in vivo**

A atopia foi avaliada por testes cutâneos *prick*, com diferentes concentrações, na face volar do antebraço<sup>33</sup>. Utilizou-se uma bateria extractos (*Stalergen*®) com os seguintes alergénios: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Phleum*, *Secale cereale*, *Poa*, *Cynodon dactylon*, *Festuca*, *Artemisa*, *Parietária*, *Plantago lanceolata*, *Cladosporium*, *Alternária*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* e *Faneras* de animais domésticos (cão e gato). Controlos positivo e negativo foram igualmente utilizados com histamina (10 mg/ml) e cloreto de sódio a 0,25% em glicerol a 50%, respectivamente.

A positividade foi considerada quando pelo menos um dos extractos testados apresentava, aos 15 minutos, uma pápula superior à obtida no controle positivo, em ausência de resposta no controle negativo.

#### **Avaliação in vitro**

##### **IgE total**

A IgE total foi determinada através do UniCAP (Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB, Upsala, Sweden) e o seu valor expresso em kU/L.

##### **Testes específicos com multialergénios (TEM)**

Foi utilizado (Phadiatop®, Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB, Upsala, Sweden). Um teste fluorimétrico para detecção de anticorpos IgE específicos de alergénios inalantes no soro e no plasma. Este é composto por uma mistura dos aeroalergénios mais comuns (gramíneas, árvores, ervas, fungos, ácaros, caspa de cão, gato e cavalo). O resultado final é expresso em termos qualitativos (positivo/negativo), sem especificação dos alergénios envolvidos.<sup>34</sup>

O outro TEM utilizado foi o Stallertest® (ELFA-VIDAS-BioMerriex) que também é um teste fluorimétrico, cuja fase sólida da reacção inclui uma mistura de alergénios ambientais comuns (*Bétula verrucosa*, *Olea europaea*, *Dactylis glomerata*, *Parietária judaica*, *Artemisia vulgaris*, *Alternária alternata*, ácaros, epitélio de barata, e caspa de gato e cão) que reagem com IgE específica na amostra de soro do doente. Os seus resultados são igualmente expressos em termos qualitativos (positivo/negativo).<sup>35</sup>

##### **Análise estatística**

As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste "t de Student", entre dois grupos. As proporções foram

comparadas pela prova do qui-quadrado. Consideraram-se significativas as diferenças com uma probabilidade igual ou inferior a 0,05.

A análise estatística foi efectuada com o software Statistica® e SPSS®.

## **RESULTADOS**

### **Diagnóstico:**

Foram avaliados 462 trabalhadores. Destes, 143 apresentavam sintomas respiratórios, 116 das vias aéreas inferiores e 103 de rinite (Quadro 1).

**QUADRO 1 - Distribuição pelo diagnóstico e n.º médio de anos de duração dos sintomas**

Diagnóstico	N.º trabalhadores (%)	Sintomas (anos)
Asma	60 (12,9)	20
Bissinose	32 (6,9)	14
Tosse Crónica	13 (2,8)	12
Bronquite Crónica	11 (2,3)	13
Rinite	103 (22,3)	

### **Tempo de exposição:**

Em 1999, na altura da avaliação, apresentavam uma idade média de 45±8,4 anos e uma exposição a poeiras de algodão de 23±9,7 anos, não havendo diferença quanto ao tempo de exposição entre os dois sexos (M: 21,0±6,2 anos; F: 26,5±6,2 anos; p ns).

### **Hábitos tabágicos:**

Cento e quatro trabalhadores apresentavam hábitos tabágicos. Destes, 30 eram ex-fumadores. No grupo dos fumadores activos, 70 eram do sexo masculino (21,2±12,4 UMA) e 4 do sexo feminino (12,9±9,2 UMA).

O consumo de tabaco não apresentou correlação com os níveis de IgE (r=0,05). O grupo de trabalhadores atópicos apresentou carga tabágica idêntica ao dos não atópicos (TCP: 5,2±10,9 vs 4,26±9,9 UMA; p ns e TEM: 5,1±10,1 vs 4,3±9,9 UMA; p ns).

### **Estudo Funcional Respiratório**

Os 462 trabalhadores apresentavam VEMS com 94,7±15% em relação ao previsto. De acordo com o diagnóstico, o VEMS observado apresentava a seguinte relação com o previsto (Quadro 2):

### **Atopia:**

#### **IgE total:**

A IgE total foi de 96,2±155 kU/L, apresentando o grupo de trabalhadores com TCP positivos níveis de IgE mais elevados (161,2±215 vs 80,9±133; p<0,0001).

**QUADRO 2 - Valor médio do VEMS em cada patologia**

Diagnóstico	N.º trabalhadores	VEMS (%)
Asma	60	89,2±18,9
Bissinose	32	88,7±16,3
Tosse Crónica	13	91,6±11,1
Bronquite Crónica	11	92,8±11,2

Comparando os trabalhadores com diagnóstico de asma e os com bissinose, não encontramos diferença no nível da IgE (128,0±209 kU/L vs 99,9±112 kU/L; p ns).

**Testes cutâneos prick (TCP):**

Oitenta e oito trabalhadores (19,1%) apresentavam TCP positivos. Destes, 66 (75%) foram positivos para ácaros, 16 (18,2%) para pólenes e 6 (6,2%) para outros alergénios.

Em cinquenta e sete trabalhadores (64,8%), observou-se sensibilização a um único alergénio.

De acordo com o diagnóstico observou-se a seguinte frequência de TCP positivos (Quadro 3):

**QUADRO 3 - Percentagem de trabalhadores com TCP positivos em cada patologia**

Diagnóstico	N.º trabalhadores (%)	TCP positivos (%)
Asma	60	32 (53%)
Bissinose	32	6 (15%)
Tosse Crónica	13	2 (15%)
Bronquite Crónica	11	2 (18%)
Rinite	103	40 (39%)
Assintomáticos	319	38 (11,9%)

Os atópicos representaram 35% (50/143) do grupo de trabalhadores com sintomas respiratórios (sintomas brônquicos e rinite) e apenas 11,9% (38/319) do grupo dos assintomáticos ( $\chi^2=32,5$ ;  $p<0,0001$ ) (Quadro 4).

**QUADRO 4 - Resultado dos TCP em sintomáticos e assintomáticos**

	TCP positivos	TCP negativos
Com sintomas (n=143)	50 (35%)	93 (65%)
Sem sintomas (n=319)	38 (11,9%)	281 (88,1%)

**Testes específicos de multialergénios (TEM):**

Sessenta trabalhadores (13%) apresentaram TEM positivos.

Não se observou relação entre a presença de atopia (TCP ou TEM) e o número de anos de exposição (TCP: 24,7±10,4 vs 23,6±9,5 anos; p ns e TEM: 23,7±9,7 vs 23,7±9,8 anos; p ns).

Relacionando o seu resultado com o diagnóstico, os TEM foram positivos em 35% dos trabalhadores com o diagnóstico clínico de asma, 9% com bissinose, 8% em trabalhadores com tosse crónica, 18% com bronquite crónica e 22,3% com rinite (Quadro 5).

**QUADRO 5 - Resultado dos TEM em função do diagnóstico**

Diagnóstico	N.º trabalhadores	TEM positivos
Asma	60	21 (35%)
Bissinose	32	3 (5%)
Tosse Crónica	13	1 (8%)
Bronquite Crónica	11	2 (18%)
Rinite	103	23 (22,3%)
Assintomáticos	319	27 (8,5%)

Foram avaliados 189 trabalhadores com o Phadiatop®. Em 162 casos (85,7%) o resultado foi negativo e em 27 (14,3%) foi positivo.

Com o Stallertest® foram avaliados 273 trabalhadores. Destes, 240 (87,9%) apresentaram teste negativo, sendo positivo em 33 (12,1%).

Comparando o grupo de trabalhadores que efectuou o Phadiatop® com o que efectuou o Stallertest®, não se observaram diferenças relativamente à idade, tempo de exposição, presença de sintomas respiratórios, n.º de anos de sintomas, n.º de eosinófilos, IgE total, hábitos tabágicos e VEMS (%) (Quadro 6).

**QUADRO 6 - Comparação entre os dois TEM**

	Phadiatop®	Stallertest®
N.º de trabalhadores incluídos	189	273
Casos positivos	27	33
Casos negativos	162	240
Idade (anos)	45,1±9,3	45,7±7,8
Tempo de exposição (anos)	23,1±11,1	24,1±8,6
Trabalhadores com sintomas (n.º)	38	78
Sintomas (anos)	3,9±9,5	4,4±8,7
N.º de eosinófilos (mm³)	227±170	213±180
IgE total (kU/L)	103±182	91±133
Carga tabágica (UMA)	3,8±8,8	4,8±10,8
VEMS (%)	95,2±16,6	94,3±13,8

Comparando os resultados dos TEM com os TCP, observamos (Quadro 7):

**QUADRO 7 - Resultado dos TEM vs TCP nos trabalhadores em geral**

TEM	TCP+	TCP-
Phadiatop® +	12	15
Phadiatop® -	15	147
Stallertest® +	21	12
Stallertest® -	40	200

Nos 55 casos em que se observaram TCP positivos com TEM negativo, os trabalhadores apresentaram um teste *prick* positivo a: (Quadro 8)

**QUADRO 8 - Resultado dos TCP em trabalhadores com TEM negativos**

Alergênio	N.º de casos
Ácaros domésticos	31
Ácaros de armazenamento	4
Pólenes	15
Fungos	4
Faneras de animais	1

O grupo de trabalhadores com sintomas respiratórios (sintomas brônquicos e rinite) apresentou maior prevalência de TEM positivos ( $\chi^2=17,3$ ;  $p<0,0001$ ), que o grupo de assintomáticos.

Quando comparados individualmente com os TCP, ambos os TEM apresentam baixos valores de sensibilidade (44,5% e 34,4%), mas boa especificidade (90,3% e 83,3%), respectivamente para Phadiatop® e Stallertest®. Entre si os dois TEM não apresentaram diferenças significativas (Quadro 9).

**QUADRO 9 - Valor dos dois TEM no rastreio de atopia nos trabalhadores em geral**

	Phadiatop®	Stallertest®
Sensibilidade	44,5%	34,4%
Especificidade	90,3%	94,3%
Valor predictivo positivo	44,5%	63,6%
Valor predictivo negativo	90,3%	83,3%
Eficácia do teste	84%	81%

Analisando os TEM nos trabalhadores com sintomas respiratórios, i.e., com sintomas brônquicos e/ou rinite (n=144), observamos: (Quadro 10)

**QUADRO 10 - Resultado dos TEM vs TCP nos trabalhadores com sintomas**

	TCP+	TCP-
Phadiatop® +	10	3
Phadiatop® -	2	40
Stallertest® +	18	3
Stallertest® -	6	62

Quando restringimos o uso dos TEM apenas ao grupo dos trabalhadores sintomáticos, obtivemos maiores valores de sensibilidade, especificidade, valor predictivo e eficácia (Quadro 11):

**QUADRO 11 - Valor dos dois TEM no rastreio de atopia nos trabalhadores com sintomas**

	Phadiatop®	Stallertest®
Sensibilidade	83,3%	75%
Especificidade	93%	95,3%
Valor predictivo positivo	76,9%	85,7%
Valor predictivo negativo	95,2%	91,1%
Eficácia do teste	90,9%	89,8%

## DISCUSSÃO

No presente estudo foram avaliados 462 trabalhadores da indústria têxtil, 144 com sintomas respiratórios. Destes, 12,9% apresentavam características clínicas de asma (ocupacional e não ocupacional), 6,9% de bissinose e 22,3% de rinite, o que está de acordo com a prevalência de doença respiratória nesta indústria descrita em estudo epidemiológico anterior.<sup>36</sup>

Oitenta e oito trabalhadores (19,1%) apresentaram TCP positivos e 60 (13%) TEM positivos.

A prevalência da atopia na população geral e a sua relação com a presença de sintomas respiratórios tem resultados contraditórios. Enquanto autores como Jansen<sup>37</sup> encontraram uma frequência de atopia idêntica em indivíduos com e sem sintomas respiratórios (15%), outros estudos mostraram uma maior prevalência de atopia em indivíduos com sintomas respiratórios 24% vs 8%.<sup>26, 38</sup>

Neste estudo, encontramos maior prevalência de atopia nos indivíduos com sintomas respiratórios (34,9%) em relação aos assintomáticos (11,9%).

Os alergênicos em que se observou a maior frequência de positividade nos TCP foram nos ácaros e pólenes (93%), o que é idêntico ao descrito para a população geral.<sup>39</sup>

Observamos ainda, maior frequência de atopia nos trabalhadores com asma do que naqueles com bissinose, ainda que não se tenha verificado diferença nos níveis de IgE total. Este resultado está em desacordo com estudo anterior, no qual encontramos uma frequência de atopia semelhante nos dois grupos.<sup>36</sup> Dado o diagnóstico de bissinose e asma ter sido estabelecido exclusivamente com critérios subjectivos, pensamos que uma melhor definição dos critérios de asma (com avaliação da HRB e variação do registo do débito expiratório máximo instantâneo) é necessária para responder adequadamente a esta questão.

Quando se analisa o grupo com e sem sintomas respiratórios, e tendo como prova "gold standard" os TCP, os TEM apresentaram baixa sensibilidade (Phadiatop® 44,5% e Stallertest® 34,4%) e baixo valor predictivo positivo (Phadiatop® 44,5% e Stallertest® 63,6%).

Quando se analisa os resultados no grupo de trabalhadores com sintomas respiratórios, os TEM melhoram substancialmente a sua sensibilidade e especificidade (Phadiatop®: sensibilidade 83,3% e especificidade 93% vs Stallertest®: sensibilidade 75% e especificidade 95,3%).

Para ambas as amostras (grupo global e grupo com sintomas respiratórios) o Phadiatop® mostrou-se um método mais sensível do que o Stallertest®, não nos parecendo que diferentes composições dos TEM estejam na origem das diferenças observadas.

A maioria dos casos em que se observou discordância entre os TCP e os TEM foi no grupo de trabalhadores assintomáticos.

Os TEM apresentam um elevado valor predictivo no diagnóstico de atopia em indivíduos com sintomas respiratórios 40, enquanto na população geral o aumento do número de casos negativos da amostra tende a diminuir a sensibilidade do método.<sup>26</sup> Além deste artefacto estatístico, a IgE total e específica que se encontra livre no plasma representa menos de 0,1% do total existente no organismo (estando a restante presente fundamentalmente nos mastócitos cutâneos e pulmonares), por este motivo quando se verificam baixos níveis de sensibilização, os métodos de avaliação da IgE *in vitro* perdem a sua eficácia para os TCP que a identificam nos órgãos alvo.<sup>41</sup>

Esta particularidade parece justificar a maior sensibilidade e especificidade dos TCP na pesquisa de atopia quando estes estudos são efectuados em populações predominantemente constituídas por indivíduos assintomáticos.<sup>42</sup>

A percentagem de trabalhadores com TCP positivos (19%) e TEM positivos (17%), sendo semelhante à descrita noutros estudos para a mesma actividade industrial,<sup>36</sup> é inferior à observada na população geral, onde a atopia surge com uma prevalência que oscila entre os 20% e os 30%.<sup>26</sup> Numa indústria como a têxtil, observa-se um fenómeno de exclusão ao longo dos anos de exposição dos

trabalhadores com mais sintomas respiratórios.<sup>15</sup> Isto poderá justificar que se encontrem em actividade uma percentagem de atópicos inferior à da população geral. Assim, o "efeito do trabalhador saudável" poderá passar pela exclusão ou afastamento mais precoce dos mais susceptíveis, isto é daqueles com níveis de IgE específica mais elevada.

No presente estudo, 57 trabalhadores (64,8% dos casos com TCP positivos) apresentavam-se sensibilizados a um único alérgico.

Alguns autores têm atribuído a maior eficácia dos TCP à limitação que os TEM apresentam na identificação de casos de monossensibilização,<sup>26</sup> podendo ter importância clínica se os alérgicos envolvidos forem fungos e sementes, alérgicos para os quais os TEM têm menor sensibilidade.<sup>43, 44</sup>

O painel de alérgicos usado nos TCP, sendo mais abrangente, poderá explicar a sua maior sensibilidade. Contudo, no presente estudo este argumento não é plausível, pois a maioria dos casos em que se observou discordância entre TCP e TEM foi em casos de monossensibilização a ácaros e pólenes, alérgicos incluídos nos TEM utilizados, embora nos casos com sensibilização a ácaros de armazenamento e fungos (8 casos em 55), é possível que a sua não inclusão nos TEM possa justificar alguma discordância.

A interpretação que os TEM apresentam baixa sensibilidade na população geral, assenta no pressuposto de que é aos TCP que deve ser atribuído o padrão de comparação dos restantes métodos de diagnóstico de atopia.<sup>23</sup> Contudo este pressuposto é questionável, pois vários factores podem influenciar a sensibilidade dos TCP no diagnóstico de atopia, nomeadamente a não inclusão pela sua raridade do(s) alérgico(s) relevante(s) para um dado caso, o desconhecimento de quais os determinantes alérgicos mais importantes em alguns alérgicos e a ausência de standardização de alguns extractos.<sup>24</sup>

Outros factores como a idade, sexo, raça, uso de anti-histamínicos, ritmo circadiano, local do corpo onde os testes são efectuados e a época do ano, são variáveis que influenciam a leitura dos resultados.<sup>45, 46</sup>

Vários estudos têm demonstrado que a atopia em indivíduos expostos a compostos de alto peso molecular, favorece o aparecimento de asma ocupacional mediada por IgE.<sup>47, 48</sup> Este risco parece estar aumentado em indivíduos sem hábitos tabágicos e em ex-fumadores.<sup>49</sup>

Os fumadores activos tendem a apresentar TCP negativos, observando-se uma conversão (negativo/positivo) quando o consumo de tabaco é abandonado.<sup>50</sup>

Os ex-fumadores apresentam maior incidência de TCP positivos que os não-fumadores<sup>50</sup> e os fumadores activos apesar de apresentarem menores níveis de IgE específica, apresentam níveis mais elevados de IgE total.<sup>50</sup>



Ao longo da vida, os adultos tendem a manter os níveis de IgE total, enquanto que a específica vai diminuindo com o envelhecimento.<sup>51</sup> A atopia é assim mais prevalente em jovens e não fumadores, rondando neste grupo etário os 30% e decrescendo a partir dos 30 anos.<sup>38</sup>

Além da carga tabágica e da idade, influenciam ainda os níveis de IgE total e específica o sexo e a exposição a gases, fumos e poeiras no local de trabalho.<sup>51</sup>

No presente estudo não encontramos nenhuma relação entre atopia (TCP ou TEM), hábitos tabágicos e número de anos de exposição. Não se observou igualmente nenhuma correlação entre os níveis de IgE total e o consumo de tabaco.

A atopia está associada à presença de HRB, tendo os atópicos um risco de 20 a 40% de desenvolverem HRB.<sup>52,53</sup>

Em algumas situações, nomeadamente trabalhadores atópicos e com HRB, quando expostos a alérgenos de alto peso molecular tendem a desenvolver sensibilização a estes alérgenos,<sup>54</sup> embora existam na literatura estudos com resultados contraditórios.<sup>55</sup>

Este tipo de estudos é importante para avaliar se, para uma dada profissão, a presença de atopia é ou não um risco para o desenvolvimento de doença ocupacional respiratória, podendo, além de fornecer informações sobre mecanismos etiopatogénicos de AO, funcionar como critério de selecção de trabalhadores para determinadas profissões.

Apesar de os TCP serem os testes de referência no diagnóstico de atopia, a sua aplicação em estudos epidemiológicos é morosa atendendo ao elevado número de indivíduos implicados, pelo que têm sido propostos métodos *in vitro* como os TEM na investigação epidemiológica de asma ocupacional.<sup>56</sup>

Desde a década de 90, encontram-se disponíveis para o rastreio de atopia testes com vários alérgenos. Estes, de que o Phadiatop® e o Stallertest® são exemplos, têm apresentado boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico de atopia,<sup>57</sup> havendo uma boa correlação com os TCP em indivíduos com sintomas respiratórios.<sup>34</sup>

Em populações seleccionadas, nomeadamente em asmáticos, o Phadiatop® apresenta elevado valor predictivo de atopia (positivo de 96,4% e negativo 97,3%) quando comparado com um painel de pesquisa de IgE específica.<sup>58</sup>

Na população geral, o Phadiatop® continua a ter boa correlação com os alérgenos mais significativos para uma dada região, mas apresenta baixa rentabilidade para o diagnóstico de sensibilização alérgica respiratória quando comparados com os TCP.

Num estudo efectuado por Matricardi, o Phadiatop® apesar da boa especificidade (87%), apresentou um valor predictivo positivo de 53,7% quando comparado com história clínica e TCP, que foi atribuído à presença de testes positivos em indivíduos assintomáticos.<sup>40</sup>

Hage-Hamsten descreveu para o Phadiatop® uma sensibilidade de 73% em atópicos (TCP positivos) com sintomas respiratórios.<sup>56</sup>

No presente estudo encontramos uma boa relação entre os TEM utilizados (Phadiatop® e Stallertest®) e os TCP no rastreio de atopia, em indivíduos com sintomas respiratórios, o que está de acordo com o descrito por outros autores.

Já no grupo de trabalhadores sem sintomas, ambos os TEM avaliados apresentaram em relação aos TCP baixa sensibilidade e baixo valor predictivo no diagnóstico de atopia. Enquanto não estiver claramente esclarecido o significado da presença de TCP positivos em indivíduos assintomáticos, não nos parece que os testes *in vitro* com vários alérgenos incluídos na mesma fase sólida possam ser utilizados como alternativa no rastreio de atopia em estudos epidemiológicos de patologia ocupacional.

## REFERÊNCIAS

1. Landigran PJ, Baker DB. The recognition and control of occupational disease. *JAMA* 1991; 266: 676-80
2. Bernstein JA. Occupational asthma. "My job is making me sick". *Postgrad Med* 1992; 117-18
3. Enarson DA, Chan-Yeung M. Characterization of health effects of wood dust exposures. *Am J Med* 1990; 17: 33-38
4. Smith AB, Castellan RM, Lewis D, Matte T. Guidelines for the Epidemiologic assessment of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 84: 794-805
5. McNutt GM, Schlueter DP, Fink JN. Screening for occupational asthma: a word of caution. *J Occup Med* 1991; 33: 19-22
6. Chatkin J, Tarlo S, Liss G, Banks D, Broder I. The outcome asthma related to workplace irritant exposures. A comparison of irritant-induced asthma and irritant aggravation of asthma. *Chest* 1999; 116: 1780-1785
7. Roisin RR, ed, Mercadal JAM, Desoille H. Affections Broncopulmonares y Trabajo. In *Medicina del Trabajo, 2ª Edition, Masson*, 435-54, 1986
8. Meredith S. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, (1989,1990) *J Epidemiol and Clin Health* 1993; 47: 459-463
9. Warren J. Occupational asthma: Recommendations for diagnosis management and assessment of impairment. *Can Med Assoc J* 1989; 140: 1029-32
10. Cockcroft M. Occupational Asthma. *Annals of Allergy* 1990; 65: 169-79
11. Moller NE. Laboratory animals allergy. *Nord Med* 1990; 105: 52-53
12. Alberts WM, Brooks SM. Advances in occupational asthma. *Clinics in Chest Medicine* 1992; 13: 281-302
13. Sunyer J, Antó JM, Sabriá J, Rodrigo MJ, Roca J, Morel F, Rodrigues-Roisin R, Codina R. Risk Factors of Soybean Epidemic Asthma. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145: 1098-102
14. Ramazzini B. A Treatise of the Diseases of Tradesmen. 1705 *Bell, London*
15. Torres da Costa J, Barros H, Macedo JA, Ribeiro H, Olga Mayan, Sousa Pinto A. Sintomas respiratórios na indústria têxtil. Prevalência no Vale do Ave. *Acta Méd Portuguesa* 1997; 10: 7-14
16. Merchant JA, Bernstein IL. Cotton and other Textile Dusts. In -Asthma in the Workplace. Ed IL Bernstein, Moira Chan-Yeung, Jean-Luc Malo, David I. Bernstein. 1993 *Marcel Dekker*: 551-570

17. Schilling RS, Hughes JP, Dingwall-Fordyce I, Gilson JC. An epidemiological study of byssinosis among Lancashire cotton workers. *Br J Industrial Med* 1955; 12: 217-227
18. Sandstrom T, Bjermer L, Rylander R. Lipopolysaccharide (LPS), inhalation in healthy subjects increases neutrophils, lymphocytes and fibronectin levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur Respir J* 1992; 5: 992-996
19. Harkema JR, Hotchkiss JA. *In vivo* effects of endotoxin on intraepithelial muco-substances in rat pulmonary airways. Quantitative histochemistry. *Am J Pathol* 1992; 141: 307-317
20. Sepulveda MJ, Castellan RM, Hankinson JL, Cocke JB. Acute lung function response to cotton dust in atopic and non-atopic individuals. *Br J Industrial Med* 1984; 41: 487-491
21. Tollerud D, O'Connor G, Sparrow D, Weiss S. Asthma, hay fever and phlegm production associated with distinct patterns of allergy skin test, eosinophilia and IgE. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 776-81
22. Pepys J. Clinical aspects of immunology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1975: 877-902
23. Pepys J. Skin testing. *Br J Hospital Med* 1975; 14: 412-416
24. Nelson HS. Quality assurance in allergy skin testing. *Ann Allergy* 1993; 71: 3-4
25. Ownby D. Clinical significance of Immunoglobulin E. In *Allergy, Principles and Practice*. Editores: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al 5th ed, 1998, cap 55: 770-782
26. Tschopp JM, Sistec D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, Brutsche M, Zellweger, Karrer W, Brandli O. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop®). *Allergy* 1998; 53: 608-613
27. Salkie L. The Phadiatop test allows adequate screening for atopy with marked reduction in cost. *J Clin Lab Analysis* 1991; 5: 226-227
28. Doekes G, Dowes J, Wouten I, De Wind S, Hovba R, Hollander A. Enzyme immunoassay for total and allergen specific IgE in population studies. *Occup Environ Med* 1996; 53 (1): 63-70
29. Ferris BG. Epidemiology standardization project. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118 (sup): 55-88
30. Schilling RSF, Vigiliani EC, Lammers B, Valic F, Gilson JC. Texto de conferencia sobre Bissinose. Livro de abstracts do 14.º Congresso de Medicina Ocupacional. Madrid, Espanha; 1963: 137-145
31. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. *Allergy* 1992; 47 supl. 13
32. Eiser NM. Bronchial provocation tests 205-106, in Bronchial Hyperresponsiveness, Ed Nadel JA, Pauwels R, Snashall PD. Blackwell Scientific Pub. Oxford 1987
33. Osterballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979; 34: 209-212
34. Merrett J, Merrett T. Phadiatop®. A novel IgE antibody screening test. *Clinical Allergy* 1987; 17: 409-416
35. Felden F, Croizier A. Vidas Stallertest: clinical-biological evaluation of a new global test for respiratory allergy. *Pathol Bio* 1998; 46 (10): 819-823
36. Torres da Costa J, Moreira da Silva JP, Ferreira J, Capão-Filipe M, Mariana Vaz, Olga Mayan, Marques A, Sousa Pinto A. Variação anual dos débitos expiratórios em trabalhadores da indústria têxtil. Relação com exposição a endotoxinas bacterianas. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 1998; (IV), n.º 3: 243-269
37. Jansen D, Rijcken B, Schouten J, Kraan J, Weiss S, Timens W, Postma D. The relationship of skin test positivity, high serum total IgE, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 924-931
38. Baldacci S, Modena P, Carrozzi L, Pedreschi M, Vellutini M, Biavati P, Simoni M, Sapigni T, Viegi G, Paoletti P, Giuntini C. Skin prick test reactivity to common aeroallergens in relation to total IgE, respiratory symptoms, and smoking in a general population sample of northern Italy. *Allergy* 1996; 51: 149-158
39. Solomon WR, Platts-Mills TA. Aerobiology and inhalant allergens. In *Allergy, Principles and Practice*. Editores: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. 5th ed, 1998; cap 29: 367-403
40. Matricardi PM, Nisini R, Pizzolo GP, D'Amelo R. The use of Phadiatop in mass-screening programmes of inhalant allergies: advantages and limitations. *J Clin Exp Allergy* 1990; 20: 151-155
41. Lilja G, Kusoffsky S, Johansson O, Oman H. Screening of atopic allergy in 5-year-old children - a comparison of the diagnostic properties of Phadiatop Paediatric and Phadiatop. *Allergy*, 1993; 50: 316-321
42. Mathison DA. Asthma in adults - Evaluation and management. In *Allergy, Principles and Practice*. Editores: Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al. 5th ed, 1998; cap 63: 901-926
43. Crobach MS, Kaptein AA, Kramps JA, Hermans J, Ridderrickhoff J, Mulder JD. The Phadiatop test compared with RAST, with the CAP system; proposal for a third Phadiatop outcome: "inconclusive". *Allergy*. 1994; 49: 170-176
44. Williams PB, Barnes JH, Szeinbach SL, Sullivan TJ. Analytic precision and accuracy of commercial immunoassays for specific IgE: Establishing a standard. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1221-1230
45. Backman A. Skin tests for epidemiological studies. *Allergy* 1994; 49: 493-494
46. Registration of allergen preparations. Nordic Guidelines. 2nd ed. Uppsala: Nordic Council of Medicine Publication n.º 23, 1989
47. Venables KM, Topping MD, Howe W, Hawkins R, Newman-Taylor AJ. Interaction of smoking and atopy in producing specific IgE antibody against an hapten of protein conjugate. *Br Med J* 1985; 290: 201-204
48. Iversen M, Pedersen B. The prevalence of allergy in Danish farmers. *Allergy* 1990; 45: 347-51
49. Venables KM, Dally MB, Numm AJ. Smoking and occupational allergy in works of a platinum refinery. *Br Med J* 1989; 299: 939-43
50. Oryszczyn M-P, Annesia I, Neukirch F, Dore M-F, Kauffmann F. Relationships of total. IgE levels, skin prick test response and smoking habits. *Annals of Allergy* 1991; 67: 355-358
51. Omenaas E, Bakke P, Elsayed S, Hanoa R, Gulsvik A. Total and specific serum in adults: relation to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 530-539
52. Sotiano J, Tobias A, Kogevinas M, Sunyer J, Saez M, Martinez-Moratalla J, Ramos J, Maldonado J, Payo F, Antó J. Atopy and non-specific bronchial responsiveness. A population-based assessment. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 1636-1640
53. Yoon-Kaun K, Sang-Heon C, Koh Y, Son J, Jee Y, Lee M, Min K, Kim Y. Skin reactivity to inhalant allergens, total serum IgE levels and bronchial responsiveness to methacholine are increased in parents of non-atopic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 311-316
54. Gautrin D, Infant-Rivard C, Dao T, Magnan-Larose M, Desjardins D, Malo J-L. Specific IgE-dependent sensitisation, atopy and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein-derived agents *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1841-1847
55. Blaski C, Clapp W, Thorne P, Quinn T, Watt J, Fress K, Yagla S, Schwartz D. The role of atopy in grain-induced airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 340-344
56. Hage-Hamsten M, Johanson S. *In vitro* diagnosis of farmer's IgE-mediated allergy by Phadiatop® and three new multialergen RAST analyses. *Allergy* 1993; 48: 345-348
57. Wever AMJ. Testing for inhalant allergy in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 976-81
58. Wever AM, Wever-Hess J, Van Schayck CP, Van Weel C. Evaluation of the Phadiatop test in an epidemiological study. *Allergy* 1990; 45: 92-97

# Esse nariz que tanto incomoda: funga, espirra e dá comichão... - Um estudo de prevalência da rinite alérgica em Portugal

ANA SOFIA MADEIRA\*, JOÃO FILIPE PORTO\*

## RESUMO

Investigou-se a prevalência da rinite alérgica (RA) em Portugal. Estudos internacionais obtiveram valores desde 14 a 28%. Neste estudo usou-se uma amostra de 1360 indivíduos do sexo masculino dos 18 aos 26 anos. Aplicou-se um questionário anónimo em linguagem corrente com 8 perguntas. Considerou-se como diagnóstico clínico de RA a tríade *prurido, rinorreia e crises esternutatórias*, com ou sem obstrução nasal, na forma sazonal ou perianual. Obtiveram-se 1348 respostas válidas e 12 nulas. Encontrou-se uma prevalência de 15% de RA previamente diagnosticada pelo médico, fazendo-se o diagnóstico clínico (por inquérito) em 10,6%, o que totalizou 25,6%. Os resultados obtidos são semelhantes aos de outros países. Conclui-se que a RA é muito prevalente na população estudada, estando subvalorizado o seu diagnóstico.

## SUMMARY

### **THE BOTHERING NOSE: SNEEZY, RUNNY AND ITCHY ... - A PREVALENCE STUDY OF ALLERGIC RHINITIS IN PORTUGAL**

*The authors investigated the prevalence of allergic rhinitis (RA) in Portugal. Several international studies have shown results from 14% to 28%. In this study a sample of 1360 male individuals was used, ages 18 to 26 years. A simple, anonymous 8 questions questionnaire was filled. The triad nasal itch, running nose and sneezing, with or without nasal obstruction, in its seasonal or perennial form, was considered to be the clinical diagnosis for RA. 1348 valid and 12 non-valid answers were obtained. A 15% prevalence of previously diagnosed RA was found and the clinical diagnosis (by enquiry) was made in about 10,6% witch totalizes 25,6%. These results are similar to those registered in other countries.*

*RA has very high prevalence in this population and it is still under-diagnosed.*

## INTRODUÇÃO

A rinite é a mais comum de todas as doenças alérgicas,<sup>1</sup> e a sua prevalência está a aumentar em todo o mundo,<sup>2</sup> podendo afectar até um sexto da população mundial.<sup>3</sup> Apesar disso, hoje ainda não se conhece tanto quanto seria de esperar sobre a sua epidemiologia,<sup>4</sup> devido essencialmente à falta de critérios standardizados e validados para a sua identificação.<sup>4</sup>

O diagnóstico de rinite alérgica é clínico<sup>5</sup> (sintomatologia + exame nasal), apesar de só poder ser confirmado através de testes percutâneos e/ou do doseamento da IgE específica.<sup>4,5</sup> Esse diagnóstico clínico pode ser aferido com alguma certeza através de questionários dirigidos aos principais sintomas da doença, que a pessoa afectada relaciona com algum sintoma desencadeante. Com efeito, vários estudos efectuados mostraram uma boa correlação entre a existência de rinite por resposta a um questionário (relativo a factores desencadeantes e sintomas principais) e o diagnóstico definitivo de rinite. Por exemplo, no estudo de B. Sibbald e col., realizado em 10000 adultos (16 a 65 anos), conclui-se que quando o questionário é positivo, o exame médico confirma o diagnóstico em 96% dos casos.<sup>4</sup> Infelizmente, apesar desta óbvia facilidade em chegar ao diagnóstico desta afecção, a rinite continua a ser pouco reconhecida, pouco diagnosticada e, consequentemente, a não ser devidamente tratada.

Os estudos internacionais revelaram prevalências que oscilam entre 14% (Suécia - 1994),<sup>6</sup> 20% (E.U.A) e 30% (Brasil).<sup>7</sup> O valor médio de prevalência de RA nos adultos calculado a partir dos estudos consultados é de 15% e nas crianças de 28%. Em Portugal, existe o estudo ISAAC,<sup>8</sup> de 1995, com crianças de 13-14 anos (926 inquiridos), e que deu uma prevalência cumulativa de 31,3%, com prevalência actual de 24,3%. Um outro estudo mais recente e em muito maior escala - o RDR 2000 - efectuado no ano de 1998, encontrou, em 26001 utentes de Centros de

\* Hospitais da Universidade de Coimbra

Saúde (dos 0 aos 99 anos de idade) uma prevalência de 11,1 %, o que permitiu estimar na população portuguesa uma prevalência de 9,55 %.<sup>10</sup>

Constata-se no entanto que o número de estudos existentes é reduzido, nomeadamente no nosso país, pelo que os autores, com este trabalho, procuram contribuir um pouco mais para um melhor conhecimento da epidemiologia desta afecção.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os autores efectuaram um estudo observacional transversal aberto, não aleatorizado não estratificado numa amostra de 1360 indivíduos do sexo masculino, dos 18 aos 26 anos (em 1999), aquando da sua inspecção militar, sem repetição de indivíduos. Tratavam-se de jovens de todo o país, de todos os sectores de actividade e de todos os estratos sociais. Foi obtido consentimento individualmente para a realização do estudo.

A incidência da Rinite parece estar mais relacionada com a idade (aumentando progressivamente até à adolescência e regredindo a partir da idade adulta<sup>5,9</sup> e com a área de residência<sup>4</sup> do que com o sexo, apesar da prevalência ser ligeiramente maior no sexo masculino. Por conseguinte, e pela dificuldade em obter uma amostra de grandes dimensões na população em geral, optou-se por incluir na amostra apenas indivíduos do sexo masculino.

A estes indivíduos foi aplicado um questionário (anexo) com 8 perguntas, de auto-preenchimento anónimo, em linguagem corrente, tendo-lhes sido previamente explicado o objectivo pretendido. O questionário foi previamente testado em 20 utentes do Centro de Saúde Norton de Matos que foram à consulta durante uma semana.

Calculou-se a média aritmética da idade dos indivíduos inquiridos, sendo esta igual a 21,7 anos.

Em relação à zona de residência considerámos 2 subgrupos: o urbano e um outro formado por população rural e suburbana.

Foi averiguada a profissão dos inquiridos, devido à exposição a alergenos existente em certas actividades profissionais.

Na questão 4 perguntou-se se aos inquiridos já alguma vez havia sido diagnosticada RA pelo médico. Os inquiridos que responderam 'sim' foram considerados como portadores de RA por se considerar correctamente diagnosticada.

Relativamente aos sintomas, foram questionados os que constituem a tríade clássica (prurido, rinorreia e crises esternutatórias), além da congestão ou obstrução nasal, sempre na ausência de um contexto de infecção das vias aéreas superiores. Aos inquiridos a quem nunca tinha sido diagnosticada RA, mas que na questão 5 assinalaram três ou mais sintomas, foi então feito o diagnóstico clínico pelos autores.

Da mesma forma, foram considerados como não sendo portadores de RA todos os indivíduos que responderam 'não' à pergunta 4 ou que assinalaram 0 a 2 sintomas na pergunta 5.

Do total de indivíduos com RA (ou seja o grupo constituído pelo somatório daqueles a quem tinha sido previamente diagnosticada e daqueles a quem os autores fizeram o diagnóstico pela evidência clínica) foram considerados com agravamento sazonal aqueles que assinalaram aparecimento ou agravamento numa só estação do ano ou em duas alternadas (ex.: Primavera e Outono) e com periodicidade perianual os que assinalaram duas, três ou quatro estações do ano seguidas.

Da pergunta 7 só foi considerada a primeira parte dado que as respostas a "qual o tratamento?" foram inadequadas ou incoerentes (variação no grau de esclarecimento).

Para que as respostas à pergunta 8 fossem inequívocas foi previamente explicado que "vacinas" correspondia a imunoterapia.

Os estudos epidemiológicos da RA, quando efectuados exclusivamente por inquérito podem conduzir a prevalências erradas. Por isso, através deste questionário, houve o cuidado de tentar objectivar o mais possível o tipo, duração, e periodicidade dos sintomas para conferir uma melhor caracterização da patologia em causa.

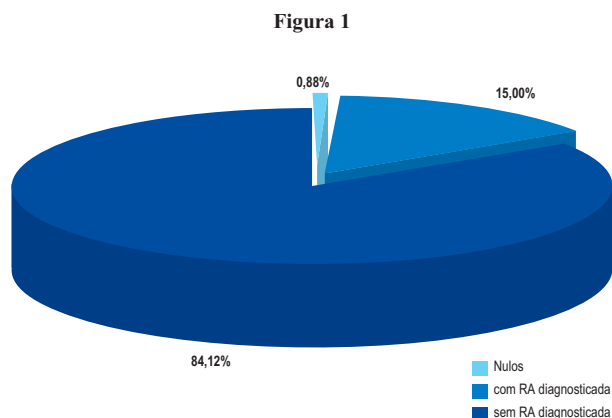
## RESULTADOS

Dos 1360 questionários preenchidos foram obtidas 1348 respostas válidas e 12 nulas.

A média aritmética de idades da amostra foi calculada em 21,7 anos.

Dos 1348 respondentes, 834 (62,4% do total) residem em zona urbana e 514 (37,6% do total) em zona rural/suburbana.

204 indivíduos (15,00% do total) responderam 'sim' à pergunta 4, pelo que foram incluídos no grupo "com RA diagnosticada" (fig. 1). Os restantes 1144 (84,12% do total) não tinham à partida RA diagnosticada.





## QUESTIONÁRIO SOBRE RINITE ALÉRGICA

1. Idade \_\_\_\_\_

2. Reside em zona  urbana  rural  sub-urbana

3 Profissão \_\_\_\_\_

4. Tem ou já teve rinite alérgica ?  sim  não

5. Sem estar constipado tem ou já teve comichão

no nariz  espirros frequentes

nos olhos  corrimento no nariz

na garganta  nariz entupido ou tapada

nariz a pingar

6. Em que altura do ano aparecem ou se agravam os sintomas?

Primavera  Outono

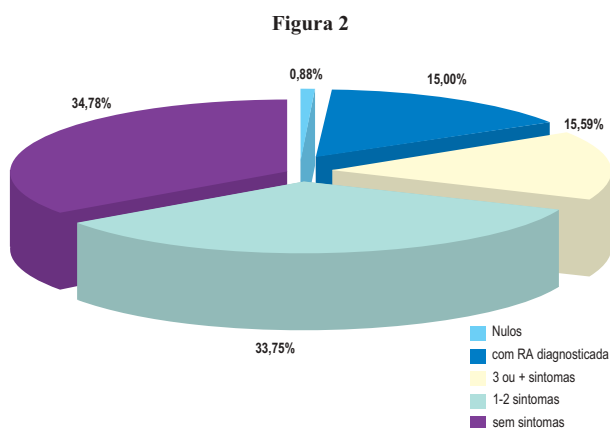
Verão  Inverno

7. Faz ou já fez tratamento ?  sim  não

Se sim, qual ? \_\_\_\_\_

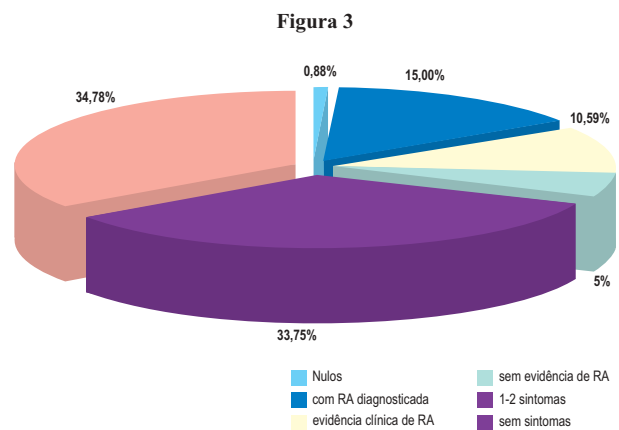
8. Faz ou já fez "vacinas" ?  sim  não

Destes 1144 sem diagnóstico prévio de RA, 473 (34,78% do total) referiram zero sintomas na pergunta 5, 459 (33,75%) assinalaram um ou dois sintomas, e 212 (15,59% do total) assinalaram três ou mais sintomas sugestivos de RA (fig. 2).



Destes 212, em 144 (10,59%) os sintomas em causa correspondiam à tríade clássica atrás referida, pelo que se considerou existir RA não diagnosticada pelo médico (fig.3) e foi feito o diagnóstico clínico.

Assim, à partida a prevalência de RA previamente diagnosticada pelo médico na amostra era de 15%, (fig.1)

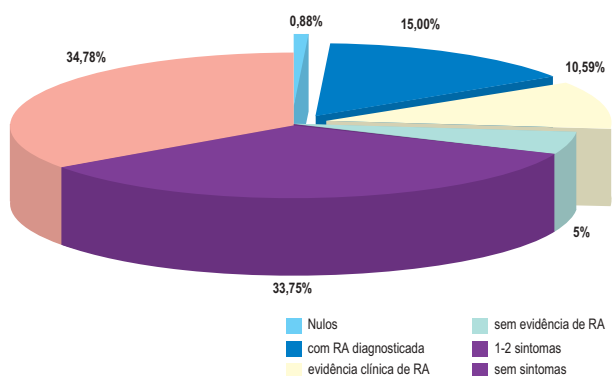


tendo sido feito o diagnóstico clínico em 10,59% (apesar de faltar a confirmação por exame nasal), o que totaliza uma prevalência final cumulativa de 25,59% no total da amostra (fig. 4 e 5), ou seja em 348 indivíduos.

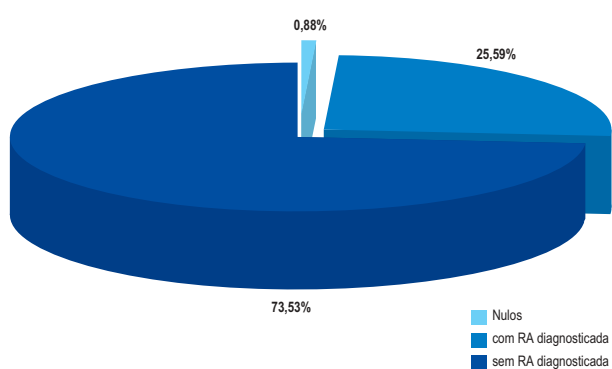
Do total de 348 indivíduos considerados como portadores de RA, 205 referiram aparecimento ou agravamento sazonal, dos quais 21 apenas no Inverno, e 122 perannual (figura 6).

46,6% do total dos indivíduos com RA referiram que fazem ou já fizeram tratamento, sendo a percentagem de indivíduos a fazer tratamento maior no grupo que apresenta mais sintomas (figura 7).

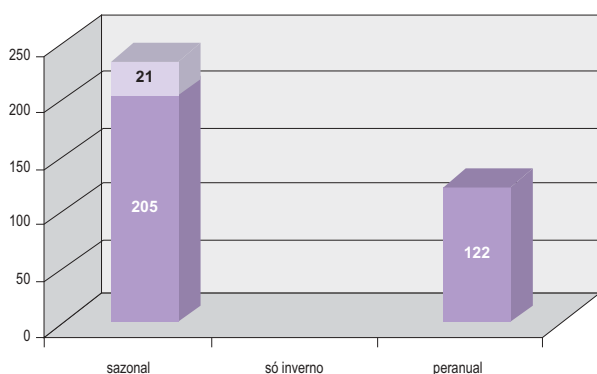
**Figura 4**



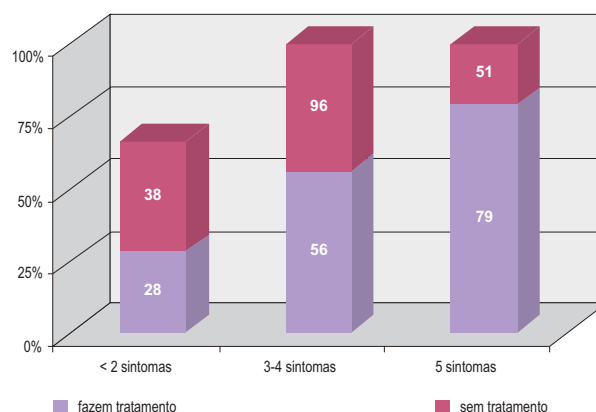
**Figura 5**



**Figura 6**

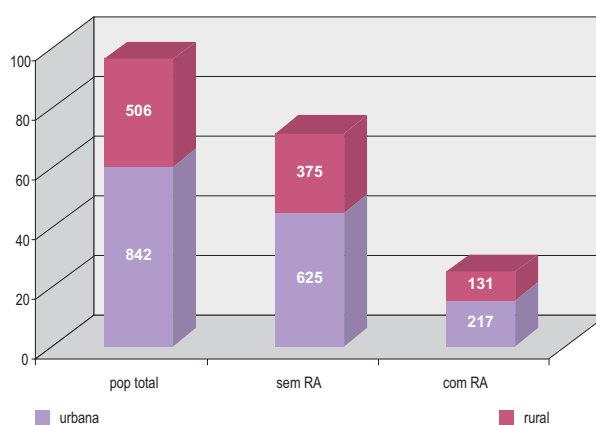


**Figura 7**

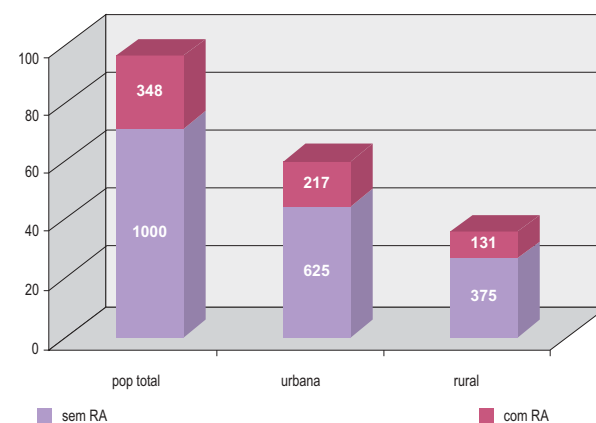


geral. Os valores de prevalência cumulativa obtidos (25,59%) são muito elevados, mesmo comparados com os relativos à Asma, referidos na literatura, mas são sobreponíveis aos de outros estudos efectuados no nosso país em populações jovens.

**Figura 8**



**Figura 9**



Não houve diferenças estatisticamente significativas na prevalência de RA entre a população urbana, suburbana e rural (figura 8). O factor profissão não teve relevância nos resultados.

## DISCUSSÃO

Este trabalho de investigação, realizado numa população portuguesa bem definida, permitiu-nos obter resultados muito semelhantes aos de outros países, embora não se possa fazer extrapolações para a população em

Conclui-se que a prevalência desta afecção está subvalorizada, pois ela é muito mais frequente do que à partida se supôs. A forma mais frequente é a sazonal. Não há diferenças na prevalência entre população urbana, suburbana e rural.

A rinite alérgica é uma doença subestimada por se subvalorizar a sua gravidade e consequências. A intensidade e diversidade dos sintomas são fonte de absentismo laboral e escolar bem como de declínio de produtividade. Apesar se poder assumir grande impacto na sociedade, é de fácil controlo e tratamento. O diagnóstico clínico é fácil e quase sempre é confirmado analiticamente. O tratamento é geralmente eficaz no controlo dos sintomas iniciais da doença. No entanto, continua a ser pouco reconhecida, pouco diagnosticada, e a não ser devidamente tratada, podendo dar origem a várias complicações. Infelizmente, ainda há quem continue a ser incomodado pelo seu nariz..

## BIBLIOGRAFIA

---

1. **Wright AL.** Epidemiologia da Rinite Alérgica diagnosticada pelo médico em idade pediátrica. *Paediatrics (edição portuguesa)*. 1994; 11: 715-722
2. **Green RJ.** Clinical presentation of chronic non-infectious rhinitis in children. *S.Afr. Med. J.* 1997 Aug; 8: 987-991
3. **Scadding G.** Rhinitis: common, debilitating and treatable. *The Practitioner*. 1996; 240: 48-53
4. **Lopes da Mata P.** Redefinindo a Rinite – definição e aspectos epidemiológicos. *Rev. Port. Imunoalergologia*. 1997; 3: 267-270
5. **Durham S.** *Allergy*. 1994; 49 (suppl. 49): 5-34
6. **Rodrigues J.** A Rinite Alérgica na prática clínica. *Rev. Port. Imunoalergologia*. 1994; 4: 229-232
7. **Miyake M.** Rinite Alérgica – tratamento e perspectivas. *Pediatria Moderna*. 1999; 5: 249-256
8. **ISAAC** phase one: Prevalence of asthma and allergies in portuguese teenagers from Coimbra. 1995
9. **Bugalho de Almeida A.** A alergia na prática clínica. 1997; 2: 105-124
10. **Castel-Branco MG et al.** A cross-sectional epidemiological study of the prevalence of rhinitis in Portugal in the year 1998. *Allergy*. 2000; 55 (suppl. 63):39

# Anti-leucotrienos e agonistas- $\beta$ 2 de longa acção na terapêutica da asma da criança

NATÁLIA GONÇALVES FERREIRA\*

Os leucotrienos foram inicialmente descobertos em 1938 e identificados como SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis). Só 40 anos mais tarde, Samuelsson e seus colaboradores, no Instituto Karolinska (Suécia), identificaram e caracterizaram a SRS-A como leucotrienos e demonstraram a sua importância na inflamação alérgica e o seu papel relevante como mediadores da asma brônquica.<sup>1</sup>

Os leucotrienos são sintetizados a partir do ácido araquidónico resultante da activação dos fosfolípidos de membrana por acção da fosfolipase  $A_2$ . O ácido araquidónico, pela via da 5-lipoxigenase, é transformado em leucotrienos. A 5-lipoxigenase só metaboliza o ácido araquidónico depois de se ligar a uma proteína da membrana designada por FLAP (5-lipoxigenase-activating protein). O ácido araquidónico é transformado em  $LTA_4$ , composto instável que, por sua vez, é metabolizado em  $LTB_4$  ou em  $LTC_4$ , e este em  $LTD_4$  e  $LTE_4$ . O  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  e  $LTE_4$  são designados por cisteinil-leucotrienos e actuam sobre os receptores Cys- $LT_1$  e Cys- $LT_2$ . Os receptores Cys- $LT_1$  localizam-se no músculo liso brônquico, nas glândulas mucosas, nas células inflamatórias e noutros pontos das vias aéreas. Os Cys- $LT_2$  localizam-se nas vias pulmonares e a sua acção não é ainda perfeitamente conhecida. Sabe-se que aumenta a permeabilidade vascular nos animais de experiência. Os cisteinil-leucotrienos têm acções biológicas muito potentes que resultam da estimulação dos referidos receptores nas vias aéreas e células inflamatórias.<sup>2</sup>

A histamina, mediador pré-formado que existe nos grânulos do citoplasma dos mastócitos e basófilos, liberta-se poucos minutos após a reacção alérgica e vai levar à formação dos leucotrienos, activando a fosfolipase  $A_2$  que, por sua vez, liberta o ácido araquidónico dos fosfolípidos da membrana dos mastócitos. Através da 5-lipoxigenase e da FLAP, o ácido araquidónico vai dar origem aos leucotrienos, como já descrevemos anteriormente, sendo os cisteinil-leucotrienos importantes mediadores bioquímicos pró-inflamatórios na asma brônquica e capazes de induzir:

1. Broncoconstrição muito potente por contracção do músculo liso brônquico, quer no indivíduo normal quer no asmático. O  $LTD_4$  é 10 vezes mais potente do que a histamina;
2. Aumento da reactividade brônquica;
3. Aumento da permeabilidade vascular, levando ao edema e espessamento da mucosa e facilitando a acção de outros mediadores no local da inflamação;
4. Aumento da secreção de muco quer por estimulação das células produtoras de muco quer por estimulação nervosa.

São também responsáveis pelo recrutamento de células inflamatórias, nomeadamente para os eosinófilos.

Após exacerbação aguda da asma na criança, há aumento dos níveis de leucotrienos que podem persistir por períodos superiores a um mês.

Actualmente, existem vários grupos de fármacos antileucotrienos. No 1º grupo, incluem-se os fármacos que inibem a 5-lipoxigenase, de que é exemplo o ZILEUTON®. No 2º grupo, incluem-se fármacos ainda em investigação que inibem a acção da FLAP, interferindo na síntese dos leucotrienos. No 3º grupo, incluem-se fármacos antagonistas dos receptores dos leucotrienos. A este grupo pertence o zafirlucaste (ACCOLATE®), o pranlucaste (o antileucotrieno mais usado no Japão) e o montelucaste (SINGULAIR®).

Faremos referência ao montelucaste (SINGULAIR®), único utilizado em idade pediátrica e do qual temos alguma experiência. Os estudos realizados mostram a sua eficácia no controlo da asma, a sua segurança e comodidade.

Os antileucotrienos inibem a broncoconstrição induzida pelo  $LTD_4$ , pelo frio e pelo exercício, e reduzem a resposta imediata e tardia da asma. Têm também eficácia comprovada na asma provocada pela ingestão de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteróides.

O montelucaste tem comprovada eficácia clínica, permitindo uma redução quer do uso dos corticosteróides inalados quer do consumo de agonistas  $\beta$ 2, não sendo, no entanto, um substituto destes fármacos.

\* Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Unidade de Alergologia Pediátrica do Hospital de Sta. Maria



Quando aparece um novo medicamento, a nossa preocupação é saber se é eficaz e seguro. A eficácia e segurança do montelukaste foram estudadas num grupo de 336 crianças asmáticas de idades compreendidas entre os 6 e os 14 anos, num estudo duplo cego, controlado com placebo (201 crianças receberam 5 mg de montelukaste e 135 receberam placebo). As crianças que entraram no ensaio tinham asma brônquica mal controlada, com valores de FEV<sub>1</sub> de 72% em relação aos valores de referência, e com necessidade diária de 3,4 bombadas de salbutamol; 35% das crianças faziam corticoides inalados que mantiveram durante o estudo.<sup>3</sup> No grupo a quem foi administrado o montelukaste, houve uma melhoria significativa no FEV<sub>1</sub> de 8,23% quando comparado com o grupo de placebo, mantendo-se esta melhoria durante as 8 semanas do estudo. Houve também significativa diminuição no uso de β<sub>2</sub>-agonistas para alívio dos sintomas, assim como na percentagem de dias e de doentes com exacerbação da asma.<sup>4</sup>

No que diz respeito aos efeitos adversos no grupo pediátrico, a única diferença entre o montelukaste e o placebo foi uma maior frequência de rinite alérgica no grupo do placebo (possivelmente reflectindo o efeito positivo do montelukaste na rinite alérgica). Não houve alterações significativas entre o montelukaste e o placebo na prevalência de anomalias nos testes da função hepática. As crianças com fenilcetonúria não deverão tomar os comprimidos mastigáveis de 5mg de montelukaste, porque esta dose contém fenilalanina.<sup>5</sup>

Tolerância e eficácia clínica foram posteriormente confirmadas num ensaio clínico com 689 doentes, com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos (461 foram tratados com montelukaste e 228 foram tratados com placebo). Neste grupo etário, foi administrada uma dose de 4mg de montelukaste em comprimido mastigável e a concentração no plasma foi semelhante à obtida com 10mg administrados em adultos e à de 5mg no grupo etário dos 6-8 anos. Este foi também um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado com placebo, avaliando-se a eficácia clínica e a tolerância oral do montelukaste (1 comprimido mastigável de 4mg, uma vez por dia, ao deitar) num grupo de 689 crianças com idades compreendidas entre os 2-5 anos, sofrendo todos de asma brônquica. Este estudo teve a duração de 12 semanas. Foram critérios de inclusão:

- 3 episódios típicos de asma (pelo menos) no ano anterior
- uso de β<sub>2</sub> agonistas num número de dias pré-estabelecido no período de run-in
- score de sintomas ≥ 1 num número pré-estabelecido de dias durante o período de run-in.

Os doentes que fizeram montelukaste apresentaram, quando comparado com o placebo, uma melhoria significativa do score de sintomas diários e uma redução também significativa dos sintomas de asma nocturna.

Durante as 12 semanas do ensaio, 19% dos doentes que fizeram montelukaste necessitaram de corticóides sistémicos para controlarem as agudizações da sua asma, enquanto no grupo do placebo, 28% necessitou de corticóides sistémicos para controlo das agudizações. Também a percentagem de dias com β<sub>2</sub> agonistas foi significativamente reduzida no grupo tratado com montelukaste (p=0,001 vs. placebo), reflectindo assim o controlo clínico da asma com o montelukaste. Também o início da acção com o montelukaste foi rápido, com melhoria significativa logo após as primeiras horas. O montelukaste reduziu em 18% o valor basal de eosinófilos, e no grupo do placebo houve apenas uma redução de 8,6%. Foi bem tolerado, não havendo efeitos secundários graves atribuídos ao medicamento.

Resumindo, os resultados deste ensaio clínico duplo cego, com duração de 12 semanas, em crianças dos 2 aos 5 anos, revelou:

- ser bem tolerado
- melhoria clínica importante nos parâmetros de controlo da asma
- diminuir o score de sintomas diurnos e nocturnos
- reduzir a necessidade de corticóides orais
- aumentar o número de dias sem asma
- reduzir os eosinófilos no sangue periférico

Após completarem as 12 semanas do estudo duplo cego, 518 doentes entraram num período opcional a longo termo, de 12 meses, onde o montelukaste mostrou ser bem tolerado, não havendo efeitos adversos.

Um centro de investigação na Dinamarca estudou a protecção que o montelukaste providenciava num grupo de 13 crianças, de idades compreendidas entre os 3 e os 5 anos, após exposição ao frio, num estudo "crossover" randomizado, controlado com placebo.<sup>6</sup> Após exposição ao frio, a resistência das vias aéreas aumentou para 17% no grupo com montelukaste versus 46% no grupo com placebo, resultado este estatisticamente significativo (p<0,01), concluindo os autores que este estudo sugere uma protecção clinicamente importante na hiper-reatividade brônquica com o montelukaste em crianças de idade pré-escolar. Os trabalhos publicados sobre montelukaste na asma infantil são ainda em pequeno número, mas permitem-nos concluir que controla os sintomas da asma, diminuindo os scores de sintomas diários, com menor recurso aos β<sub>2</sub> agonistas, menos alterações do sono, aumentando o montelukaste a qualidade de vida do doente asmático. Melhoram também a função respiratória com aumento do FEV<sub>1</sub> e do PEF a.m. e p.m. e reduzem o n.º de eosinófilos nas vias aéreas e no sangue periférico.

Reconhecida a sua eficácia e segurança, surgem outras questões:

- Quando se deve iniciar o montelucaste?
- Sempre associado aos glucocorticóides ou isoladamente?
- Quando se deve suspender?
- Poderá ser usado com segurança na terapêutica a longo prazo?

Não temos ainda resposta para todas estas questões. No entanto, há que imperar o bom senso e alguma prudência. Deve ser iniciado sempre que tenhamos indicação para isso. Não há ainda regras estabelecidas; mostro aqui aquilo que costumo fazer nas crianças em que predomina "asma de esforço", sobretudo na asma frequente (>1 crise/mês), associando-o aos corticóides inalados em baixas doses, ou isolados se a resposta clínica for satisfatória.

O montelucaste, (SINGULAIR®) tem ajudado a baixar a dose de corticóides tópicos em crianças com asma persistente (> 1 crise/semana).

Embora a maioria dos doentes responda aos corticóides inalados, um número já considerável de doentes asmáticos tem asma não controlada com doses elevadas de corticóides tópicos. Sabe-se actualmente existirem doentes corticoidesistentes por possuírem um baixo número de receptores para os corticosteróides ou uma redução anormal destes receptores.<sup>7</sup> Estes doentes necessitam de fármacos alternativos. É aceite por muitos autores a junção de um 2º fármaco em vez de aumentar a dose de corticosteróides nos doentes que não respondem adequadamente com as doses convencionais de corticóides tópicos.

Este conceito está a ganhar aceitação crescente com os broncodilatadores  $\beta_2$  de longa acção, e com os antagonistas dos receptores dos leucotrienos. Os corticóides tópicos dados de forma contínua na asma frequente (>1 crise/mês) e em doses mais elevadas na asma persistente (>1 crise/semana) podem levar a uma desaceleração do crescimento, dependente da susceptibilidade individual das crianças aos corticosteróides.

Foram publicados no New England Journal of Medicine de Outubro de 2000 os resultados do C.A.M.P. (The Childhood Asthma Management Programme Research Group) sobre os efeitos do budesonide ou do nedocromil, a longo termo, em crianças com asma.<sup>8</sup> Foram randomizadas 1 041 crianças dos 5-12 anos de idade com asma leve a moderada, das quais 311 receberam 200 $\mu$ g de budesonide, 312 receberam 8mg de nedocromil e 418 receberam placebo 2 x por dia. Este tratamento foi efectuado durante 6 anos. Os resultados foram surpreendentes. Nem o budesonide nem o nedocromil foram melhores do que o placebo, em termos de função pulmonar, embora o budesonide tenha melhorado a hiperreactividade e levasse a um melhor controlo da asma do que o placebo ou o nedocromil.

Os efeitos secundários do budesonide foram limitados a uma redução transitória na velocidade de crescimento. No final do 1º ano, a média de crescimento no grupo que

fez budesonide era menos 1,1 cm quando comparado com o placebo. No final do tratamento, a velocidade de crescimento foi idêntica em todos os grupos. Apesar deste trabalho mostrar que os atrasos de crescimento são recuperáveis, é difícil convencer os pais das crianças com "plateaux" de crescimento importantes a manterem a terapêutica, visto que vão crescer nos anos seguintes. A minha posição nestes casos é reduzir a dose de corticóide, juntando-lhe o montelucaste.

Os antagonistas dos leucotrienos podem ser muito úteis. No nosso país, o único comercializado para crianças é o montelucaste (SINGULAIR®). Tem a vantagem de ser administrado em comprimido mastigável, dose única ao deitar. Dos 6-15 anos, a dose preconizada é de 5mg (SINGULAIR® Júnior) e acima dos 15 anos a dose é de 10mg, idêntica à do adulto. Nos Estados Unidos, já está comercializada a dose de 4 mg para crianças dos 2 aos 6 anos.

Os antagonistas dos leucotrienos caracterizam-se pela rapidez do início da acção (1-2 horas após administração oral) e os efeitos benéficos surgem logo no 1º dia de administração, mantendo-se ao longo do tratamento. Não há agravamento da asma quando se suspende o montelucaste. Os antagonistas inibem a broncoconstrição reduzida pelo LTD<sub>4</sub>, pelo frio e pelo exercício, e reduzem a resposta imediata a tardia da asma. São também eficazes na asma provocada pela ingestão de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não-esteróides.

Estes fármacos têm comprovada eficácia clínica, permitindo uma redução, quer do uso dos corticosteróides inalados quer do consumo de  $\beta_2$  agonistas.

De forma sucinta, apresento 2 casos que comprovam os conceitos apresentados:

➤ 1º Caso

João, M. M., 15 anos de idade. Asma atópica e rinite alérgica desde os 2 anos.

Alérgico aos ácaros (D.Pt +++). IgE 470. RAST para D.Pt classe 4. Asma persistente e grave, com vários internamentos até aos 5 anos de idade. Aos 5 anos, inicia terapêutica com cromoglicato dissódico 20 mg 3x por dia; budesonide 200 $\mu$ g 2x por dia; aminofilina retard ao jantar; corticoterapia sistémica frequente 2-3 dias /mês; cetirizina 5mg 2x por dia. Em 1997, junta salmeterol 50 $\mu$ g 2x por dia, mantendo pieira noturna e PEF a 50%. Em Setembro de 1998, junta montelucaste 10mg 1x por dia. Em Junho de 1999 (15 anos) mantém montelucaste 10 mg 1x por dia e Budesonide 200 $\mu$ g pela manhã. Asma clinicamente controlada. PEF >80%. Suspendeu cetirizina. Rinite controlada.

➤ 2º Caso

Vasco, M.B., 9 anos de idade. Asma e rinite desde os 2 anos. Testes em prick. D. Far ++; D. Pter ++; gramíneas ++; gato ++; histamina ++. Em Outubro de 1995 (4 anos), medicado com beclometasona

200µg/dia; budesonide nasal 100µg/dia. Melhoria clínica. De 1996 a 1997 cresceu 2 cm (6 anos). Cortisol plasmático e urinário normais. Idade óssea - atraso de 6 meses em relação à idade real. Reduz beclometasona para 100µg/dia; inicia montelucaste em Outubro de 1997. Em 1998, cresceu 5 cm e em 1999, 9 cm. EFR normal para o grupo etário.

A escolha correcta do fármaco de adição pode variar individualmente, sendo o grupo etário um factor importante a ter em linha de conta. Segundo Neil Barnes, avanços recentes na tecnologia molecular sugerem que as futuras decisões relativas ao tratamento não podem deixar de passar pelo reconhecimento da grande diversidade genética dos doentes asmáticos.<sup>10</sup> Foi já descrito o polimorfismo da 5-lipoxigenase e dos genes do leucotrieno C<sub>4</sub> que podem ser responsáveis por algumas das diferenças de resposta aos fármacos antagonistas dos leucotrienos.

Sendo a asma brônquica uma doença complexa, resultante da interacção de factores ambientais e genéticos, o futuro deve passar pelos avanços na identificação dos factores genéticos que possibilita a compreensão dos mecanismos fundamentais das doenças alérgicas em geral e da asma em particular. Quanto ao montelucaste, são necessários mais estudos, sobretudo a longo prazo (3-5 anos) para melhor compreendermos o papel deste fármaco inovador no tratamento da asma da criança.

Vários países têm publicado normas para o tratamento da asma da criança. Embora tenham algumas diferenças entre si, todas preconizam que o tratamento deve ser geralmente dirigido contra a inflamação das vias aéreas, tentando prevenir sequelas a longo termo. Estas medidas reflectem-se na ênfase dada ao uso precoce de corticóides inalados como terapêutica anti-inflamatória eficaz e segura.

Surgiram os β<sub>2</sub> agonistas de longa acção, e nas normas terapêuticas internacionais sugere-se que se juntem aos corticóides tópicos inalados em doentes com asma persistente, cujos sintomas não estão controlados com as doses moderadas de corticóides inalados. Na opinião de Bisgaard, da qual partilhamos inteiramente e seguimos na nossa consulta de Alergologia Pediátrica, se uma criança está bem controlada com 400µg/dia, ou menos, de budesonide inalado (ou dose equivalente de outros corticóides, nomeadamente fluticasona), não juntamos qualquer terapêutica adicional, e os β<sub>2</sub> são utilizados apenas quando necessários, isto é, quando a criança está sintomática. Contudo, se a criança tem necessidade de os fazer com alguma frequência, apesar da terapêutica com corticóides inalados, ou se a função pulmonar nos mostra agravamento, é necessário modificar a terapêutica. Justifica-se então o uso de β<sub>2</sub> agonistas de longa acção ou de antileucotrienos para resolução do problema.

Bisgaard publicou recentemente a sua posição no que respeita ao tratamento com β<sub>2</sub> agonistas de longa acção na asma da criança, com base na revisão de trabalhos

critériosamente seleccionados sobre este assunto.<sup>11</sup> As conclusões a que chegou foram as seguintes:

- os β<sub>2</sub> agonistas de longa acção têm efeito broncodilatador e broncoprotector quando usados pontualmente na resolução de episódios sintomáticos que a criança possa apresentar;
- formoterol e salmeterol diferem no seu início de acção, sendo o formoterol mais rápido e comparável à acção do salbutamol (início de acção 3' após a inalação e com máximo efeito broncodilatador 30' a 1h após inalação do formoterol). Nos vários trabalhos consultados, ficou provado que estes medicamentos não têm acção anti-inflamatória.

Estudos clínicos recentes demonstraram que o salmeterol não tem qualquer efeito na inflamação eosinofílica das vias aéreas, avaliado pela eosinofilia na expectoração ou no lavado bronco-alveolar, nem afecta o óxido nítrico, alegado marcador da inflamação no ar expirado. Pelo contrário, os efeitos broncodilatadores e de alívio sintomático do salmeterol podem mascarar um aumento da inflamação subjacente e adiar o reconhecimento de um agravamento da asma.

A terapêutica regular com estes fármacos vai assim desenvolver uma tolerância com redução da broncodilatação e da broncoprotecção. Muitos argumentos são a favor da utilização dos β<sub>2</sub> agonistas de longa acção apenas quando necessário, isto é, como broncodilatadores de recurso para resolução das crises de asma na criança.

As conclusões de Bisgaard, figura de prestígio internacional, são importantes e deixam-nos particularmente satisfeitos, porque essa foi a nossa posição desde o início do aparecimento dos β<sub>2</sub> agonistas de longa acção. Uma criança sintomática, com pieira de fundo, necessita sem dúvida de um broncodilatador para que o corticóide possa chegar ao brônquio obstruído e actuar de forma eficaz. Utilizamo-los também em crianças que apresentam alterações da função respiratória com nítida melhoria, após utilização de um broncodilatador. Consoante a gravidade dos casos, utilizamo-los entre 15 dias a 2 meses, sempre acompanhados de corticóides tópicos. Se a criança apresenta asma de esforço, juntamos o montelucaste que, muitas vezes, nos resolve o problema e até nos pode ajudar a reduzir a dose dos corticóides inalados.

Os β<sub>2</sub> agonistas de longa acção são importantes nas crises leves e moderadas, pois uma dose feita pela manhã, devido à sua acção prolongada, pode ajudar a controlar a sintomatologia durante o dia, período em que as crianças estão na escola, longe dos pais. Embora tenhamos menos experiência com o formoterol, afigura-se-nos como o fármaco de eleição para estas agudizações transitórias.

Como terapêutica preventiva, usamos o montelucaste nos casos em que é suficiente ou associamo-lo aos corticóides inalados quando estes não controlam a asma da criança nas doses estabelecidas.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. **Marques-Gomes, M.J.** Antileucotrienos. As Grandes Esperanças. *Rev. Port. Pneumol.*, 1999; 3: 320-39
2. **Garcia-Marcos, L., Schuster, A.** New Perspectives for Asthma Treatment: Anti-leukotriene Drugs. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1999; 10: 77-88
3. **Knorr, B., Noonan, G., Nguyen, H. et al.** Evaluation of the Safety Profile of Montelukast (MK-0476) in Pediatric Patients Aged 2 to 5 Years. *J. Allergy Clin. Immunol.*, Jan. 2000; 105 (1 PT 2): S24
4. **Becker, A.** Clinical Evidence with Montelukast in the Management of Chronic Childhood Asthma. *Drugs* 2000; 59 suppl. 1: 29-34
5. **Price, D.** Tolerability of Montelukast. *Drugs* 2000; 59 suppl. 1: 35-42
6. **Bisgaard, H., Nielsen, K.G.** Bronchoprotection with a Leukotriene Receptor Antagonist in Asthmatic Pre-school Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 162: 187-190
7. **Leung, D.Y.M., Szeffler, S.** New Insights into Steroid Resistant Asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1998; 9: 3-12
8. **The Childhood Asthma Management Program Research Group.** Long-Term Effects of Budesonide or Nedocromil in Children with Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1054-63
9. **Ferreira, N.G.** Asma Brônquica na Criança. Passado, Presente e Futuro. *Cad. Im. Alerg. Ped.* 2000; 1/2: 26-30
10. **Holloway, J.W., Beghé, B., Holgate, S.T.** The Genetic Basis of Atopic Asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 1998; 29: 1023-32
11. **Bisgaard, H.** Long-Acting  $\beta_2$  Agonists in Management of Childhood Asthma: A Critical Review of the Literature. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29: 221-34



# Fotoprotecção

ANA MORÊTE\*, J.C. CIDRAIS RODRIGUES\*\*, J. FIGUEIREDO PINTO\*

## RESUMO

As radiações ultra violetas (UV), são as principais responsáveis pela maioria das lesões cutâneas devido à excessiva exposição à radiação solar. As manifestações da exposição aguda incluem eritema e queimadura solar. A exposição crónica é considerada um dos agentes mais importantes para o desenvolvimento de doenças cutâneas malignas.

A fotoprotecção consiste na redução da exposição à radiação UV. São revistos os métodos de protecção - evitar as horas de máxima irradiação solar, diminuir o tempo e a superfície exposta e aplicar protectores solares. São revistos os protectores solares e os novos compostos que também oferecem fotoprotecção.

A protecção contra os UV deverá ser iniciada o mais precocemente possível, cabendo aos profissionais de saúde informar a população dos efeitos nocivos da exposição solar e promover medidas preventivas.

Palavras Chave: fotoprotecção, raios ultra violeta, protectores solares

## SUMMARY

### PHOTOPROTECTION

*Ultraviolet rays (UV) cause numerous alterations in skin, due to excessive exposure to solar radiation. Clinical manifestations of acute exposure include sunburn and tanning. Chronic exposure is considered one of the most important agents in development of cutaneous malignancies.*

*Photoprotection is the reduction of exposure to UV radiation. Methods of protection are reviewed: wearing protective clothing, avoiding sun exposure during mid-day hours and using sunscreens. Sunscreens, including newer compounds that may also offer photoprotection are reviewed.*

*Protection against UV rays must be started early in infancy. Health authorities must inform general population of the sun effects and the appropriate preventive measures.*

**Key-words:** Photoprotection, ultraviolet rays, sunscreens.

\* Unidade de Imunoalergologia. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

\*\* Unidade de Imunoalergologia Pediátrica. Hospital Pedro Hispano

## RADIAÇÃO SOLAR

O sol emite radiações electromagnéticas contínuas, de amplo espectro, das quais apenas uma parte atinge a terra. (Quadro 1)

Quadro 1

ESPECTRO DA RADIAÇÃO SOLAR	
RAIOS	COMP. DE ONDA (nm)
UV	290-400
Luz visível	400-800
Raios IV	800-2500

Quadro 2

RAIOS ULTRAVIOLETA		
RAIOS	COMP. DE ONDA (nm)	DESIGNAÇÃO
UV-C	200-290	"zona germicida"
UV-B	290-320	"zona de eritema"
UV-A	320-400	
UV-A onda curta	320-340	"luz agressiva"
UV-A onda longa	340-400	"luz negra"

Metade das radiações que atingem a superfície terrestre correspondem a raios infravermelhos, responsáveis pela sensação de calor aquando da exposição solar e 40% correspondem à luz visível que é relativamente inócua. São as radiações ultravioleta B e as ultravioleta A (Quadro 2) de onda curta as principais responsáveis pela maioria das lesões cutâneas. As ondas de comprimento inferior a 290 nm são absorvidas pela camada de ozono e as inferiores a 220 nm pelo oxigénio, azoto e outros gases atmosféricos, motivo pelo qual não alcançam a terra. O espectro da radiação que atinge a terra divide-se em raios ultravioleta (UV), luz visível e raios infravermelhos (IV); o espectro UV subdivide-se em raios UV-A, UV-B e UV-C.

A radiação solar é constituída por 2% de UV-B, 8% de UV-A, 40% de luz visível e 50% de IV.<sup>1</sup>

## PROTECÇÃO NATURAL CONTRA AS RADIAÇÕES UV

A protecção natural de cada indivíduo contra a energia solar é devida :

- ao processo de queratinização que condiciona a espessura e a coesão da camada córnea
- à pigmentação melânica constitucional promovida exclusivamente pela eumelanina que dispersa, absorve e transforma a energia fotónica em calor ou vibração e é também um captador de radicais livres
- à acumulação cutânea e subcutânea de carotenos, pelo ácido urocânico – substância libertada no suor, sintetizada a partir da histidina e com capacidade para absorver a radiação actínica
- ao sistema anti-oxidante cutâneo (superóxido dismutase, catalase, peroxidase e redutase da glutatona)
- e aos sofisticados mecanismos de reparação e replicação do ADN.<sup>2</sup>

## EFEITOS ADVERSOS DA EXPOSIÇÃO SOLAR

Os efeitos adversos da exposição solar são numerosos, traduzindo-se por lesões agudas e crónicas da pele. As manifestações da exposição aguda incluem eritema, aumento da pigmentação e imunossupressão local e sistémica. A exposição crónica por sua vez, provoca envelhecimento, alterações da pigmentação e pode provocar o desenvolvimento de doenças cutâneas pré malignas e malignas, incluindo carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanoma maligno.<sup>3</sup>

A penetração transcutânea dos UV é tanto maior quanto maior for o seu comprimento de onda. Por exemplo, num indivíduo de raça branca 10% das radiações UV-B e 30 a 50% das radiações UV-A atingem a pele. Os UV-B ao penetrarem a derme superficial são os principais responsáveis pela queimadura solar e são cada vez mais responsabilizados na etiopatogenia dos tumores cutâneos. Os UV-A, que se pensava não terem qualquer papel relevante na génese tumoral, surgem hoje com uma importância cada vez maior na indução das mais graves neoplasias cutâneas, nomeadamente o melanoma;<sup>3</sup> os UV-A ao penetrarem mais profundamente a derme são os principais responsáveis pelo envelhecimento cutâneo. No entanto é importante realçar que para a maior parte dos efeitos induzidos pelos UV um espectro de acção preciso, continua desconhecido.<sup>4</sup>

## ERITEMA E QUEIMADURA SOLAR

O eritema solar é provocado por uma vasodilatação e aumento do volume sanguíneo na derme após exposição à radiação solar, sendo reconhecido visualmente como um vermelhidão da pele. A queimadura solar surge quando

a reacção de eritema é muito intensa, acompanhada de calor, dor e edema.

Define-se como dose eritematosa mínima (DEM) a quantidade mínima de energia solar necessária para causar uma reacção de eritema, uniforme e delimitada, 24 horas após a exposição solar; expressa-se em mJules/cm<sup>2</sup>. A DEM varia em função da espessura e tipo de pele, da pigmentação melânica constitucional, da intensidade, tipo de radiação (UV-A ou UV-B) e de factores ambientais (vento, humidade, hora do dia).<sup>5</sup>

Na raça branca o seu valor varia de 20 a 70 mJules/cm<sup>2</sup>. Assim para a maioria, uma radiação de 4 DEM produzirá queimadura solar e uma de 8 DEM uma lesão papulo-bolhosa. A sensibilidade ao Sol e a tendência para sofrer queimaduras ou bronzear-se varia de um indivíduo para o outro, e o tipo de pele pode ser objecto de classificação<sup>6</sup> (Quadro 3).

Quadro 3 - Tipo de pele e fotossensibilidade

Tipo	Queimadura Solar	Bronzeado	Cor da pele	Cor do cabelo	Sardas
I	Sempre	Nunca	Muito pálida	Branco	Sempre
II	Sempre	Mínimo	Pálida	Louro	Frequentes
III	Moderada	Gradual	Clara	Cast. claro	Raras
IV	Mínima	Bom	Morena	Castanho	Nenhumas
V	Rara	Profundo	Morena	Cast. escuro	Nenhumas
VI	Nunca	Negro	Negra	Negro	Nenhumas

Tanto os raios UV-A como os raios UV-B produzem eritema cutâneo e melaninogénese, no entanto para produzir o mesmo efeito de bronzeado a radiação UV-B é 800 a 1000 vezes mais eficaz.<sup>7</sup> A relativa maior quantidade de UV-A que alcança a superfície terrestre (10 a 100 vezes superior aos UV-B) explica como os UV-A contribuem numa proporção de aproximadamente 15% na produção de eritema.

## ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

Sabe-se hoje que grande parte das transformações cutâneas outrora atribuídas ao processo de envelhecimento cronológico, se devem na realidade à exposição solar crónica.<sup>8</sup> Estas alterações incluem a acumulação de material na derme com características de coloração iguais à elastina - elastose solar. A elastose solar é composta por constituintes normais das fibras elásticas (elastina, fibrilina, versican e glicosaminoglicanos) que surgem reagrupados ao acaso diferindo significativamente da normal arquitectura das fibras elásticas surgindo assim as rugas, o engrossamento e secura cutânea, o apergaminhamento e a flacidez.<sup>9</sup>

## FOTOCARCINOGENESE

O efeito cumulativo das radiações UV leva a alterações da estrutura do ADN e erros na reparação daquelas alterações, constituindo a acção iniciadora dos tumores: fotocarcinogénese. Experiências efectuadas com animais atribuem à radiação a acção promotora das neoplasias, permitindo que clones de células tumorais ultrapassem a vigilância imunológica. Não só a imunossupressão das células de Langerhans com a consequente redução da imunovigilância, como efeitos sistémicos sobre o sistema imunitário, nomeadamente a produção de linfócitos T supressores com acção específica, podem contribuir para esse fenómeno.<sup>10</sup>

O cancro cutâneo não melanoma, sobretudo o carcinoma espinocelular relaciona-se directamente com a acumulação da exposição solar. Uma diminuição de 1% na espessura da camada do ozono levará a um aumento de 2% das radiações UV que atingem a superfície terrestre, o que condicionará um aumento anual de 1-3% deste tipo de tumor. Investigações recentes relacionam também o aparecimento de melanoma (cujas incidências na população branca dos países industrializados aumenta dramaticamente 5 a 7 % ano) com exposições curtas mas intensas, sobretudo antes dos 20 anos de idade.<sup>11</sup>

## FOTOPROTECÇÃO

A fotoprotecção consiste na redução da exposição a radiação ultravioleta, quer seja de fonte solar quer seja de fonte artificial. É óbvio que a redução da exposição à luz solar diminui os efeitos nocivos provocados por esta. Na prática consiste em evitar as horas de máxima irradiação solar, diminuir o tempo e a superfície exposta e aplicar protectores solares.<sup>3</sup>

## EXPOSIÇÃO SOLAR

O método mais simples de fotoprotecção é evitar a exposição solar. Entre as 10 e as 16 horas chega à terra a maior quantidade de radiação UV. Uma regra prática é aconselhar que o indivíduo não se exponha ao sol quando a sombra que ele projecta é menor que o seu tamanho. É aconselhável diminuir a superfície cutânea exposta. Não deve ser esquecido que as peças de roupa molhadas perdem praticamente o seu poder filtrante. Devido à dispersão atmosférica dos raios UV cerca de metade da radiação total UV vem do céu e não directamente do sol (o que somado à reflexão dos UV pela areia nos leva a compreender como um guarda-sol na praia, reduz só a metade a radiação solar); um dia nebulado diminui a radiação UV somente entre 20 a 40%; a 2 metros de profundidade na água do mar recebe-se 75% da radiação solar; a radiação solar recebida por reflexão não pode ser esquecida, sendo variável consoante o ambiente: assim a neve reflecte 50-80%, a areia 15-25%, a água do mar em movimento 20%, a água do mar parada 10%, a erva 0.5%.

## PROTECTORES SOLARES

Os protectores solares são preparações tópicas indicadas para prevenir o dano actínico. Inicialmente foram desenvolvidos para evitar a queimadura solar.<sup>12</sup> Os ingredientes activos dos protectores solares são compostos que diminuem a quantidade de radiação UV que penetra a pele.

Durante muitos anos os compostos activos foram classificados em 2 categorias – físicos e químicos. No entanto é óbvio que os chamados compostos físicos (i.e. dióxido de titânio e óxido de zinco) são moléculas químicas; por essa razão mais recentemente o termo protector solar inorgânico foi usado para substituir o termo físico e o termo protector solar orgânico para substituir o químico.

Os protectores solares orgânicos são substâncias químicas fotoactivas, capazes de absorver a radiação e a dispersar, enquanto que os protectores solares inorgânicos constituem uma barreira física à penetração de radiação UV. As principais classes de protectores solares, estão a seguir representadas:<sup>13</sup>

PROTECTORES ORGÂNICOS	PROTECTORES INORGÂNICOS
PABA e ésteres de PABA	Óxido de zinco
Salicilatos	Dióxido de titânio
Cinamatos	Silicato de magnésio
Antranilatos	Óxido de magnésio
Benzofenonas	Caolino
Dibenzoilmetanos	
Benzilidenos cânforicos	

Os protectores solares orgânicos são muito eficazes contra os UV-B, o ácido para-aminobenzóico (PABA), ésteres de PABA, salicilatos e cinamatos absorvem radiações dentro deste espectro. No entanto, contra os UV-A de onda curta os compostos orgânicos (antranilatos, benzofenonas, dibenzoilmetanos e derivados cânforicos) apenas apresentam alguma capacidade de protecção e contra os UV-A de onda longa (i.e. acima dos 370 nm) nenhum é eficaz.<sup>2</sup>

Os protectores solares inorgânicos são inespecíficos isto é sem eficácia privilegiada em qualquer comprimento de onda, no entanto desde que sejam formulados com tamanhos adequados de partículas são capazes de inibir de forma eficaz a penetração de toda a radiação actínica.<sup>2</sup>

Os protectores solares orgânicos são cosmeticamente muito agradáveis, enquanto que os inorgânicos são cosmeticamente desagradáveis. Para aumentar a aceitabilidade cosmética, os compostos inorgânicos surgiram recentemente disponíveis em forma microfina, com partículas cujo diâmetro varia entre 20 a 100 nm.<sup>13</sup> Partículas deste tamanho conferem à preparação final um espectro de absorvância muito semelhante ao dos dibenzoilmetanos, isto é, com uma grande eficácia para os UV-B, mas sem

efectiva capacidade de protecção para os UV-A de onda longa.<sup>2</sup>

A maior parte dos produtos disponíveis actualmente na indústria farmacêutica contém combinado um número de diferentes compostos que fornecem um amplo espectro de protecção e previnem a penetração de uma grande percentagem de radiação UV na pele. Existem diferentes formas galénicas comercializadas: emulsões em forma de creme para a cara, barras para o nariz e lábios e gel, leites e soluções oleosas para o resto do corpo.

### **ÍNDICE DE PROTECÇÃO SOLAR**

---

O índice de protecção solar (IPS) é um sistema gradativo que mede a eficácia da protecção contra o eritema, primariamente UV-B induzido (os UV-B são 1000 vezes mais eritemogéneos que os UV-A). O IPS é o cociente entre a quantidade de radiação necessária para produzir uma resposta eritematosa mínima, 24 horas após a exposição, numa área de pele protegida pelo protector solar a testar e a quantidade de radiação requerida para produzir o mesmo grau de eritema na pele sem protecção, realizada a experiência em condições idênticas. Na prática, se um individuo que habitualmente fica com eritema ao expor-se ao Sol usar um protector solar com um IPS de 15 então, teoricamente necessitará de um período 15 vezes superior de exposição solar para ficar com o mesmo grau de eritema.<sup>13</sup> Não há consenso internacional em relação a um procedimento universal para a determinação do IPS, procedimento esse, usando uma fonte de radiação definida, voluntários humanos com tipos de pele definidos e uma quantidade específica de protector solar (geralmente 2mg/cm<sup>2</sup>). A US Food and Drug Administration emitiu o seu último documento sobre protectores solares em Maio de 1999 e especificou as seguintes variáveis: a fonte de UV-B é um simulador solar com emissão contínua de radiação desde os 290 aos 400nm; a quantidade de protector a ser aplicada é de 2mg/cm<sup>2</sup>. O máximo valor de IPS é 30, embora um produto possa ser tabelado como 30+13.

Em relação à protecção frente aos UV-A uma grande variedade de testes tem sido usados para medir a eficácia de um protector. No entanto a baixa capacidade eritemogénica dos UV-A leva a problemas práticos como a duração do tempo de exposição requerido, por esta razão alternativas a "eritema induzido por UV-A" tem sido desenvolvidos. Diferentes protocolos escolheram uma variedade de pontos de referência como eritema, eritema induzido pelos UV-A após administração de um fármaco fotosensibilizante – um psoraleno, o bronzado imediato e o bronzado tardio induzido pelos UV-A. Daqui resulta que a medida da eficácia dum protector solar contra os UVA é menos standardizada do que para os UVB.<sup>14</sup>

Na prática perante um determinado valor de IPS num rótulo de um produto seria conveniente que o fabricante discriminasse: as normas do método utilizado para

determinar o valor (FDA, por exemplo); em lugar de indicar o IPS médio (protege 50% dos voluntários estudados) indicasse o IPS mínimo (protege 95% dos individuos). Se um IPS não tem mais especificações refere-se exclusivamente aos UV-B, se tem a letra A protege também contra os UV-A.

### **SUBSTANTIVIDADE**

---

A composição de um produto é muito importante na determinação da eficácia do protector solar. A substantividade - capacidade do protector permanecer ligado às proteínas do extracto córneo - particulamente durante a exposição à água, é importante. Um protector considera-se "resistente à água" se o seu índice de protecção residual após 2 banhos de 20 minutos separados por exposição ao ar quente durante 15 minutos com secagem do corpo é superior ou igual a 70% do seu índice de protecção inicial.<sup>2</sup>

### **PROTECÇÃO PROPORCIONADA PELOS PROTECTORES SOLARES**

---

A protecção proporcionada pelo protector depende da forma como o produto é aplicado na pele e nas actividades que se seguem à aplicação.

A protecção de um produto anti-solar é altamente influenciada pela espessura aplicada sobre a pele, já que o seu IPS foi obtido aplicando 2mg/cm<sup>2</sup>; a maioria das pessoas não aplica esta quantidade pois tendem a economizar o produto.<sup>15</sup>

É geralmente recomendada a aplicação do protector solar cerca de 20 minutos antes da exposição solar, aparentemente para permitir a absorção através da pele. No entanto, não há evidências que sugiram que os produtos solares não sejam tão protectores se aplicados 5-10 minutos imediatamente antes da exposição solar. Após um banho na água, sudação intensa ou lavagem o protector deve ser novamente aplicado. A frequência óptima para a reaplicação é desconhecida, no entanto para conservar a sua eficácia máxima, o protector solar deve ser aplicado de 2 em 2 horas. Os protectores solares são classificados pela sua capacidade de prevenir eritema, no entanto previnem também o bronzamento e alterações da exposição crónica.<sup>16</sup>

### **EFEITOS LATERAIS**

---

Apesar de avanços contínuos na formulação dos protectores solares, continuam a ocorrer reacções adversas, criando por vezes barreiras à adesão dos doentes.

Apesar de idealmente as preparações bem formuladas não serem irritantes ou fotosensibilizantes, na verdade os doentes podem reagir idiossincraticamente a qualquer dos componentes químicos do fotoprotector. A maioria dos protectores solares são compostos de baixo peso



moléculas, que após a aplicação tópica, podem difundir-se através do estracto córneo causando reacções quer irritativas, quer alérgicas. Além disso enquanto os protectores inorgânicos reflectem ou dispersam a luz solar, os orgânicos absorvem a radiação UV e ficam foto-activados para estados mais reactivos, o que gera potencial para o aparecimento de reacções fototóxicas ou foto-alérgicas.

Em resumo, qualquer protector solar, e especialmente aqueles com múltiplos constituintes podem originar 4 tipos diferentes de reacções adversas cutâneas:

1. Irritação de contacto
2. Reacções fototóxicas de contacto não imunológicas
3. Alergia de contacto
4. Reacções fotoalérgicas de contacto

As reacções irritativas de contacto constituem cerca de 90% dos efeitos laterais dos protectores solares, e metade destas são completamente subjectivas, sem nenhum sinal objectivo de dermatite.<sup>17</sup>

As reacções fototóxicas de contacto ocorrem quando a radiação UV absorvida não é dissipada sob a forma de calor, iniciando uma reacção fotoquímica cutânea, formando-se novos compostos a partir dos constituintes dos protectores solares: os fotoprodutos. Os fotoprodutos podem causar agressão directa levando a uma queimadura solar exagerada ou levando a lesão dos constituintes celulares causando morte celular, vesiculação e necrose epidérmica. Um exemplo comum são os psoralenos (8-metoxipsoraleno e 5-metoxipsoraleno) que induzem uma queimadura solar exagerada a baixas concentrações (<2 a 5 µg/cm<sup>2</sup>).

As alergias de contacto surgem quando constituintes dos protectores actuam como haptens, ligando-se a proteínas endógenas e activando vias aferentes de apresentação de antigénios pelas células de Langerhans aos linfócitos T. Numa exposição posterior é desencadeada uma cascata mediada por citocinas originando uma reacção de hipersensibilidade retardada, manifestada clinicamente por vesículas, eritema e edema que surge normalmente 48 horas após re-exposição.

Os protectores solares podem também induzir urticária de contacto imediata, com eritema, pápula, edema e prurido 30 a 60 minutos após exposição.<sup>18</sup> O diagnóstico de urticária de contacto passa muitas vezes despercebido, sendo interpretado pelos doentes como queimadura solar.

As reacções fotoalérgicas de contacto requerem radiação UV para transformar o químico implicado num fotoproduto sensibilizante. Este é fotoconjugado com

uma proteína transportadora ligada à membrana epidérmica formando um antigénio completo reconhecido pelas células de Langerhans e originando reacções de hipersensibilidade retardada com padrão de eczema à re-exposição.

Estudos recentes apontam os constituintes dos protectores solares como causa de 1 a 3% de todas as dermatites de contacto, indicando uma incidência de sensibilização por contacto e fotocontacto relativamente baixa.<sup>19, 20</sup>

Os principais compostos implicados são os PABA, as benzofenonas, os dibenzoilmetanos e os ésteres do PABA. A tabela que se segue é adaptada da maior série recentemente publicada de doentes estudados por reacções de sensibilização aos protectores solares.<sup>21</sup>

Composto	Alergia de Contacto	Fotoalergia de Contacto	Contacto e Fotocontacto	Urticária	Total
PABA	68	77	2		147
Oxybenzone (benzofenona)	16	82	8	1	107
Eusolex 8020 (dibenzoilmetano)	63	19	1	1	84
Glyceryl PABA (éster de PABA)	30	7	4		41
Parsol 1789 (cinamato)	19	15			34
Eusolex 6300 (dibenzoilmetano)	24	5	1		30
Padimate A (éster de PABA)	12	16			28
Padimate O (éster de PABA)	24	3	1		28
GivTan F 2 (cinamato)	6	12			18

No entanto, apesar do número significativo de reacções adversas, os benefícios da utilização dos protectores solares ultrapassam grandemente os possíveis riscos.

## PROTECTORES SOLARES E MELANOMA

Actualmente é posto em causa se o uso de protectores solares é um factor de risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo. Vários estudos descrevem um aumento da incidência de melanoma associado ao uso de protectores enquanto outros referem uma diminuição do risco e outros mesmo não encontram qualquer relação causa-efeito.<sup>13</sup> Apesar desta controvérsia é de realçar que a incidência de melanoma cutâneo já tinha aumentado mesmo antes do aumento da disponibilidade do uso de protectores que só surgiu há pouco mais de 1 ou 2 décadas. É também de referir que os protectores proporcionam melhor protecção contra os UV-B, e quando as exposições solares são por longos períodos de tempo, a pele embora protegida por um protector solar está exposta a uma quantidade consideravelmente aumentada de radiação UV-A.<sup>22</sup>

## DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Tem sido levantadas questões quanto ao efeito do uso de protectores solares no metabolismo da vitamina D. A absorção de UV-B pelos protectores pode diminuir a

síntese de vitamina D na pele. O metabolismo da vitamina D foi estudado em doentes com xeroderma pigmentoso, que usam protectores solares continuamente. Neste grupo, níveis normais de Vitamina D foram mantidos por mais de 6 anos. No entanto são necessários mais estudos neste âmbito, para poder seguramente divulgar o uso dos protectores solares.<sup>23</sup>

### **USO DE PROTECTORES SOLARES EM CRIANÇAS COM MENOS DE 6 MESES**

As recomendações actuais desaconselham o uso de protectores solares em lactentes com menos de 6 meses, pois não há ainda informação suficiente em relação á correcta metabolização dos compostos activos pela pele do bebé. Assim enquanto o bebé não anda, ou anda só com ajuda, deve manter-se afastado da luz solar e devem ser usadas roupas protectoras.

### **SEGURANÇA DOS PROTECTORES SOLARES**

Os compostos activos dos protectores solares absorvem a radiação UV, entrando num estado excitado e para voltar ao estado basal tem que dissipar a energia absorvida. A maior parte desta energia é dissipada inofensivamente por fluorescência, fosforescência ou calor. No entanto esta energia também pode estar envolvida em reacções fotoquímicas ou pode ser transferida para outras moléculas incluindo o oxigénio, formando-se espécies reactivas capazes de reagir com proteínas celulares, RNA ou DNA. No entanto não há estudos conclusivos e são necessários mais para o correcto conhecimento da fotoquímica dos compostos dos protectores solares, na sua interacção com a pele humana.<sup>24</sup>

### **ELEIÇÃO DE UM PROTECTOR SOLAR**

Ao escolher um protector solar devem ser tidos em conta vários factores: tipo de radiação contra a qual se procura protecção, IPS contra os UV-A e UV-B, fototipo do indivíduo, substantividade, aceitabilidade cosmética e custo. Não deve ser nunca esquecida a reactividade individual à luz solar. Na prática há protectores de espectro curto (anti-UV-B) e protectores de espectro amplo (anti UV-B+ anti UV-A+ anti IV). Em função da máxima radiação que pode ser recebida em 24 horas, não é necessário salvo em condições pontuais, a utilização de protectores solares com IPS superior a 15 para os UVB e de 3-6 para os UVA.

### **CONCLUSÃO**

O conhecimento médico só agora começa a ter um recuo temporal suficiente para apreciar os efeitos da radiação solar sobre o indivíduo a longo prazo - e os dados de que dispomos são já alarmantes. Como em muitas outras áreas da actividade humana, a aquisição de novos

hábitos de vida arrisca a tornar-se uma séria ameaça para o bem estar e até a sobrevivência da espécie. Cabe certamente aos profissionais de saúde chamar a atenção para o facto, mesmo pondo em causa conceitos e factores de comportamento social que nos parecem naturais e adquiridos.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Y. Albusu. Fotoprotección. *Pediatr Integral*. 1997;2:327-334
2. Américo Costa Figueiredo. Clínica de Dermatologia. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Protecção Solar - os factos e as escaldantes controvérsias. Informação terapêutica - - Infarmed
3. MMWR. 1998. Sun-protection behaviors used by adults for their children. *Archives Dermatol* 1998;134:1175-1176
4. Rainer Hofmann-Wellenhof, H. Peter Soyer, Ingrid H. Wolf, Josef Smolle, Sebastian Reischle, Edgar Rieger, Robert Kenet, Helmut Kerl. *Arch Dermatol*. 1998;134:845-850
5. Elma D. Baron, MD. Correlating skin type and minimum erythema dose. *Arch Dermatol*. 1999;135:1278-1279
6. Fitzpatrick TB. Soleil et peau. *J Med Esthet*. 1975;2:33-34
7. Sayre RM, Desrochers DL, Wilson CJ, Marlowe E. Skin type, minimal erythema dose (MED), and sunlight acclimatization. *J Am Acad Dermatol*. 1981;5:439-443
8. Eric F. Bernstein, MD, Douglas B. Brown, MS, Tsunemichi Takeuchi, MD, Sung K. Kongm BA, Jouni Uitto, MD. Evaluation of sunscreens with various sun protection factors in a new transgenic mouse model of cutaneous photoaging that measures elastin promoter activation. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:725-729
9. Gilchrist BA. Skin aging and photoaging: an overview. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:610-613
10. Juvenal A Esteves, A Piores Baptista, F. Guerra Rodrigues, M.A Marques Gomes. Fotodermatoses, 1371-1387. In *Dermatologia*, 2ª Edição. Fundação Calouste Gulbenkian 1993
11. Sylvie Bastuji-Garin, MD, Jean-Jacques Grob, MD, Catherine Grogard, MD, Flora Grosjean, MD, Jean-Claude Guillaume, MD. Melanoma prevention. *Arch Dermatol*. 1999;135:936-940
12. Naylor MF. Erythema, skin cancer and sunscreens. *Arch Dermatol*. 1997;133:373-375
13. Cheryl F. Rosen. Photoprotection. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 1999;18:307-314
14. Cole C, Van Fossen R. Measurement of sunscreen UVA protection: an unsensitized human model. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:178-184
15. Stenberg C, Larko O. Sunscreen application and its importance for the Sun Protection Factor. *Arch Dermatol* 1985;121:1400-1402
16. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N England J Med* 1993;329:1147-1151
17. Foley P, Nixon R, Markus R et al. The frequency of reactions to sunscreens: Results of a longitudinal population-based study on the regular use of sunscreens in Australia. *Br J Dermatol* 1993;128:512-518
18. Fisher AA. Sunscreens dermatitis: Para-aminobenzoic acid and its derivatives. *Cutis* 1992; 50:190-195
19. Adams RM, Maibach HI. A five-year study of cosmetic of cosmetic reactions. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:1062-1067
20. Gonçalo M et al. Contacte photocontact sensitivity to sunscreens. *Contact Dermatitis* 1995; 33:278-284

# Ascite como apresentação de angioedema hereditário

J. ALBERTO FERREIRA<sup>1</sup>, R. CORREIA ABREU<sup>2</sup>, EUNICE CASTRO<sup>1</sup>, CRISTINA SARMENTO<sup>3</sup>, CÂNDIDA CRUZ<sup>3</sup>, J. TORRES COSTA<sup>4</sup>, MARIANELA VAZ<sup>5</sup>

## RESUMO

Os autores apresentam o caso de uma doente de 33 anos, caucasiana, que desde há 8 anos desenvolve quadros de angioedema das extremidades, acompanhado nos últimos 3 anos de dor e distensão abdominal. Recorre ao S.U. do HSJ pelos mesmos sintomas e vômitos, detectando-se a presença de ascite. No período de 96 horas assistimos e confirmamos o aparecimento e regressão espontânea de dois episódios de ascite.

Dos exames efectuados detectaram-se as alterações dos factores do complemento: C1 inibidor (5 mg/dl) e C4 (3 mg/dl) diminuídos e C1q (15,7 mg/dl) e C3 (106 mg/dl) normais. Foi efectuado o diagnóstico de Angioedema por défice de C1 inibidor e medicada com ácido tranexâmico e danazol, com boa resposta. A introdução de ansiolítico (mexazolam) possibilitou a redução gradual da terapêutica até 500 mg/dia de ácido tranexâmico mantendo o controle dos sintomas.

**Palavras-chave:** angioedema hereditário, ascite, C1 inibidor, ácido tranexâmico, danazol.

## SUMMARY

### ASCITES AS PRESENTATION OF HEREDITARY ANGIOEDEMA

*A 33-year-old caucasian woman, known to have episodic attacks of angioedema of the extremities for 8 years and in the last 3 years often associated with abdominal distension and pain. She presented herself at the emergency department after experiencing acute severe lower abdominal pain, distension and vomiting. Abdominal ultrasonography showed presence of ascites.*

*In a period of 96 hours we could confirm the presence and the spontaneous regression of two episodes of ascites.*

*All laboratory exams were normal, except the complement components: diminished C1 inhibitor (5 mg/dl) and C4 (3 mg/dl) with normal C1 (15,7 mg/dl) and C3 (106 mg/dl). Diagnosis of Hereditary Angioedema due to C1 inhibitor deficiency was made and the patient started treatment with tranexamic acid and danazol with good results. However, after anxiolytic treatment (mexazolam), it was possible to diminish tranexamic acid to 500 mg/day without symptoms.*

**Key-words:** hereditary angioedema, ascites, C1 inhibitor, tranexamic acid, danazol.

## INTRODUÇÃO

O Angioedema Hereditário (AH) é uma doença genética caracterizada clinicamente por episódios recorrentes de edema agudo localizado e bioquimicamente por um défice quantitativo ou funcional do inibidor do primeiro componente da cascata do complemento, o C1 inibidor (C1-INH).

O gene que controla a síntese do C1-INH está localizado no cromossoma 11 e o DNA do gene estrutural pode apresentar vários tipos de alterações, de forma que cada família afectada tem a sua característica genética própria.<sup>1</sup>

Apresenta transmissão autossómica dominante, afectando entre 1:50.000 a 1:150.000 indivíduos.<sup>2</sup>

A primeira descrição da patologia foi efectuada por Graves<sup>3</sup> em 1863, sendo necessário esperar mais 120 anos para que o mecanismo envolvido fosse esclarecido, nomeadamente com a demonstração da alteração ao nível do C1-INH.<sup>4</sup>

Dos fenótipos do AH, o tipo I é o mais frequente (85%), caracterizando-se pela presença de níveis baixos ou indetectáveis de C4 e C1-INH.<sup>3</sup> O tipo II representa cerca de 15% dos casos, apresenta níveis baixos ou indetectáveis de C4, mas o C1-INH está normal ou até ligeiramente aumentado, embora com actividade funcional diminuída.<sup>5</sup>

O C1-INH tem um efeito modulador na activação de vários mecanismos fisiológicos de regulação homeostática:

<sup>1</sup> Interno Complementar de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João, Porto

<sup>2</sup> Interno Complementar de Doenças Infecciosas, Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de S. João, Porto

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna, Serviço de Medicina I, Hospital de S. João, Porto

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João, Porto

<sup>5</sup> Chefe de Serviço e Directora da Unidade de Imunoalergologia, Hospital de S. João, Porto

sistema do complemento, sistema da síntese das cininas, sistema intrínseco da coagulação e sistema fibrinolítico.<sup>6,7</sup>

Na cascata do complemento, o C1-INH impede a activação do primeiro factor (C1), com a consequente não activação dos seus dois substractos, o segundo (C2) e quarto (C4) componentes.<sup>7</sup> Agostini e Cicardi<sup>2</sup> demonstraram que os episódios de angioedema caracterizam-se por uma clivagem do cininogénio com a formação de plasmina. O resultado final desta activação é a libertação local de mediadores vasoactivos com aumento da permeabilidade capilar. Esta situação leva ao aparecimento de edema por extravasamento do fluído intravascular.

Os episódios de AH são autolimitados, com duração de 12-72 horas e manifestam-se por edema localizado, que habitualmente ocorre na face, extremidades, vias respiratórias superiores e aparelho gastrointestinal.<sup>2,3</sup> O edema da parede intestinal causa frequentemente um quadro de dor abdominal similar ao do abdómen agudo.<sup>8,9,10</sup> Outro tipo de sintomas abdominais são menos comuns, nomeadamente a presença de ascite.<sup>2,3</sup>

A redução da fracção de C4 é um teste simples e prático, no rastreio de formas hereditárias de angioedema.<sup>10</sup> Contudo, o estudo mais alargado do complemento torna-se necessário para a exclusão das formas adquiridas de angioedema.<sup>11</sup>

## CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente de 33 anos, caucasiana, previamente saudável, sem antecedentes cirúrgicos nem medicamentosos. Há 8 anos inicia quadros esporádicos de angioedema das extremidades com 24 a 48 horas de evolução, por vezes associados a traumatismos, mas geralmente sem factor desencadeante aparente. Nos últimos 3 anos estes episódios aumentaram de frequência (mais de uma vez por mês), sendo acompanhados de dor, distensão abdominal e vômitos, sem alterações do trânsito intestinal. Recorreu por diversas vezes ao Serviço de Urgência onde lhe era administrado antihistamínico e corticóide por via parentérica sem eficácia terapêutica. Os episódios, com ou sem tratamento, regrediam após 24 a 48 horas. O agravamento da sintomatologia coincidiu com um período conturbado da sua vida devido à doença prolongada e fatal de um familiar próximo.

Em Dezembro de 1999 recorre ao S.U. do Hospital de São João (HSJ) por novo episódio de dor abdominal intensa e vômitos. Ao exame físico apresentava-se apirética, com abdómen distendido, sem sinais de irritação peritoneal e macicez variável à percussão. Efectuou hemograma que foi normal e ecografia abdominal que revelou presença de ascite. A TAC mostrou ascite de médio volume e pequeno aumento das dimensões hepáticas, sem alterações estruturais. Foi internada para estudo.

Na ausência de terapêutica, ao 2º dia de internamento, a ascite regride. Ao 4º dia reinicia dor abdominal intensa e sensação de distensão. Efectuou nova ecografia abdominal que mostrou reaparecimento de ascite de médio volume com fígado normal. A punção revelou líquido ascítico amarelo citrino, com características de exsudado, estéril, com 1600 células/mm<sup>3</sup>, predomínio de linfócitos, com células mesoteliais, mas sem células malignas. Dois dias depois o quadro regride espontaneamente.

Dos exames efectuados em período de crise destacam-se as alterações dos factores do complemento com C1 inibidor: 5 mg/dl (normal: 26-39), C4: 3 mg/dl (normal: 12-36), C1q: 15,7 mg/dl (normal: 7,9-25,1) e C3: 106 mg/dl (normal: 83-177). Estes resultados foram semelhantes em período assintomático.

Não se detectaram alterações no restante estudo efectuado: hemograma, exame bioquímico, electroforese de proteínas, serologia (CMV, Herpes simplex, Epstein-Bar e Toxoplasmose), marcadores de hepatite B e C, HIV, marcadores tumorais (CEA, CA 125, CA 19.9, a-fetoproteína, imunoglobulinas (A, M, G e E), imunofenotipagem, auto-imunidade (ANA, DNAs, anti-SS a/b, anti-Sm, ANCA P e C, anti-tiroideus e factor reumatoide), proteína C reactiva, hemoculturas, sedimento e exame bacteriológico de urina, radiografia pulmonar, ecografia pélvica e mamária.

Voltando a examinar a história familiar, encontramos alguns episódios de edema das extremidades, de intensidade ligeira a moderada, na mãe da doente que, no entanto, se encontra assintomática há mais de vinte anos.

O resultado do estudo do complemento e a existência de história familiar levou ao diagnóstico de Angioedema Hereditário por défice de C1 inibidor (tipo I).

Foi instituído tratamento com ácido tranexâmico (2000 mg/dia) e danazol (200 mg/dia).

Obteve-se uma boa resposta a estes fármacos, com diminuição franca da frequência e gravidade dos episódios, havendo apenas referência a discretos edemas periféricos, sem envolvimento intestinal. A introdução de ansiolítico (mexazolam - 1,5 mg/dia) possibilitou a redução gradual da terapêutica até 500 mg/dia de ácido tranexâmico mantendo o controle dos sintomas.

## DISCUSSÃO

O AH do tipo I é uma doença autossómica dominante causada pela ausência do C1-INH. Caracteriza-se por episódios recorrentes de angioedema envolvendo qualquer parte do corpo, em que o aparelho gastrointestinal é frequentemente atingido.<sup>3,8</sup>

Do edema da submucosa pode resultar obstrução intestinal transitória causando dor abdominal intensa, frequentemente similar à do abdómen agudo,<sup>12</sup> podendo ser o único sintoma em 50% dos doentes.<sup>13</sup> Não raramente, a dor acompanha-se de náuseas ou vômitos (88%) e diarreia aquosa (23%).<sup>13</sup> Na nossa doente a dor abdominal



e, por vezes, os vômitos foram os sintomas verificados nas ocasiões em que se desenvolveu o angioedema.

Este caso tem a particularidade, já de si rara, do envolvimento abdominal se acompanhar de ascite, bem como o facto de no intervalo de 96 horas termos assistido e confirmado o aparecimento e resolução espontânea de dois episódios de ascite, sem qualquer intervenção terapêutica. Em alguns dos poucos casos semelhantes descritos na literatura, a ascite foi encontrada na laparotomia após diagnóstico errado de abdómen agudo.<sup>2, 12, 14</sup>

O rápido desenvolvimento da ascite, quando de grande volume, pode levar ao choque hipovolémico, na sequência da rápida extravasão de fluido intravascular para o peritонеu.<sup>14, 15</sup> Nesta doente, dado a ascite ser de médio volume (500 ml), os episódios de vômitos serem pouco abundantes e não se acompanharem de diarreia, nunca encontramos sequer sinais de hemoconcentração.

Como ficou patente, o envolvimento abdominal no AH é habitualmente autolimitado quanto à duração e gravidade e raramente coloca a vida em perigo.<sup>13</sup> Não há registo de ruptura de vísceras ou necrose da parede intestinal,<sup>13</sup> apesar de, por vezes, o doente ser submetido a procedimento cirúrgico desnecessário após diagnóstico errado de abdómen agudo.<sup>12, 16</sup> Os casos fatais devem-se ao envolvimento das vias aéreas superiores.<sup>3, 10</sup>

Deste modo, a investigação ecográfica de uma dor abdominal recorrente, em doentes com angioedema, independentemente da presença de ascite, poderá evitar intervenções cirúrgicas desnecessárias.

Os episódios de AH têm início frequentemente após a puberdade, embora se possam iniciar em qualquer idade, havendo um atraso médio no diagnóstico de cerca de cinco anos.<sup>3, 8</sup> Tal como no presente caso, dada a raridade da patologia e a ausência de médicos com formação específica nesta área nos serviços de urgência, é frequente que durante anos estes doentes sejam submetidos a múltiplos tratamentos de corticoterapia e antihistamínicos sem qualquer resultado prático.

O estudo do complemento é fundamental para o diagnóstico. A determinação do C4 é o teste mais simples usado no diagnóstico do AH.<sup>10</sup> Mas, a determinação dos restantes factores é importante para a exclusão das formas adquiridas de angioedema.<sup>11</sup> Assim, a presença de níveis diminuídos de C4, C1-INH e C2 (este apenas durante as crises) e de níveis normais de C1q e C3, são o padrão habitual do AH (tipo I).<sup>3, 10, 11</sup> A existência de história familiar e o envolvimento abdominal reforçam o diagnóstico.<sup>10</sup>

Dos vários factores desencadeantes ou agravantes destacam-se os traumatismos (54%), a ansiedade ou stress emocional (43%), estrogénios e o período menstrual. A maior parte dos autores referem melhoria dos sintomas durante a gravidez, apesar das alterações hormonais e do trauma físico na ocasião do parto. Há, no entanto, raros

relatos de aumento da frequência e gravidade dos episódios nos dois últimos trimestres.<sup>3, 17</sup>

No caso que apresentamos, houve uma gravidez e parto eutócico, que decorreram sem qualquer intercorrência.

O stress emocional terá tido grande influência na evolução deste caso. O agravamento da frequência e da intensidade dos sintomas coincidiu com o início da doença arrastada e fatal de um familiar próximo e persistiu durante cerca de 18 meses até à realização do diagnóstico e início do tratamento adequado. Por outro lado, apesar da boa resposta à terapêutica instituída: ácido tranexâmico e danazol, ainda se verificaram alguns episódios discretos de edema das extremidades. Facto importante foi a introdução de ansiolítico (mexazolam), que contribuiu para a estabilidade emocional com consequente melhoria da doença. Isto possibilitou a redução gradual da medicação de ácido tranexâmico, sem agravamento da sintomatologia. A doente foi entretanto submetida a procedimento dentário, efectuando profilaxia, sem qualquer complicação.

O ponto-chave da intervenção na doença, quando indicada (doentes com um ou mais episódios graves por mês 2, 3, 18), é a profilaxia dos episódios.<sup>3, 10</sup> Para tal dispomos de várias alternativas terapêuticas: a ideal seria o concentrado de C1 inibidor, mas a dificuldade em produzir grandes quantidades, associado ao seu elevado custo, condicionam o seu uso a casos muito graves em que haja risco de vida.<sup>19</sup> Para a generalidade dos doentes os inibidores do plasminogénio (ácido e-aminocaproico e ácido tranexâmico) e os androgénios (danazol e stanozolol) são os fármacos de escolha.<sup>3, 10</sup>

Na nossa doente optamos pelos primeiros devido à menor incidência de efeitos co-laterais apesar da sua menor eficácia.<sup>3, 20</sup> De entre os androgénios, optamos pelo danazol, que embora mais oneroso, apresenta menor incidência de efeitos masculinizantes.<sup>13, 18</sup>

O Angioedema Hereditário é uma patologia rara que envolve o doente, a família e o médico. O diagnóstico depende de uma cuidada história clínica e exame físico e de exames laboratoriais adequados. A ponderação da necessidade de tratamento profilático, suporte psicológico e aconselhamento genético completam a abordagem da doença.<sup>3</sup>

## REFERÊNCIAS:

1. **Stoppa-Lyonnet D, Tosi M, Laurent J, et al.** Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med* 1987; 317: 1-6
2. **Agostini A, Cicardi M.** Hereditary and acquired C1 inhibitor deficiency: Biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine* 1992; 71: 206-15
3. **Chaim M, Brickman.** In: Clinical Management of Urticaria and Anaphylaxis. Ed: *Alan L Schocket - Marcel Dekker, Inc.* 1993, cap. 4: 99-116
4. **Donaldson VH, Evans RR.** A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. *Am J Med* 1963; 35: 37-44

5. **Gadek JE, Hosea SW, Gelfand JA, et al.** Response of variant hereditary angioedema phenotypes to danazol therapy. *J Clin Invest* 1979; 64: 280-6
6. **Huston DP, Bressler RB.** Urticaria and Angioedema. The Medical Clinics of North America. *Clinical Allergy* 1992; 76: 805-40
7. **Frank MM.** Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 1525-30
8. **Alonso ME, Branco-Ferreira M, Spínola-Santos A, Pedro E, Palma-Carlos AG.** Angioedema hereditario: formas infrecuentes de presentación. *Alergol Immunol Clin* 1999; 14: 228-31
9. **Torres da Costa J, Moreira Silva JP, Cunha L, Miranda M, Plácido JL, Vaz M.** Hereditary angioedema presenting with adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; 105: 1898-9
10. **Kaplan A.** Urticaria and Angioedema. In *Allergy, Principles and Practice*. Ed: **Middleton E, Reed CE, Ellis EF** et al 5th ed, 1998, cap 79: 1104-22
11. **Pereira AC, Alendouro P, Lourenço M, Loureiro AC, Ribeiro H, Chieira C, Robalo Cordeiro AJA.** Angioedema: Déficit de inibidor de C1 Esterase (C1-INH). *Rev Port Imunoalergol* 1995; 3: 11-6
12. **Weinstock LB, Kothari T, Sharma RN, Rosenfeld SI.** Recurrent abdominal pain as the sole manifestation of hereditary angioedema in multiple family members. *Gastroenterol* 1987; 93: 1116-8
13. **Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP.** Hereditary angioedema: The clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med* 1976; 84: 580-93
14. **Cohen N, Sharon A, Golik A, Zaidenstein R, Modai D.** Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 237-9
15. **Branco Ferreira M, Pedro E, Pereira Barbosa MA, Palma-Carlos AG.** Ascitis in hereditary angioedema. *Allergy* 1998; 53: 543-5
16. **Marenah CB, Quiney JR.** C1 esterase inhibitor deficiency as a cause of abdominal pain. *Br Med J* 1983; 286: 786-7
17. **Brickman CM, Hosea SW.** Hereditary Angioedema. *Int J Dermatol* 1983; 22: 141-63
18. **Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, et al.** Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: A survey of 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 768-73
19. **Talavera A, Larraona JL, Ramos JL, et al.** Hereditary Angioedema: An Infrequent Cause of Abdominal Pain with Ascitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 471-4
20. **Frank MM, Sergeant JS, Kane MA, et al.** Epsilon aminocaproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med* 1972; 286: 808-12