

Em 2003 a Revista Portuguesa de Imunoalergologia apresenta-se com novo formato e outros corpos editorial e redactorial. É nossa intenção, mantendo a linha laboriosamente traçada pela anterior Direcção, introduzir novas secções e tentar atingir as metas definidas e aprovadas pela Assembleia Geral da SPAIC, em Outubro passado, no Porto. A saber:

- 1. Objectivos – levar a Revista a todos os organismos e sócios que actualmente a recebem, com uma preocupação de expansão futura, abrangendo Sociedades Médicas nacionais e estrangeiras, com quem a SPAIC tem maiores afinidades científicas e culturais, nomeadamente Sociedades Portuguesas de Pediatria e Pneumologia e as: EAACI, Ibero-Latino-Americana e Sociedades Espanhola, Brasileira e Argentina. Para isso foram convidadas personalidades nacionais e estrangeiras para o Conselho Científico, que com a sua presença muito o valorizam.*
- 2. Financiamento – pretende-se que a RPIA seja auto-suficiente em termos de financiamento, quer na impressão, quer na distribuição.*
- 3. Processo editorial – o processo editorial inicia-se com a recepção, através do secretariado, de todos os artigos, nacionais e estrangeiros (em língua inglesa) e que se deseja sejam de alto nível científico. Em cada número da RPIA pretendemos ter as seguintes secções e sectores: a) Editorial; b) Artigos originais; c) Artigos de revisão; d) Artigos de opinião; e) Cartas ao editor; f) Casos clínicos; g) Página dos jovens; h) Literatura comentada; i) Instruções aos autores; j) Secção Web; k) Agenda; l) Divulgação dos prémios SPAIC*
Para este conjunto de secções convidamos todos a participar.

Pretendemos ainda com este número iniciar uma nova expressão da Revista tendente à sua consolidação, para um progressivo aumento de tiragem como primeiro passo para a sua futura indexação. É também intenção utilizar a Web para divulgação de informações e de artigos mais importantes no site SPAIC, como primeira fase de uma futura versão electrónica. De resto, este número será aproveitado para corrigir imperfeições e aceitar as sugestões para o seu aperfeiçoamento.

Estas são as nossas propostas e o nosso desafio para o futuro. O trabalho desenvolvido pela Direcção anterior, nomeadamente pelos colegas Graça Castel-Branco, José Ferraz de Oliveira e Luís Delgado, obrigam-nos a responsabilidades acrescidas.

O desafio está lançado. Oxalá todos possamos cumpri-lo para bem da nossa Especialidade.

J. E. Rosado Pinto
Carlos Nunes

Asma e gravidez: Artigo de revisão

Asthma and pregnancy: Review article

Susana Cadinha¹, Daniela Malheiro², Alice Coimbra³, J.P. Moreira Silva⁴,
Marianela Vaz⁵

¹*Interna Complementar de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital São João, Porto.*

²*Interna Complementar de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.*

³*Assistente Hospitalar Eventual de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.*

⁴*Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.*

⁵*Chefe de Serviço, Directora da Unidade de Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital S. João, Porto.*

Resumo

A asma é uma doença respiratória crónica, potencialmente grave, e a que mais habitualmente complica a gravidez.

Dados retrospectivos antigos sugerem que esta doença complica cerca de 1% das gestações, mas outros mais recentes estimam que aproximadamente 4% das gestações são complicadas por asma. A generalização mais frequente é a de que, durante a gravidez, cerca de um terço das doentes com asma melhora, um terço piora e o terço restante mantém a sintomatologia prévia.

Um tratamento adequado da asma é necessário para manter a função pulmonar e a oxigenação sanguínea o mais próximo da normalidade, o que por sua vez permite um apropriado fornecimento de oxigénio materno-fetal e a prevenção de agudizações da doença. Deste modo, a asma deve ser tratada de igual forma em grávidas e não grávidas e a vigilância destas doentes deve ser apertada, com ajuste terapêutico adequado a cada momento.

Palavras chave: asma, gravidez, complicações, terapêutica.

Abstract

Asthma is the most common potentially serious medical disease complicating pregnancy.

Older retrospective data suggest that asthma affects approximately 1% of pregnancies, but more recent estimates are that approximately 4% of pregnancies are complicated by asthma. The commonly quoted generalization is that, during pregnancy, about one third of women with asthma experience improvement, one third experience worsening of symptoms and the last third remain the same.

Appropriate asthma management is required to keep lung function and blood oxygenation as normal as possible, to ensure an adequate supply of oxygen to the mother and fetus and to prevent acute asthma attacks. Thereby, asthma should be treated as aggressively in pregnant women as in nonpregnant women. Pregnant asthmatics should be closely monitored and their pharmacotherapy should be adjusted as required.

Key words: asthma, pregnancy, adversal outcomes, treatment.

A asma é uma doença respiratória crónica, potencialmente grave, e a que mais habitualmente complica a gravidez¹. Dados da literatura sugerem que a asma materna pode aumentar o risco de complicações materno-fetais, no decorrer da gravidez². Dados retrospectivos antigos sugerem que esta doença complica cerca de 1% das gestações³, mas outros mais recentes estimam que aproximadamente 4% das gestações são complicadas por asma⁴.

A ventilação por minuto aumenta cerca de 50 % no final da gravidez⁵, o que parece resultar de uma estimulação do centro respiratório pela progesterona e de um aumento do consumo de oxigénio. O aumento do consumo de oxigénio durante a gravidez, cerca de 30 a 35%, segundo alguns autores, parece, por seu lado, estar associado a um acréscimo da massa tecidual utero-placenta-fetal e do trabalho fisiológico (cardíaco, respiratório e metabólico)⁶⁻⁸. A pressão arterial de oxigénio apresenta valores habituais entre 95 e 100 mmHg, pelo que a presença de valores inferiores numa grávida asmática sintomática implica a consideração de uma agudização, tão mais grave quanto maior se revelar este decréscimo. O aumento da ventilação por minuto é, por sua vez, responsável por uma redução das pressões alveolar e arterial de dióxido de carbono para valores de 27 a 32 mmHg, o que produz um aumento do pH arterial materno (7,4 a 7,45). Esta alcalose respiratória é compensada por um aumento da excreção renal de bicarbonatos⁹.

A pressão de oxigénio fetal na veia umbilical ronda, habitualmente, os 30 a 37mmHg. São múltiplos os mecanismos que permitem ao feto suportar esta baixa pressão de oxigénio e incluem um aumento da taxa de perfusão dos órgãos fetais, um aumento dos níveis de hemoglobina fetal, uma maior afinidade para o oxigénio exibida pela hemoglobina fetal e, finalmente, a presença de *shunts* vasculares, que permitem uma oxigenação prioritária de órgãos alvo, nomeadamente o fígado, o coração e o cérebro⁹.

Diversas condições clínicas maternas afectam a oxigenação fetal. A alteração da posição materna, de lateral para supina, provoca uma diminuição sig-

nificativa da pressão arterial de oxigénio, muito provavelmente por compressão da veia cava inferior, com subsequente decréscimo do retorno venoso e output cardíaco. Para otimizar a pressão arterial materna de oxigénio, a perfusão uterina e a oxigenação cerebral fetal, as grávidas devem evitar a posição supina no terceiro trimestre de gestação⁹. A hipóxia materna pode alterar significativamente a oxigenação arterial materna e cerebral fetal, pelo que, nesta situação, a oxigenoterapia se revela especialmente benéfica. Outras condições que devem ser devidamente controladas para evitar uma má oxigenação fetal são a desidratação, anemia, hiperglicemia e hiperventilação⁹.

Ao examinar as inter-relações entre a asma e a gravidez, devem ter-se em igual consideração os efeitos da gravidez na asma e da asma na gravidez¹⁰.

Alguns dados sugerem que quanto mais grave é a asma, maior a probabilidade de agravamento durante a gravidez¹¹. A generalização mais frequente é a de que, durante a gravidez, cerca de um terço das doentes com asma melhora, um terço piora e o terço restante mantém a sintomatologia prévia¹⁰. Num estudo prospectivo¹² realizado para determinar o efeito da gravidez na asma foram estudadas 366 gestações em 330 mulheres com asma. A evolução da asma era avaliada com base em registos diários de sintomas e medicação, bem como auscultação e espirometria mensais, durante a gravidez e nos primeiros três meses após o parto. Aos três meses pós-parto era pedido às mães para comparar o curso da asma durante a gravidez com o curso habitual, e o curso da asma durante os três meses pós-parto com aquele durante a gravidez. Concluíram que a asma piorou em cerca de 35% das gestações, melhorou em 28% e manteve-se inalterada em 33%. Com base nos diários de sintomas e de medicação, concluíram ainda que as agudizações da doença eram significativamente menos frequentes e graves durante o primeiro trimestre e as quatro últimas semanas da gravidez, e que, em relação às grávidas que pioraram, se verificava exacerbação dos sintomas de asma da 29.^a à 36.^a semanas

de gestação. Outros estudos desenvolvidos com o intuito de avaliar as exacerbações de asma durante a gravidez, embora não totalmente de acordo, sugerem que o primeiro trimestre e o último mês de gestação são relativamente livres de sintomatologia^{11,13}. Ainda em relação ao estudo prospectivo¹², durante o trabalho de parto e a expulsão propriamente dita ocorreram sintomas em apenas 10 % das grávidas, metade delas sem necessidade de tratamento e as restantes tratadas com broncodilatadores inalados, em associação com aminofilina endovenosa em duas delas, pelo que este é considerado um período quiescente, no que respeita a sintomas de asma. Os dados demonstraram que na maioria das asmáticas (73 %) em cujo curso da doença sofre alterações durante a gravidez, se verifica um retorno ao estado pré-gravidez nos primeiros três meses após o parto, o que suporta o conceito de que estas alterações são, de facto, específicas da gravidez. Nas 34 asmáticas estudadas durante duas gestações sucessivas, verificou-se ainda uma concordância significativa entre o curso da asma na primeira e segunda gestações (60 %)¹².

A asma pode aumentar o risco de complicações materno-fetais durante a gravidez¹⁰. As complicações maternas mais frequentes são a pré-eclampsia, hipertensão gestacional, hiperemesis gravidarum, hemorragia vaginal, toxemia e os trabalhos de parto induzidos ou complicados. No feto encontra-se descrita uma maior frequência de mortalidade perinatal, atraso de crescimento intra-uterino, parto pré-termo, recém-nascidos de baixo peso e hipóxia neonatal.

O mecanismo responsável por este aumento de complicações não se encontra ainda esclarecido. No entanto, são três as hipóteses mais prováveis; um pobre controlo da asma, os efeitos da farmacoterapia utilizada no seu tratamento e outros factores patogénicos¹⁰. Neste terceiro grupo estão incluídas anomalias de funcionamento do Sistema Nervoso Autónomo¹⁰ e produção de mediadores, tais como a angiotensina e a endotelina, não só responsáveis pela broncoconstrição^{14,15}, como também por algumas complicações (pré-eclampsia)¹⁶.

O primeiro estudo a sugerir que a asma grave afectava adversamente a gravidez foi o Collaborative Perinatal Project, em 1970, que demonstrou uma quase duplicação da taxa de mortalidade perinatal em asmáticas, quando comparadas com o grupo controlo¹⁷. Recém-nascidos de mães hospitalizadas para o tratamento de asma, durante a gravidez, apresentam menor peso ao nascimento do que os nascidos de mães sem necessidade de tratamento de emergência durante esse mesmo período, o que sugere que o crescimento intra-uterino depende do grau de controlo da asma¹⁰. Asmáticas cuja doença é controlada por especialistas nessa área, durante a gravidez, têm uma menor probabilidade de vir a apresentar complicações, como mortalidade perinatal, parto pré-termo e RN de baixo peso, o mesmo não sucedendo com a pré-eclampsia, ao que parece, mais associada com os fármacos utilizados no tratamento da asma ou com outros factores patogénicos¹⁰.

Segundo o National Asthma Education Program of the Working Group on Asthma and Pregnancy, são objectivos do tratamento da asma na gravidez um completo controlo sintomático, a manutenção de uma normal função pulmonar, níveis de actividade normais, incluindo exercício físico apropriado, prevenção de exacerbações, evicção de efeitos adversos da farmacoterapia e, finalmente, o nascimento de um RN saudável¹⁸. Para que estes objectivos sejam alcançados é de extrema importância uma adequada vigilância da asma, em termos de sintomatologia e função pulmonar, e da gravidez, com monitorização do crescimento e desenvolvimento fetal. O DEMI e o FEV₁ são duas medidas fiáveis, auxiliares no diagnóstico de asma, que permitem a destrição entre asma e outras causas de dispneia durante a gravidez. Permitem ainda uma avaliação indirecta da oxigenação materno-fetal¹⁹. Durante as consultas mensais deve proceder-se ao seu registo e, em caso de asma persistente moderada a grave mal controlada, deve inclusivé fazer-se um registo ambulatório de DEMI, de 12/12 horas. Um estudo realizado para avaliar se o crescimento intra-uterino está ou não relacionado com a função

pulmonar gestacional, em grávidas asmáticas, demonstrou que um baixo FEV₁ materno está efetivamente relacionado com um atraso de crescimento intra-uterino, pelo que foi sugerido que um dos objectivos primordiais no tratamento da asma durante a gravidez seja a optimização da função pulmonar, com vista ao alcance do controlo sintomático²⁰.

No que respeita à gravidez, é sugerida a realização de estudo ultrassonográfico às 16-18 semanas de gestação, com biometria fetal, em asmáticas com doença grave ou mal controlada, para avaliação do crescimento do feto⁹. A avaliação ultrassonográfica sequencial está indicada sempre que se suspeita de atraso de crescimento intra-uterino (ACIU), simétrico ou assimétrico, ou se em presença de asma materna moderada a grave¹⁹. A partir das 26 a 28 semanas de gestação, a grávida deve ser incentivada a iniciar contagem diária de movimentos fetais. Em doentes de alto risco, com difícil percepção dos movimentos fetais, é também importante a realização de cardiocografia (*non-stress test-NST*), *contraction stress test (CST)* e ultrassonografia com avaliação do perfil biofísico⁹. A avaliação fetal é ainda fundamental durante as exacerbações da doença e durante o trabalho de parto¹⁹.

Um tratamento adequado da asma é necessário para manter a função pulmonar e a oxigenação sanguínea o mais próximo da normalidade, o que por sua vez permite um apropriado fornecimento de oxigénio materno-fetal e a prevenção de agudizações da doença. Deste modo, a asma deve ser tratada de igual forma em grávidas e não grávidas¹⁹.

O tratamento engloba não só todo um arsenal terapêutico à disposição, como também uma abordagem de índole psicológica e imunológica, dois passos fundamentais para uma boa adesão e um adequado controlo da doença. Por parte do médico são imprescindíveis uma total disponibilidade e acessibilidade, que permitam não só uma boa educação, no que respeita à asma, alergia, gravidez e fármacos a utilizar, como ainda um esclarecimento contínuo das dúvidas que possam surgir, com redução da ansiedade e medos, potencialmente despertados pelo desconhecimento dos efeitos que o

tratamento farmacológico da asma pode ter sobre o feto²¹. As evicções tabágica e de alergéneos são o primeiro passo no controlo da asma. A dessensibilização com vacina específica não deve, de modo algum, ser iniciada durante a gravidez, no entanto, em doentes já em tratamento de manutenção, pode e deve ser continuada na dose habitual, com o objectivo de reduzir a resposta alérgica¹⁸. Se a vacina tiver sido recentemente iniciada, ou em caso de história de reacções locais, é importante proceder-se à redução da dose de manutenção. A imunização anti-*influenza* (vírus morto) pode estar indicada na presença de asma moderada a grave¹⁸.

Não existe nenhuma terapêutica farmacológica ideal durante a gravidez, especialmente no que concerne ao primeiro trimestre de gestação.

Cerca de 2-3% das malformações fetais são induzidas por agentes teratogénicos, em consequência de exposição ambiental ou iatrogénica durante a gravidez²². A escolha do melhor tratamento para uma grávida é problemática, devido à parca informação existente nessa área. Quando um determinado fármaco é aprovado para comercialização, o seu conhecimento está limitado aos resultados de estudos em animais, em fase pré-clínica e de difícil extrapolação para humanos, e à exposição humana accidental durante a gravidez²³.

A Food and Drug Administration definiu várias categorias de fármacos com base no seu risco de teratogenicidade (Quadro 1)²³.

Nenhum fármaco utilizado no tratamento de asma/alergia integra a categoria A, ou seja, nenhum foi submetido a estudos controlados que demonstrassem a inexistência de risco para o feto. A maioria dos fármacos utilizados no tratamento desta doença estão englobados nas categorias B e C, isto é, sem evidência de risco em humanos ou cujo risco não pode ser excluído por provável efeito teratogénico em animais, respectivamente (Quadro 2).

Os fármacos empregues no tratamento da asma podem ser também responsáveis por um aumento das complicações materno-fetais durante a gravidez.

Segundo dados recentes de dois estudos sobre asma durante a gravidez, Kaiser Permanent e Michi-

Quadro 1. Definição de 5 categorias de fármacos com base no seu risco de teratogenicidade, segundo a Food and Drug Administration ²³ .	
Categoria A	Estudos controlados em mulheres grávidas não demonstraram riscos para o feto no primeiro trimestre, não havendo evidência de risco nos trimestres seguintes. A possibilidade de dano fetal parece remota.
Categoria B	Estudos em animais não demonstraram risco para o feto e não há estudos controlados em grávidas, ou estudos em animais demonstrando um efeito adverso. Estudos controlados em grávidas não demonstraram esse risco.
Categoria C	Estudos em animais não indicam risco para o feto e não existem estudos controlados em grávidas, ou não existem estudos animais ou humanos. O medicamento deve ser usado apenas se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto.
Categoria D	Existe a evidência de risco fetal humano, mas existem situações em que os benefícios podem prevalecer em relação ao risco (doenças graves ou que põem em perigo a vida, em que outros fármacos são ineficazes ou têm um risco superior).
Categoria X	Existe um risco definitivo baseado na experiência humana ou em estudos animais e os riscos prevalecem sobre os benefícios da grávida. O medicamento está contra-indicado na grávida ou mulher fértil.
NR	Não classificado.

gan Medicaid, a utilização de β_2 -agonistas de curta duração de acção inalados não parece estar associada a um aumento do risco de malformações congénitas ou outras complicações adversas da gravidez^{24, 25}. Os β_2 -agonistas mais frequentemente utilizados nestes estudos foram o metaproterenol a terbutalina e o salbutamol. Em relação aos β_2 -agonistas de longa duração de acção, em especial o salmeterol, os resultados em animais não são tão animadores. No entanto, dados recentes demonstraram que, em doentes inadequadamente controlados pelos corticóides inalados, a associação de salmeterol é mais efectiva do que a duplicação da dose de corticóides²⁶ e pode ser também mais efectiva e bem tolerada do que a adição de teofilina²⁷. Deste modo, o salmeterol não se encontra recomendado durante a gravidez, excepto em doentes com asma moderada a grave com boa resposta terapêutica prévia à gravidez, ou em doentes inadequadamente controladas com uma dose média de corticóides inalados²⁸. O formoterol, um outro β_2 -agonista de

longa duração, classificado pela FDA como classe C, ainda não possui estudos que permitam sustentar a sua utilização em grávidas, devido à sua introdução recente no mercado.

Os dados referentes à teofilina são um tanto controversos. Alguns estudos parecem associá-la a um aumento da incidência de pré-eclampsia e outros a uma diminuição, mas dados de um maior número de doentes não sugerem qualquer associação significativa entre ambas¹⁰. As xantinas devem reservar-se para terapêutica de segunda linha e evitar-se no último trimestre, devido ao risco de irritabilidade e apneia neonatal²³.

O nedocromil parece ser menos eficaz que o cromoglicato e a beclometasona no tratamento da asma durante a gravidez, mas como é administrado por via inalatória e os estudos em animais não demonstraram evidência de risco, encontra-se favorecida a sua manutenção em doentes com boa resposta terapêutica, prévia à gravidez²⁸.

Um grupo um pouco mais controverso é o dos

Quadro 2. Classificação dos fármacos utilizados no tratamento da asma, segundo a Food and Drug Administration ^{21, 34}.

Anti-histamínicos	Categoria	Não Esteróides	Categoria
Cetirizina	B	Cromoglicato	B
Clorfeniramina	B	Nedocromil	B
Dexclorfeniramina	B	Corticóides	
Difenidramina	B	Beclometasona	C
Hidroxizina	..	Budesonido	B
Loratadina	B	Flunisolida	C
Desloratadina	C	Fluticasona	C
Descongestionantes		Prednisona	C
Fenilefrina	NR	Anti-leucotrienos	
Oximetazolina	NR	Montelukast	B
Pseudoefedrina	NR	Zafirlukast	B
Broncodilatadores		Anti-colinérgicos	
Epinefrina	D	Atropina	C
Formoterol	C	Ipratrópio	B
Metaproterenol	C		
Salbutamol	C		
Salmeterol	C		
Teofilina	C		
Terbutalina	B		

corticóides. Desde 1993 foram publicados seis trabalhos com respeito à utilização de corticóides inalados na gravidez. Três deles favorecem a segurança dos corticóides na gravidez^{24, 25, 30} e um outro não demonstrou aumento da taxa de malformações congénitas em recém-nascidos de mães tratadas com budesonido³¹. Dois destes estudos apontaram ainda para a eficácia destes fármacos durante a gravidez. Um deles pela demonstração que asmáticas tratadas com beclometasona ou budesonido inalados, desde o início da gravidez, sofriam menos agudizações quando comparadas com outras não tratadas com corticóides inalados desde essa mesma altura ($p < 0,001$)³². O outro, pela comparação

de dois regimes terapêuticos introduzidos após alta hospitalar, salbutamol e desmame de corticóide oral ou salbutamol, desmame de corticóide oral e beclometasona inalada, permitiu também demonstrar que a taxa de re-internamento era inferior no grupo tratado com beclometasona inalada ($p < 0,05$)³³. A beclometasona e, actualmente, o budesonido são os dois corticóides inalados clinicamente mais bem documentados, pelo que recai sobre eles a preferência durante a gravidez²⁸. O budesonido constitui ainda uma boa escolha, quando necessárias elevadas doses de corticóide inalado, porque maximiza a adesão e minimiza a necessidade de corticóides sistémicos e, possivelmente, os seus efeitos sistémicos²⁸.

O uso de corticóides sistêmicos, quando necessário nas exacerbações, parece seguro na gravidez, podendo no entanto aumentar o risco de diabetes gestacional e, segundo alguns autores, induzir hipertensão²³. Segundo um estudo realizado para avaliar a segurança dos fármacos utilizados no tratamento da asma e alergia, os corticóides orais foram os únicos independentemente associados com pré-eclampsia ($p=0,027$), mas não com malformações congénitas major, partos pré-termo ou recém-nascidos de baixo peso. Esta associação pode representar um efeito directo deste tipo de fármacos ou traduzir um risco acrescido de hipertensão induzida pela gravidez, em doentes com asma²⁴. Tendo em consideração que as grávidas tratadas com corticóides orais são as que apresentam uma doença mais grave ou menos bem controlada. Então, é relativamente plausível que neste grupo o risco de pré-eclampsia seja superior, independentemente da utilização destes fármacos. Os autores alertam para o facto da asma grave estar associada a um risco acrescido de mortalidade materno-fetal, pelo que a relação risco-benefício continua a favorecer a utilização de corticóides orais para no tratamento da asma durante a gravidez, sempre que tal se evidencie necessário²⁴.

Os anti-leucotrienos, embora não geralmente recomendados na gravidez, podem ser considerados em presença de asma recalcitrante, que demonstrou resposta única favorável a estes fármacos, antes da gravidez²⁸.

Em relação aos anti-histamínicos, a clorfeniramina e a difenidramina são os que se encontram recomendados pelo Working Group on Asthma and Pregnancy. No entanto, outros de segunda geração, como a cetirizina e a loratadina, têm também classificação B da FDA.

Sintomas nasais significativos ocorrem em cerca de 35% das mulheres, durante a gravidez¹⁸. A rinite e a sinusite, quando não devidamente controladas durante a gravidez, podem ser responsáveis por agudizações da asma¹⁸. Por esta razão, os corticóides nasais, embora de introdução recente no mercado, por analogia com o que sucede em re-

lação à beclometasona e ao budesonido inalados, estão também indicados em grávidas previamente controladas com essa terapêutica e cuja necessidade se mantenha²⁸. Os vasoconstritores tópicos nasais, como a pseudoefedrina e a oximetazolina, embora ainda não classificados pela FDA, são os únicos recomendados pelo Working Group on Asthma and Pregnancy.

No que respeita à antibioterapia, estão indicados na gravidez os derivados da penicilina, como a amoxicilina, e as cefalosporinas. Em caso de alergia aos beta-lactâmicos deve optar-se pela eritromicina.

São fármacos a evitar na gravidez os α -adrenérgicos (com excepção da pseudoefedrina e epinefrina, em caso de anafilaxia), os iodados, as sulfonamidas, as tetraciclina, as quinolonas, os β -bloqueadores, as prostaglandinas (F_{2a} e E_2), a ergonovina e metilergonovina e os anti-inflamatórios não esteróides. Alguns deles devem ser evitados pelo risco de teratogénese associado e outros pelo seu potencial de desencadear broncospasmo.

A preferência recai sobre fármacos administrados por via inalatória, cuja investigação clínica se encontra bem documentada e com uma longa história de utilização na gravidez¹⁸.

O American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), em parceria com o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), e com base nas recomendações do National Asthma Education Program of the Working Group on Asthma and Pregnancy, elaborou um plano recente de abordagem terapêutica por degraus da asma durante a gravidez (Quadro 3)²⁸.

Quando confrontados com agudizações graves, não corrigidas em tratamento ambulatorio, está indicado internamento com início de medidas mais agressivas (Quadro 4)³⁵.

Para além de todos estes cuidados devem ainda avaliar-se os níveis de potássio e de glicose sanguíneos e proceder ao seu ajuste, sempre que tal se demonstrar necessário³⁵.

O DEMI deve ser registado na admissão ao parto e, posteriormente, cada 12 horas, mantendo-se o

Quadro 3 - Abordagem terapêutica da asma durante a gravidez²⁸.			
Classificação	Frequência/Gravidade Sintomas (Sx)	Função pulmonar	Terapêutica por degraus
Intermitente	Sx ≤ 2x/semana • Sx nocturnos ≤ 2x/mês • Agudizações breves • Assintomática entre episódios	≥ 80% (Função pulm. normal entre episódios)	β₂-agonista inalado SOS (para todas as classificações)
Persistente ligeira	Sx > 2x/semana, não diariamente • Sx nocturnos > 2x/mês • Agudizações podem afectar actividade	≥ 80%	Cromonas inaladas • Continuar nedocromil inalado, se boa resposta prévia à gravidez Substituir por corticóides inalados , se resposta a anteriores inadequada
Persistente moderada	Sx diários • Sx nocturnos > 1x/semana • Agudizações afectam actividade	60-80%	Corticóides inalados • Continuar salmeterol inalado , se boa resposta prévia à gravidez • Adicionar teofilina oral e/ou salmeterol inalado, em doentes inadequadamente controladas com uma média de corticóides inalados
Persistente grave	Sintomas contínuos • Actividade limitada • Sx nocturnos frequentes • Agudizações frequentes	<60%	• Anterior + corticóides orais (curso para sintomas activos; dias alternados ou diário, se necessário)

regime terapêutico instituído durante a gravidez. Em caso de asma corticodependente, deve administrar-se 100 mg de hidrocortisona endovenosa ou intramuscular, com repetição cada 8 horas, durante 24 horas ou até que se verifique melhoria sintomática³⁵. Tal como já foi referido anteriormente, as agudizações durante o parto são infrequentes, no entanto, sempre que surgirem devem ser abordadas da mesma forma que antes do parto (Quadro 4).

Segundo as recomendações do Working Group on Asthma and Pregnancy¹⁹, o fentanil constitui o analgésico preferido, durante o trabalho de parto. Os analgésicos da família dos narcóticos devem ser evitados, dado que a sua libertação é responsável por broncospasmo e depressão respiratória. A an-

estesia loco-regional (epidural) oferece benefícios consideráveis quando comparada com a anestesia geral. Sempre que necessária a utilização desta última, sugere-se a administração pré-anestésica de atropina ou glicopirrolato, fármacos que promovem a broncodilatação. Agentes como a ketamina, para indução, e anestésicos halogenados, podem igualmente proporcionar broncodilatação em asmáticas. A oxitocina pode ser utilizada na indução do parto e tratamento de hemorragia pós-parto. As prostaglandinas devem ser evitadas devido ao seu potencial efeito broncospástico. O sulfato de magnésio, por sua vez, tal como em grávidas não asmáticas, pode ser utilizado como agente tocolítico, para redução das contracções uterinas.

Quadro 4. Tratamento de exacerbações graves de asma ³⁵
Abordagem farmacológica de agudizações de asma durante a gravidez
Oxigenoterapia (cânula nasal)
• manter sat.O ₂ ≥ 95% ou PaO ₂ ≥ 70mmHg
Nebulização com β ₂ -agonista
• 3 doses nos primeiros 30-60 minutos
• cada 1-2 horas, até resposta adequada
Associação de anti-colinérgicos
• em doentes com pobre resposta, cada 6 horas
Metilprednisolona endovenosa
• 1mg/kg, cada 6-8 horas
• desmame quando melhora
Aminofilina endovenosa
• em caso de hospitalização
• 6mg/kg (dose de carga)
• 0,5mg/kg/h (dose de manutenção inicial)
• ajuste para manter níveis de teofilina entre 8-12μg/ml
Considerar terbutalina subcutânea
• 0,25mg, se não houver resposta ao tratamento anterior

Em resumo, a vigilância de uma doente asmática durante a gravidez deve ser redobrada e multidisciplinar, envolvendo sempre o obstetra e mantendo um adequado intercâmbio de informação, sempre que tal se revele necessário. O curso da asma pode sofrer alterações durante a gravidez, pelo que as asmáticas que se encontram grávidas devem ser seguidas mais regularmente, com ajuste terapêutico adequado a cada momento.

BIBLIOGRAFIA

- National Heart, Lung, and Blood Institute. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Management of asthma during pregnancy. Bethesda (MD): National Institutes of Health; September 1993. NIH Publication No. 93-3279 citado em Schatz M. Asthma and pregnancy: Background, recommendations, and issues. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S329.
- Schatz M. Asthma and pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 1996; 16:893-916 citado em Schatz M. Asthma and pregnancy: Background, recommendations, and issues. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S329.
- Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxicogenic obstetric conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:421-9 citado em Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S343-9.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Management of asthma during pregnancy. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 1993. NIH Publication No.93-3279 citado em Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S343-9.
- Prowse CM, Gaensler EA. Respiratory and acid-base changes during pregnancy. *Anesthesiology* 1965;26:381-92 citado em Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S343-9.
- Knuttgen HG, Emerson K. Physiological response to pregnancy at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 1974;36:549-53 citado em Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S343-9.
- Pernoll ML, Metcalfe J, Kovach PA, Wachtel R, Dunham MJ. Ventilation during rest and exercise in pregnancy and postpartum. *Respir Physiol* 1975;25:295-310 citado em Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S343-9.
- Pernoll ML, Metcalfe J, Schlenker TL, Welch JE, Matsumoto JA. Oxygen consumption at rest and during exercise in pregnancy. *Respir Physiol* 1975;25:285-93 citado em Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S343-9.
- Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S343-9.
- Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: A literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S330-6.
- Gluck JC, Gluck PA. The effects of pregnancy on asthma: a prospective study. *Ann Allergy* 1976;37:164-8 citado em Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: A literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S330-6.
- Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, postpartum and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:509-17.
- Stenius-Aarniala BSM, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996;51:411-4 citado em Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: A literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S330-6.
- Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-63 citado em Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: A literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S330-6.
- Millar EA, Nally JE, Thomson NC. Angiotensin II potentiates methacoline-induced bronchoconstriction in human airway both in vitro and in vivo. *Eur respir J* 1995;8:1938-41 citado em Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: A literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S330-6.
- Vinatier D, Monnier JC. Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects. *Eur J Obstet Gynecol* 1995;61 :85-97.
- Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxicogenic obstetric conditions. VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:421-9 citado em Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: A literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S330-6.
- Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Executive Summary: Management of asthma during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:139-62.

19. Luskin AT. An overview of the recommendations of the Working Group on Asthma and Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S350-3.
20. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. *Chest* 1990;98:389-92.
21. Schatz M, Hoffman CP, Zeiger RS, Falkoff R, Macy E, Mellon M: The course and management of asthma and allergic diseases during pregnancy. In: Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. *Allergy Principles & Practice II*. Missouri: Mosby; 1998:938-952.
22. Finnell RH. Teratology: General considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S337-342.
23. Gravidez e utilização segura de fármacos – 1ª parte: Intercorrências Agudas. *Boletim de Farmacovigilância*, 2º trimestre 2001; Volume 5, Número 2:1-4.
24. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:301-306 citado em Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M. Position statement: the use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:475-480.
25. Briggs GG, Freeman RA, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 5th edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998 citado em Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M. Position statement: the use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:475-480.
26. Woolock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1481-1488 citado em Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M. Position statement: the use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:475-480.
27. Pollard SJ, Spector SL, Yancey SW, et al. Salmeterol versus theophylline in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:457-464 citado em Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M. Position statement: the use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:475-480.
28. Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M. Position statement: the use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:475-480.
29. Gravidez e utilização segura de fármacos – 2ª parte: Problemas Crônicos. *Boletim de Farmacovigilância*, 3º trimestre 2001; Volume 5, Número 3:2-3.
30. Dombrowski MP, Brown CL, Berry SM. Preliminary experience with triamcinolone acetonide during pregnancy. *J Mat Fet Med* 1996;5:310-313 citado em Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M. Position statement: the use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:475-480.
31. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:392-395 citado em Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M. Position statement: the use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:475-480.
32. Stenius-Aarniala BSM, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996;51:411-414 citado em Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M. Position statement: the use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:475-480.
33. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, et al. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:150-154 citado em Dombrowski MP, Huff R, Lipkowitz M, Schatz M. Position statement: the use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:475-480.
34. Kenyon NJ, Louie S: Asthma. In: Naguwa SM, Gershwin ME, eds. *Allergy and Immunology Secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2001:73-84.
35. Schatz M. Chapter 13: The management of asthma during pregnancy. *Asthma and allergy in pregnancy and early infancy*. Marcel Dekker, Inc.

O sistema antioxidante na asma brônquica Condicionalismos do processo de envelhecimento

Ana Todo-Bom¹, Teresa Proença³, Catarina Resende Oliveira³, Luís Cardoso Oliveira²,
Celso Chieira¹

¹ *Unidade de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

² *Centro de Pneumologia Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

³ *Instituto de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

Resumo

O Processo de envelhecimento induz modificações imunoinflamatórias próprias, que vão, em larga medida, condicionar as capacidades adaptativas do indivíduo às agressões do meio que o rodeia. A asma brônquica é uma patologia com prevalência crescente em todos os países desenvolvidos e que afecta todos os grupos etários. Tratando-se de uma doença inflamatória crónica de etiologia multifactorial, interessa identificar os diferentes factores implicados na sua etiopatogenia ou gravidade. O stress oxidativo em resultado da produção acrescida de Espécies Reactivas de Oxigénio-ROS ou da redução das defesas anti-oxidantes, está aparentemente ligado à longevidade das diferentes espécies animais e interfere na fisiopatologia da inflamação brônquica crónica. A rotura deste equilíbrio, em grupos etários mais avançados, independentemente da causa, terá repercussão noutros órgãos e sistemas, condicionando em larga medida, a qualidade de vida do indivíduo afectado.

O objectivo deste trabalho é avaliar a importância dos vários mecanismos de defesa antioxidante no processo de envelhecimento e na fisiopatologia da asma brônquica .

Foram seleccionados para o estudo um grupo A de 27 indivíduos saudáveis com uma média de idades de 40.7 ± 9.6 anos e um grupo B de 103 idosos (com mais de 65 anos) com uma média de idades de 75.8 ± 6.8 anos. O grupo B, de idosos, incluía 41 indivíduos saudáveis com média de idades de 78.8 ± 7.0 anos que constituíam o grupo C e um grupo de doentes asmáticos com média de idades de 72.3 ± 5.0 anos que constituíam o grupo D.

No grupo A e B procedeu-se à determinação do Capacidade Antioxidante Total -TAS; Nos grupos C e D procedeu-se a aplicação de inquérito clínico, testes cutâneos de alergia por picada, determinação plasmática de TAS, de Malonildialdeído- MDA, de Glutatião reduzido -GSH, de Vitamina A e de Vitamina E e ainda determinação celular, no glóbulo vermelho-Gv, de Superóxido dismutase-SDO, de MDA, de GSH, de Glutatião peroxidase-GIHx e de Vitamina E. No grupo D foi ainda realizado estudo funcional ventilatório.

Os valores de TAS no grupo A foram de 1.0mM e no grupo B de 0.83mM.

No grupo D, os doentes estavam clinicamente estabilizados, com valores médios de VEMS de 73.6 %, apresentando em 34% dos casos polissensibilização, em 14% sensibilização isolada a ácaros e em 8% a polen.

No grupo B os valores de MDA foram de 1.9 mM e correlacionaram-se directamente com a idade.

Dos resultados laboratoriais nos grupos C e D destacam-se como mais relevantes e com diferenças entre grupos estatisticamente significativas os seguintes: valores de TAS no grupo C, 0.92mM e no grupo D 0.78mM; valores de SDO no grupo C 829.0 U/gr hg e no D 669.2 U/gr hg;

valores de GSH Gv no grupo C 15.6mmol/grhg e no grupo D 12.4 mmol/grh; valores de vitamina E Gv no Grupo C 7.2 nmol/grhg e no Grupo D de 14.2 nmol/grhg.

O conjunto dos resultados confirmam o impacto do stress oxidativo em patologia respiratória e alérgica que será particularmente importante entre a população mais idosa.

Neste grupo etário o desequilíbrio entre agressão oxidativa e capacidade residual de defesa será determinante na longevidade e na qualidade de vida.

A crescente informação disponível sobre esta vertente etiopatogénica tem de ser integrada na complexa atitude profilática e terapêutica desta patologia.

Abstract

The ageing process cause immunologic and inflammatory changes that will determine the individual ability to face external challenges throughout the all life. The bronchial asthma prevalence has been increasing in all developed countries, in all age groups. Being a chronic inflammatory disease it is important to identify different triggers involved in its severity. The oxidative stress as a result of Reactive Oxidative Species-ROS, increased production or as a result of anti oxidant defence decrease is probably associated with life longevity within different animal species and linked to pathophysiology of chronic bronchial inflammation. The lost of oxidant and antioxidant equilibrium, mainly in older people will affect other unrelated organs and global life quality.

The aim of this work is to evaluate the importance of different antioxidants defence mechanisms in the ageing process and in the pathophysiology of bronchial asthma.

A group A of 27 health individuals, mean age 40.7±9.6years, and a group B of individuals older than 65 years, mean age 75.8±6.8 years were studied. . This group included 41 aged health individuals, group C, mean age 78.8±7.0 years and a group of asthmatic patients D, mean age 72.3 ±5.0 years.

In A and C groups the TAS determination was performed; In C and D groups a clinical questionnaire was applied, skin prick tests to common aeroallergens were done, and also determined serum values of total antioxidant species-TAS, MDA, glutathione -GSH, Vit. A and Vit E. Finally superoxide dismutase-SDO, Malonildialdeide-MDA, GSH, glutathione peroxidase-GIHx and Vit E cellular analyses was also performed. D group patients did also lung function tests.

TAS group A values were 1.0mM and group B were 0.83mM.

All patients of D group were stabilised with FEV1 values of 73.6 %, and 34% of D group cases was polysensitised, 14% had isolated sensitisation to mites and 8% to pollen grains.

In B group MDA values were 1.9 mM and were related to age.

The main lab results in groups C and D with statistical significance showed: TAS C group values 0.92mM e group D 0.78mM. The SDO values C group were 829.0 U/gr hg and D group 669.2 U/gr hg. GSH Gv C group were 15.6mmol/grhg and D group were 12.4 mmolgrhg ; Vitamin E Gv Group C were 7.2 nmolgrhg and Group D were 14.2nmolgrhg.

These results confirm the impact of oxidative stress in respiratory and allergic pathology mainly in older population.

This reality is really important in elderly because it seems to be involved also both in life longevity and life quality.

This knowledge must be considered in prophylactic and therapeutic decisions in these pathologies.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento apresenta condicionalismos e especificidade próprios que interessa desvendar no sentido de compreender as transformações decorrentes desta evolução natural. O

ser humano começa a envelhecer no dia em que nasce e as modificações que ocorrem ao longo da sua vida são inevitavelmente resultado da sua herança genética modulada pelos condicionalismos do ambiente que o rodeia. As diversas doenças que ocorrem de forma cumulativa durante a vida hu-

mana fazem parte dessa acção modeladora presente nos indivíduos idosos que são submetidos a estudos de investigação clínico-laboratorial nesta faixa etária.

O processo de imuno-senescência, com modificação na resposta imune e inflamatória, reduzida em algumas das suas vertentes e ampliada noutras é a prova da complexidade evolutiva da natureza humana.

O aumento da esperança de vida permitiu retirar ensinamentos sobre aspectos menos clarificados de patologias crónicas com desenvolvimentos diversificados. Entre as mais bem estudadas destacam-se as doenças cardiovasculares, neurológicas e oncológicas que têm merecido particular atenção já que, são as mais conotadas com idade mais avançada e com o processo natural de viver.

A pesquisa de factores de risco para estas patologias crónicas e evolutivas centrou-se entre outros, no estudo dos processos de oxidação e mecanismos de defesa anti-oxidante. A terminologia “oxidante” é aplicada de forma simplificada às Espécies Reactivas de Oxigénio-ROS, e, de acordo com trabalhos recentes, os radicais de oxigénio estarão envolvidos no processo de senescência.

Já em 1956 Harman defendeu a teoria da ocorrência *in vivo* da geração endógena de radicais de oxigénio, que teriam acção nas principais biomoléculas – DNA, lipídios e proteínas. Esta teoria adquiriu mais consistência com a identificação em 1969 do enzima Superóxido Dismutase-SOD. A mitocôndria seria a principal fonte de oxidantes endógenos decorrente do processo de produção de energia e já foi demonstrado que indivíduos com maior longevidade tem uma menor produção de ROS.¹

Existem sem duvida vários locais de produção de oxidantes quatro dos quais tem motivado particular atenção: o transporte mitocondrial de electrões, o metabolismo peroxidativo dos ácidos gordos, as reacções do citocromo P 450 e as células fagocíticas durante os “burst” respiratório. Além destas fontes existe um elevado numero de enzimas capazes de gerar oxidantes em condições nor-

mais e patológicas. Vários isoenzimas da sintetase do oxido nítrico que estão envolvidas na produção de Oxido Nítrico-NO, fundamental em processos de regulação vascular e na resposta imune podem potenciar outras reacções oxidativas com caracter destruidor.²

Os alvos principais destes oxidantes endógenos são os lipídios, os ácidos nucleicos e algumas proteínas. Para fazer face as estas agressões as células estão equipadas com um extenso repertório de enzimas antioxidantes. A superóxido dismutase - SDO, que inactiva o O₂, a glutathiona peroxidase - GIPx e catalase, que actuando ambas sobre o peróxido de hidrogénio-H₂O₂- e transformando-o em H₂O são “eliminadores” enzimaticos; O acido ascórbico, vitamina E e glutathiona reduzida (GSH) fazendo parte das defesas não enzimáticas actuam de maneira interligada e podem ter particular importância a nível terapêutico.³

Daqui resulta que o metabolismo dos radicais de oxigénio é dinâmico surgindo lesão se cresce a geração de agressão oxidante ou redução da defesa anti oxidante ou ainda se falha o processo de reparação consequente.

A asma brônquica e uma doença inflamatória crónica envolvendo as vias aéreas centrais e periféricas. Num elevado numero de doentes tem etiologia alérgica e resulta de uma resposta exagerada aos alergenos do ambiente. Neste processo estão envolvidos diversos tipos celulares com uma inter-relação estreita destacando-se com fundamentais o mastócito o eosinófilo e o linfócito. A sua evolução arbitrária determina um leque comportamental alargado entre os períodos sintomáticos e de intercrise, com quadros de remissão completa, formas intermitentes e formas continuadas de gravidade variável.⁴

É sabido que a asma crónica, particularmente nas suas formas mais graves, se auto-perpetua, por condições inflamatórias locais que conduzem a progressiva deterioração da função respiratória.

As modificações na resposta imune que ocorrem ao longo da vida resultam em padrões de resposta aos antigénios que vão sendo progressivamente modificados.⁵

Os oxidantes podem ter um papel determinante na patogênese de algumas doenças pulmonares e brônquicas. Num ambiente naturalmente enriquecido em oxigênio os efeitos tóxicos dos oxidantes devem ser cuidadosamente contrabalançados pelo diversos sistemas de defesa antioxidante de forma a conservar normal a função celular a este nível.

A infiltração celular decorrente do processo inflamatório que ocorre nas vias aéreas propicia a produção acrescida de proteases e de oxidantes.

Estudos recentes demonstraram que os eosinófilos geram oxidantes através da Peroxidase eosinofílica-EPO na asma desencadeada por contacto com alérgeno. Os eosinófilos podem ainda favorecer a produção de Espécies Reactivas de Nitrogênio- RNS, como o NO que está aumentado na asma com conseqüente modificação oxidativa de proteínas.⁶

Durante a activação eosinofílica o fagócito sujeita-se a um “bust” respiratório gerando O₂ e o seu produto de dismutação H₂O₂. Simultaneamente são libertados os seus grânulos secretórios incluindo a EPO.

O stress oxidativo é uma situação em que existe um aumento da exposição a oxidantes associada ou não à redução do aporte de antioxidantes.

No ambiente pulmonar do indivíduo saudável existe uma presença importante de factores como o glutatião, superóxido dismutase, catalase, vitamina A, C e E e ainda antioxidantes de baixo peso molecular para dar resposta a oxidantes ambientais e do metabolismo celular.

Se a agressão oxidativa se torna dominante surgem lesões na função de proteínas, lipídios e ADN com inactivação das antiproteases e agressão directa ao tecido conjuntivo. Os elementos oxidantes provocam elevação da resposta inflamatória e recrutamento celular.

Existem evidências várias de que a doença atópica tem vindo a aumentar. Considera-se atopia como uma condição hereditária com propensão para produção de IgE que reage especificamente com alérgenos, desencadeia sintomas do tipo imediato e positiva testes cutâneos de hipersensibilidade por picada⁷. Estudos epidemiológicos realizados na

população geral indicam que se observa igualmente um acréscimo importante das situações de asma brônquica, que nos EUA se situa entre os 4,5 % e os 9 % no grupo etário com mais de 65 anos.^{8,9,10}

METODOLOGIA

População

A população escolhida para o estudo era constituída por 27 adultos saudáveis com 40,7±9.6, anos de idade (Grupo A) e 103 idosos (Grupo B), com mais de 65 anos de idade, não fumadores seleccionados a partir de uma população inicial de 250 indivíduos que frequentavam Centros de Dia (Grupo C) ou Consulta de Imunoalergologia (Grupo D). O Grupo C era constituído por 41 idosos saudáveis e o Grupo D incluía 62 asmáticos idosos. Foram considerados critérios de exclusão a presença de patologia sistémica, nomeadamente autoimune ou neoplásica, diabetes, dislipidemias, patologia hepática, cardíaca ou renal e ainda historia de infecção nas ultimas 6 semanas, ou de exposição recente a factores ambientais de risco.

A asma foi definida de acordo com as *Guide Lines* da Sociedade Americana Torácica, incluindo a recorrência dos sintomas respiratórios e a reversibilidade da obstrução das vias aéreas. Nenhum dos doentes asmáticos apresentava exacerbação recente ou modificação da medicação de base.

Nenhum doente cumpria corticoterapia sistémica e todos cumpriam corticoterapia inalada em doses entre 250 e 500mg de dipropionato de beclometasona diários.

Exames Complementares

Todos os idosos foram sujeitos a observação clínica para confirmação diagnóstica e exclusão de outra patologia.

Foi igualmente realizado a todos os indivíduos do grupo B um estudo analítico sumário que in-

cluía análise bioquímica do sangue (glicose, creatinina, transaminases, lipídios) e hemograma para complementar a informação recolhida pela história clínica.

Os doentes do grupo D foram submetidos a estudo de função ventilatória com realização de espirometria em espirometro Vitalograph Compact para determinação do Volume Expiratório Máximo Segundo-VEMS. Para avaliação de reversibilidade além do estudo basal efectuou-se uma prova de broncodilatação com 200 mg de salbutamol inalado.

Foram realizados a todos os indivíduos incluídos no estudo testes cutâneos de alergia por picada-prick, aos aeroalergénios comuns (ALK-ABELLO) e que incluía *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria tenuis*, *Blatella germanica*, Gato, Cão, *Dactylis glomerata*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Plantago lanceolata*, *Taraxacum officinale*, *Parietaria judaica*, *Artemisia vulgaris*, *Chenopodium album*, *Platanus*, *Quercus suber* e *Olea europaea*.

Como controlo positivo foi incluído cloridrato de histamina (10mg/ml) e como controlo negativo uma solução glicero-salina.

Os extratos alergénicos foram colocados na face anterior dos antebraços a uma distância de 3 cm entre eles e entre as articulações adjacentes e a picada realizada com lancetas metálicas tipo Morrow-Brown aplicadas perpendicularmente à pele com a profundidade de 1mm (Prick Lancetter-Dome Hollister Stier).

Após 20 minutos foram efectuadas as leituras dos diâmetros médios das pápulas em milímetros sendo considerados positivos as com diâmetro igual ou superior ao do controlo positivo e pouco positivos com diâmetro igual a dois terços do controlo positivo. Em todos os casos o diâmetro da pápula nos testes positivos foi igual ou superior a 3mm.

Metodologia laboratorial

Uma amostra de 10 ml de sangue venoso, colhido com heparina sódica para tubo de polipropileno, foi centrifugada a 3000 rpm, a 4° C, durante 10 minutos para obtenção do plasma, onde se procedeu, em todos os indivíduos do Grupo B à determinação das concentrações de Glutatião reduzido (GSH), Malonildialdeído (MDA), Vitaminas A e E e Capacidade Antioxidante Total (TAS). No Grupo A foi apenas determinado a TAS. A fracção de eritrócitos foi lavada três vezes com cloreto de sódio 0,9 %, efectuando centrifugações a 3500 rpm durante 10 minutos, a 4°C. O concentrado de hemácias foi alíquotado e congelado a -80°C, para posterior quantificação, no Grupo B, de MDA, GSH, Vitaminas A e E e medição das actividades enzimáticas da Glutatião peroxidase e da Superóxido dismutase.

O doseamento de GSH plasmático e eritrocitário foi efectuado usando reagentes comercializados pela Oxis International, Inc. sob a designação “Bioxitech GSH-400”, segundo método colorimétrico baseado na reacção com metilsulfato 4-cloro-1-metil-7-trifluorometil-quinolium.

O MDA, no plasma e eritrócitos, após hidrólise ácida na presença de ácido tiobarbitúrico, foi quantificado em sistema isocrático HPLC, Gilson, equipado com coluna analítica Spherisorb 5 mm ODS2 (4.6 x 250 mm), detector UV-Vis e injector automático de amostras, modelo 234, usando como fase móvel a mistura de 400 ml de metanol com 600 ml de tampão fosfato de potássio 50 mM, pH 6.8, fluxo 1 ml/min, sendo a calibração efectuada com 1,1,3,3-tetraetoxipropano.

O doseamento simultâneo das vitaminas lipossolúveis A e E foi efectuado por HPLC em fase reversa pelo método descrito por Milne, 1986 e modificado por Zaman, 1993. Os reagentes utilizados, adquiridos a Bio-Rad Laboratories GmbH, são comercializados sob a designação “Vitamin A/E by HPLC”.

Para avaliação da capacidade antioxidante total

do plasma foram utilizados reagentes da Randox comercializados sob a designação "Total Antioxidant Status", segundo metodologia baseada na capacidade plasmática de inibição de formação do cátion radical $ABTS^{\cdot+}$ (2,2'-azino-di-[3-etilbenzotazolona sulfonato]) de cor azul-esverdeada, cuja absorvância é mensurável a 600 nm.

A actividade enzimática da glutatião peroxidase (GlpX) eritrocitária foi medida espectrofotometricamente de acordo com o método descrito por Plagia e Valentine em 1967, modificado por Wendel, usando tert-butilhidroperóxido como substrato, sendo a formação de glutatião oxidado (GSSG) monitorizada por quantificação da oxidação do NADPH a $NADP^+$ a 340 nm, tendo sido a variação de absorvância registada em espectrofotómetro UVIKON UV-Vis termostatizado.

A actividade enzimática da superóxido dismutase (SOD) eritrocitária foi avaliada usando o método de McCord e Fridovich descrito por Flohé e Ötting, com base na inibição da velocidade de redução do citocromo-C pelo radical superóxido gerado no sistema xantina/xantina oxidase, onde a variação de absorvância foi igualmente medida em espectrofotómetro UVIKON UV-Vis termostatizado.

A análise estatística dos diversos parâmetros analisados foi efectuada, por comparação das médias registadas, através do teste de *t de Student*, sendo considerado significativos valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

No grupo controlo - Grupo A - com 27 indivíduos com $40,7 \pm 9,6$ anos de idade, 13 eram do sexo masculino e 14 do sexo feminino. No Grupo B, constituída por 103 idosos, com média de idade de $75,8 \pm 6,8$ anos, 68 eram do sexo feminino e 35 do sexo masculino. Este grupo B era constituído por 41 idosos saudáveis - Grupo C com média de idades de $78,8 \pm 7,0$ anos e 62 asmáticos-Grupo D, com média de idades de $72,3 \pm 5,0$ anos.

A observação clínica foi compatível com a inexistência de qualquer patologia associada. Os re-

sultados do estudo analítico sumário foram normais. Nenhum dos doentes referia agravamento recente das queixas respiratórias nem necessidade de recurso à urgência por crise nos 12 meses precedentes.

Os testes de função respiratória realizados a todos os doentes asmáticos revelaram obstrução brônquica moderada com valores médios de VEMS de 73,6 % do teórico previsível apresentando, 18 doentes, valores inferiores a 60 %.

De acordo com os testes cutâneos de alergia 14 doentes apresentavam reactividade cutânea moderada aos alergenios testados, com diâmetros das pápulas inferiores á histamina e 36 apresentavam reactividade cutânea marcada com diâmetro das pápula igual ou superior ao da histamina. 12 indivíduos asmáticos tinham testes cutâneos negativos.

A maioria dos doentes apresentava sensibilizações múltiplas, sendo 34% simultaneamente sensíveis a polen, ácaros e outros alergenios. Em 14% dos doentes foi observada uma sensibilização isolada a ácaros e em 8% a polen (Fig. 1).

Na amostra total de indivíduos idosos, Grupo B, os valores médios encontrados no plasma para os parâmetros relacionados com o processo de agressão e defesa oxidativa foram os seguintes: $26,4 \pm 8,6$ mM para a vitamina E, $21,9 \pm 26,9$ mM para a Vitamina A, $246,0 \pm 147,7$ mM para a GSH, e $1,9 \pm 1,0$ mM para a MDA.

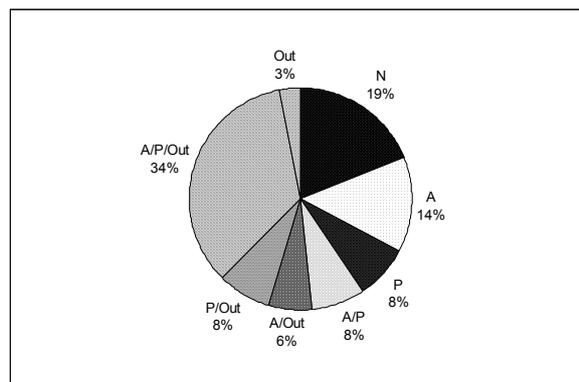


Figura 1. Distribuição percentual dos padrões de sensibilidade cutânea encontrados.

N: Negativo; A:Ácaros; P:Polen; Out: Outros.

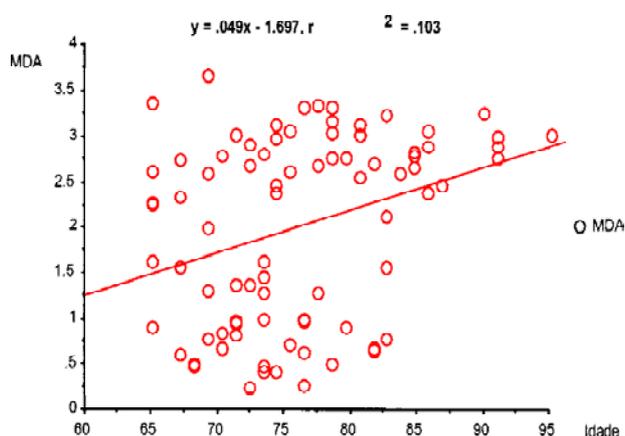


Figura 2. Curva de regressão obtida entre os valores de MDA plasmático e a idade $P < 0,05$

No glóbulo vermelho (Gv) foram encontrados valores de $732,6 \pm 240$ U/gr hg (hemoglobina) para a SDO, de $8,9 \pm 2,7$ U/gr hg para o GIPx Gv, de $1,7 \pm 4,7$ mmol/grhg, para o GSH Gv, de $34,9 \pm 16,2$ nmol/grhg para o MDA Gv e de $10,9 \pm 8,1$ nmol/grhg para a Vit E Gv. Foi observada uma correlação positiva entre os valores de MDA e a idade ($p < 0,05$) (Fig. 2). Nos outros parâmetros analisados não foi observada uma correlação estatisticamente significativa entre os valores encontrados e a idade.

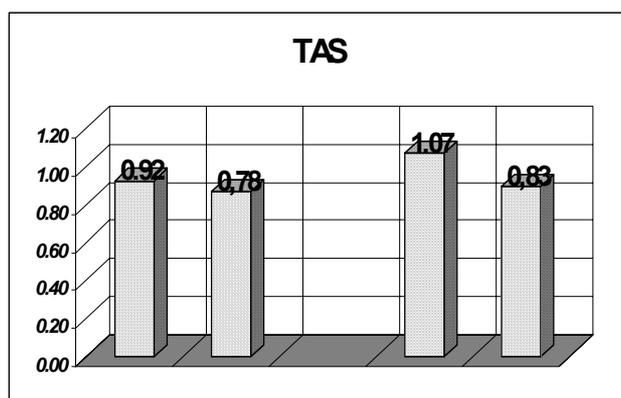


Figura 3. Valores de TAS em idosos saudáveis /Grupo C (0.92) e em idosos asmáticos/Grupo D (0.78). Valores de TAS em controles saudáveis/Grupo A (1.07) e no grupo de idosos/Grupo B (0.83).

O valor médio de TAS no grupo controlo-Grupo A foi de $1,07 \pm 0,12$ mM e no grupo B de $0,83 \pm 0,17$ mM ($p < 0,05$) (Figura 3)

A análise comparativa dos dois grupos de idosos-Grupos C e D, que foram estudados relativamente à Capacidade Antioxidante Total revela valores inferiores para o grupo de asmáticos. O valor médio de TSA é de $0,78 \pm 0,18$ mM para o grupo dos asmáticos e de $0,92 \pm 0,10$ mM para o grupo controlo, sendo a diferença observada entre grupos estatisticamente significativa ($P < 0,05$) (Fig. 3).

Relativamente ao valor de GSH este foi próximo nos dois grupos estudados, sendo de 246 ± 140 mM no grupo de asmáticos vs $245,0 \pm 160$ mM de saudáveis idosos. A mesma semelhança foi observada para a vitamina E com valor médio de $27,0 \pm 8,8$ mM no Grupo D e de $25,5 \pm 8,4$ mM no Grupo C.

O grupo de asmáticos analisados apresentavam valores significativamente inferiores da MDA $1,0 \pm 0,7$ mM quando comparados com os determinados para o grupo controlo- $2,8 \pm 0,29$ mM

Para a vitamina A os valores encontrados na população asmática de $1,8 \pm 0,5$ mM são iguais aos da população saudável, Grupo C, que foram também de $1,8 \pm 0,5$ mM

As determinações de antioxidantes em meio celular efectuadas em glóbulos vermelhos revelaram que o valor médio de SDO observado no grupo de asmáticos idosos, Grupo D, era de $669,2 \pm 181,3$ U/grhg significativamente inferior ao dos idosos saudáveis, Grupo C, que era de $829,0 \pm 253,7$ U/grhg ($P < 0,05$) (Fig. 4)

Foram também observados valores significativamente inferiores de GSH nos asmáticos idosos de $12,4 \pm 4,6$ mmol/grhg, Grupo D, comparativamente aos do Grupo C de saudáveis idosos que foram de $15,6 \pm 4,4$ mmol/grhg ($p < 0,05$) Figura 5

Foi também estatisticamente significativa a diferença observada na vitamina E do glóbulo vermelho de asmáticos idosos, Grupo D de $14,2 \pm 9,3$ nmol/grhg vs $7,2 \pm 3,9$ nmol/grhg do Grupo C ($p < 0,05$).

Os outros parâmetros analisados a nível celular foram próximos nos dois grupos estudados, nomeadamente o GIPx com $9,2 \pm 2,9$ U/grhg no Grupo D

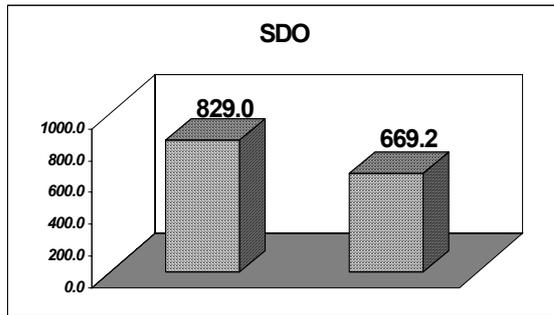


Figura 4. Valores de SDO em idosos saudáveis 829,0 U/grhg e em idosos asmáticos 669,2 U/grhg

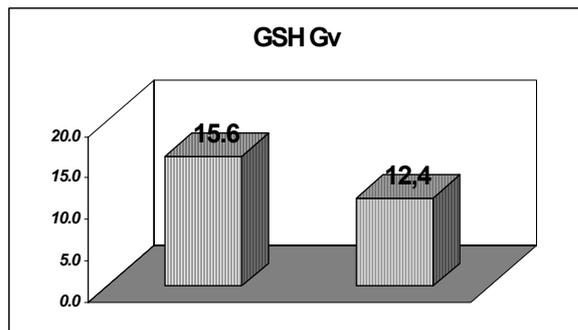


Figura 5. GSH nos asmáticos 12,4 mmol/grhg, Grupo D e no Grupo C de 15,6 mmol/grhg

e $8,5 \pm 2,2$ U/grhg no Grupo C e o MDA globular com valores de $32,5 \pm 21,6$ nmol/grhg no Grupo D e de $37,5 \pm 4,1$ nmol/grhg no Grupo C.

Avaliando apenas os 62 doentes idosos com asma brônquica, do Grupo D, relativamente aos

parâmetros que apresentaram diferenças estatisticamente significativas comparativamente ao Grupo C, foi possível observar que a presença de intensa reactividade aos aeroalergenos testados condicionava valores mais elevados de MDA plasmático e mais reduzidos de SDO, embora as diferenças observadas não fossem estatisticamente significativas (Quadro I).

A redução de GSH e da Vitamina E determinadas no glóbulo vermelho era significativamente mais marcada nos asmáticos alérgicos ($p < 0,05$) (Quadro II).

Ainda relativamente aos 62 idosos com asma brônquica, do Grupo D, comparando parâmetros de antioxidantes e de MDA entre os 18 doentes que apresentavam valores de função ventilatória mais comprometida ($VEMS < 60\%$) e os restantes doentes do grupo observaram-se valores semelhantes. Apenas os valores de vitamina E eram significativamente inferiores nos doentes com função ventilatória mais reduzida (Quadro III).

Outros valores encontrados para os doentes com $VEMS > 60\%$ e com $VEMS < 60\%$ (GSH: $233,1 \pm 149,9$ mM vs $247,0 \pm 139,0$ mM; GIPx Gv $8,8 \pm 2,3$ vs $9,4 \pm 3,7$ U/gr hg; GSH Gv: $11,6 \pm 4,8$ vs $12,4 \pm 4,0$ mmol/gr hg; MDA Gv: $28,6 \pm 18,2$ vs $32,4 \pm 26,4$ nmol/gr hg) apresentavam ainda valores muito aproximados.

A vitamina E no glóbulo vermelho apresenta valores superiores de $17,4 \pm 11,2$ nmol/gr hg nos doentes que apresentavam valores de VEMS mais reduzido comparativamente aos que tinham valores mais aproximados da normalidade, de $10,8 \pm 7,2$

Quadro I. Valores comparativos entre idosos asmáticos do Grupo D (n=62), com testes cutâneos fortemente positivos (n=36) e com testes cutâneos negativos (n=12). Não foram incluídos na análise comparativa 14 asmáticos com reactividade cutânea moderada aos alérgenos testados.

	N ^a	MDA	TAS	SDO
Asma				
Testes positivos (+++)	36	$1,2 \pm 0,9$	$0,78 \pm 0,2$	$617,9 \pm 182,1$
Testes negativos	12	$0,76 \pm 0,4$	$0,78 \pm 0,2$	$722,7 \pm 274,4$

Quadro II. Valores comparativos com diferenças estatisticamente significativas entre idosos asmáticos do Grupo D (n=62), com testes cutâneos fortemente positivos (n=36) e com testes cutâneos negativos (n=12). Não foram incluídos na análise 14 asmáticos com reactividade cutânea moderada aos alérgenos testados.

	N ^a	GSH Gv	VIT E Gv
Testes positivos (+++)	36	11,8±4,3	11,98±7,4
Testes negativos	12	15,2±3,9	22,1±11,4
		p<0,05	p<0,05

Quadro III. Valores comparativos entre idosos asmáticos do Grupo D (n=62) relativamente a parâmetros de função ventilatória.

	N ^a	MDA	TAS	SDO	VIT E	VIT A
Asma VEMS > 60%	44	1,2±0,9	0,81±0,2	623,0±182,1	28,9±8,4	1,7±0,4
Asma VEMS < 60%	18	0,94±0,5	0,77±0,2	643,1±145,5	23,2±8,6	1,9±0,5

sendo essa diferença estatisticamente significativa (p<0,05)

DISCUSSÃO

O presente estudo constitui uma análise simultânea da interferência dos antioxidantes no processo de envelhecimento e na fisiopatologia da asma brônquica no idoso. Procede ainda à caracterização desta entidade clínica num grupo etário mais avançado analisando, nomeadamente, parâmetros como o padrão de sensibilização e o grau de obstrução brônquica.

Com efeito a percentagem de atopia entre os asmáticos idosos pode variar de 13% até cerca de 40 %^{5,8,11,12}. A sensibilização não difere da que é

frequentemente reportada noutras idades e inclui os seguintes grupos de alérgenos : ácaros, fungos, árvores, gramíneas, arbustos e faneras⁹. Estes doentes arbitrariamente seleccionados a partir de uma consulta de imunoalergologia revelaram padrões de reacção intensa a um significativo grupo de alérgenos. A maioria estava polisensibilizado, reconhecendo os grupos de alérgenos mais frequentes da região e encontrava-se num período estável da doença apresentando valores médios de função ventilatória pouco reduzidos relativamente aos teóricos previsíveis para a idade, sexo e constituição física.

De facto os asmáticos idosos são mais alérgicos que a população geral do mesmo grupo etário embora a reactividade cutânea e o valor de IgE tendam a diminuir com a idade.¹³ Em indivíduos pre-

dispostos parece assistir-se a uma aquisição progressiva de sensibilização eventualmente menos exuberante, mas de repercussão patológica não desprezível.

Estes doentes, correctamente medicados, cumpriam corticoterapia inalada e estariam, na sua maioria, clinicamente estabilizados, sem obstrução significativa das grandes vias aéreas.

Neste trabalho foi observada um aumento claro dos níveis de malonildialdeído (MDA), um produto de peroxidação lipídica nas idades mais avançadas, independentemente da existência de patologia brônquica. Outros autores têm referido estes aumentos de malonildialdeído à medida que a idade avança, que se acompanham da redução de vitamina E e está associado ao processo de envelhecimento.^{14,15}

A objectivação do efeito oxidante quando associada a um decréscimo de factores antioxidantes plasmáticos, surge como a concretização da rotura do equilíbrio que ocorre durante o processo de envelhecimento. No presente trabalho foi evidente e estatisticamente significativa a correlação entre os valores de MDA plasmático e o percurso etário.

Para alguns autores o Estado Antioxidante Total - TAS é o parâmetro de eleição para análise da capacidade antioxidante e constitui-se como um indicador privilegiado para avaliação de grupos e de patologias. Para os seus defensores é possível que a redução isolada de um indicador seja compensada pelo aumento de outro, num equilíbrio dinâmico não completamente detectável por determinações isoladas e por isso incompletas. Da acção das Espécies Reactivas de Oxigénio, ROS, sobre as principais biomoléculas poderá resultar disfunção e morte celular ou uma resposta adaptativa, em grande medida condicionada pela capacidade antioxidante individual, que permitirá a sobrevivência da célula.

Considerando o grupo de idosos na globalidade, grupo B o valor encontrado para o TAS de $0,83 \pm 0,17$ foi muito inferior ao do grupo etário mais jovem, referido com controlo, grupo A e que era de $1,07 \pm 0,12$ concordante com a redução de defesas

que ocorrem neste ponto com o decorrer da idade.

Sendo a asma uma doença caracterizada pela inflamação crónica das vias aéreas as células inflamatórias e epiteliais geram ROS que se correlacionam com a gravidade da doença^{16,17}. Os asmáticos tem ainda valores elevados de Oxido Nítrico e outras Espécies Reactivas Nitrogenadas-RNS nas vias aéreas devido ao aumento do NO sintetase pelas células epiteliais. Mas apesar de um claro aumento do stress oxidativo e nitroxidativo nas vias aéreas dos asmáticos as enzimas antioxidantes celulares não se encontram habitualmente elevadas.^{18,19} No presente trabalho foi observada uma redução significativa do GSH celular dos asmáticos, sendo ainda mais acentuada entre os asmáticos alérgicos, enquanto a Vitamina E celular registava aumentos significativos, estes privilegiando a asma não alérgica. Estas variações podem corresponder a défices que funcionam como factores de agravamento ou resultarem fundamentalmente do consumo originado pela resposta ao processo de agressão continuada. Nestes dados podem estar objectivados fenómenos de compensação celular locais. No plasma os valores de Vitamina E não diferiram significativamente entre idosos asmáticos e não asmáticos. Parece pois que a capacidade antioxidante desta vitamina e o seu papel protector não será muito efectiva desenvolvendo-se a sua acção tendencialmente compensatória, preponderantemente na membrana celular. De igual modo, no presente trabalho, o GSH plasmático não se apresenta como desempenhando uma acção preponderante na fisiopatologia da asma, remetendo-se a importância da sua intervenção para as acções desenvolvidas ao nível da membrana celular.

No Homem as células epiteliais do trato respiratório segregam antioxidantes para o meio extracelular. Antioxidantes como glutathiona, o ácido úrico, vitaminas C e E presentes no fluido de revestimento do epitélio pulmonar têm funções de defesa relativamente à agressão continuada do meio. Estes antioxidantes são consumidos de acordo com exposição e tempo, limitando a oxidação de macromoléculas como lípidios proteínas e carbo-hidra-

tos²⁰. De acordo com alguns autores os asmáticos terão um decréscimo selectivo de SDO, conservando a catalase e a glutatona peroxidase-GIPx valores sobreponíveis à população normal.^{18,21} Neste grupo de asmáticos idosos foi observado uma redução estatisticamente significativa de SDO, concordante aliás com o papel primordial que a SDO desempenha no processo inflamatório brônquico.

Sabe-se ainda que a expressão de mRNA da glutatona peroxidase - eGIPx em células epiteliais brônquicas de asmáticos está aumentada e que ocorrem variações rápidas do GSH após exposição a ROS. Com efeito pode ocorrer uma rápida indução do GSH intracelular como resposta ao stress oxidativo após uma depleção transitória do GSH^{15,22,23}. Outra forma de resposta protectora consiste na importação para o interior celular do GSH expelindo a sua forma oxidada.^{15,22,23} Neste estudo os valores de GIPx são muito próximos entre os idosos independentemente de serem saudáveis ou terem patologia obstrutiva brônquica. Parece assim que este mecanismo de defesa pode estar parcialmente frenado nos doentes mais idosos. Níveis fisiológicos de GSH potenciam a acção dos ROS na expressão de eGIPx, mas a expressão exagerada de SDO previne a indução de GIPx, sugerindo a importância de uma análise dinâmica para uma completa interpretação deste equilíbrio.

As espécies reactivas de oxigénio têm um papel de agressão mas estão igualmente envolvidas em diversas reacções de defesa da célula. Níveis elevados destes antioxidantes podem provocar roturas nestes equilíbrios com consequências imprevisíveis e indesejáveis

Os eosinófilos tem um papel crucial na defesa inata do hospedeiro. O seu recrutamento e activação constitui uma característica da asma, nomeadamente após provocação alérgica. Estas células estão equipadas com um potente arsenal proteico e enzimático destinados a provocar lesão aos seus alvos biológicos. O “burst” respiratório dos eosinófilos humanos produz entre três a dez vezes mais O₂ que o produzido por um número correspondente de neutrófilos. A EPO amplifica o potencial oxi-

dante do H₂O₂ gerado de forma a criar potentes oxidantes reactivos.^{24,25} As Espécies Reactivas de Nigénio - RNS- geradas irão exercer uma acção importante na modificação de proteínas que ocorre no tecido brônquico conforme observado em tecidos de biopsia ou em LLBA de asmas graves⁶. De facto verificou-se no presente trabalho uma redução significativa do TAS dos doentes asmáticos tal com havia sido observado na população idosa e que testemunha de forma mais global a capacidade de intervenção das defesas antioxidantes e dos ROS na patogenia da asma.

Os antioxidantes lipossolúveis actuam na rotura de cadeias oxidantes eliminando os radicais peroxil e assim prevenindo a propagação do processo de peroxidação lipídica²⁶. O retinol funciona como um factor chave para a conservação da diferenciação celular do epitélio broncoalveolar. Uma dieta rica em beta carotenos e em vitamina E, assim como valores séricos mais elevados destes dois elementos podem relacionar-se com uma prevalência reduzida de dispneia e de bronquite crónica, não se observando contudo obtenção de qualquer efeito protector para esta patologia, com o suplemento adicional destas vitaminas²⁷. Neste grupo de asmáticos idosos foram observados valores vitamina A plasmática semelhante entre asmáticos e saudáveis, ressaltando destes dados o caracter protector pouco constante que as vitaminas assumem na defesa antioxidante.

Os valores de MDA no grupo de doentes asmáticos idosos não está aumentado relativamente ao grupo controlo como vem referido em alguns trabalhos. Contudo os estudos realizados nesta patologia não incluíam idades tão avançadas e este parâmetro é susceptível de ser fortemente condicionado pelo factor idade conforme foi discutido acima e é claro no presente trabalho. Determinações realizadas no laboratório onde foi desenvolvido este estudo, incidentes sobre indivíduos saudáveis com média de idades de 63,1 anos encontraram valores inferiores às do grupo de asmáticos idosos e às dos saudáveis idosos do presente trabalho. (dados ainda não publicados) reforçando a implicação que a

idade tem neste indicador biológico. Por outro lado, o grupo de asmáticos incluídos no estudo estava medicado com corticoterapia inalada e clinicamente bem controlado de acordo com os valores médios de função ventilatória. A administração de doses correctas de fármacos antiasmáticos, nomeadamente a associação preconizada de proprionato de fluticasona e de salmeterol respectivamente nas doses de 500 e 100mg/dia durante um mês corrige parcialmente as diferenças positivas de malonildialdeído comparativamente aos controlos e aos asmáticos não tratados tanto no soro como no líquido de lavagem bronco-alveolar. Esta reversão parcial é susceptível de ser objectivada na função respiratória²⁸. Apesar de não ter sido possível encontrar diferenças estatisticamente significativas, comparando o grupo de asmáticos idosos com sensibilização alérgica intensa com o dos asmáticos não alérgicos encontram-se, nos primeiros, valores mais aumentados de MDA e valores ainda mais reduzidos de SDO. Neste trabalho com a metodologia utilizada não foi possível estabelecer uma correlação entre função ventilatória reduzida e indicadores de desequilíbrio oxidativo, a não ser a redução da vitamina E plasmática nos doentes com função pulmonar mais comprometida.

As Espécies Reactivas de Oxigénio e o Stress Oxidativo estão envolvidos no envelhecimento e em processos com ele relacionados, nomeadamente com a HTA, demência e arteriosclerose. A asma brônquica, mesmo quando aparentemente controlada, pode estar associada a uma redução das defesas antioxidantes e condicionar um agravamento adicional destas patologias degenerativas. Nas vias aéreas a lesão do epitélio devido a agressão alérgica e a acção de mediadores inflamatórios conduz ao influxo de proteínas e inflamação reaccional, esta potenciada pela agressão oxidativa. A redução da Capacidade total antioxidante terá um papel determinante na patogénese da asma, particularmente no indivíduo idoso. Acresce ainda que, a intervenção significativa de algumas espécies antioxidantes como o superóxido dismutase e o glutatião peroxidase actuando num equilíbrio dinâmico e em per-

manente mutação constituem de facto, factores de agressão numa idade problemática e que tudo indica deverá constituir a curto prazo uma parcela importante da população geral²⁹. A investigação crescente, dirigida ao esclarecimento da importância fisiopatológica que estes marcadores assumem conduzir, necessariamente, a uma revisão no conceito de profilaxia, de intervenção terapêutica e de monitorização nesta patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Barja G., Mitochondrial oxygen radical generation and leak sites of production in states 4 and 3, organ specificity and relation to aging and longevity. *J Bioenerg Biomembr* 1999 Aug 31(4) 347-366.
2. Kenneth B., Beckman A., Bruce N. The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev.* 1998, 78:547-81
3. Grazina, M. Oliveira, C. Envelhecer Vivendo. *Aspectos Bioquímicos*, 2001, 93:110
4. Todo-Bom, A. Envelhecer Vivendo. *Envelhecimento Alergológico*, 2001, 112:122
5. Braman, S., Kaemmerlen, J., Davis, S. Asthma in the Elderly. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143, 336:340.
6. Macpherson, J., Comhair, S., Erzurum, S., Klein, D., Lipscomb, M., Samoszuk, M., Hazen, S. Eosinophils are a major source of nitric oxide-derived oxidants in severe asthma: characterization of pathways available to eosinophils for generating reactive nitrogen species. *The Journal of Immunology*, 2001, 166, 5763-5772.
7. Evans R. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. In: *Allergy: principles and practice Part II*. Middleton E, Reed CE (eds), 1993: p1109.
8. Montanaro A., Bardana, E., Immun. *Allergy Clin. Nort Am: Treatment of Asthma and Allergic Disease in the Elderly*. 1997.
9. Asthma in the Elderly. Barbee R. Bloom J. *Lung Biology in Health and Disease*. Vol 108.
10. Yunginger J., Reed C., O Connell E.; A community-based study of the epidemiology of asthma: Incidence Rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-94.
11. Ford R. Aetiology of asthma: A review of 11551 cases (1958-1968). *Med J Aust* 1969; 1:628-31
12. Costa A, Mendes A, Santos A, Pregal A, Silva S, Ferreira M, Palma Carlos L, Palma Carlos. Asthma in the elderly retrospective study. *Allergy, Supp* 73, vol 57. 2002, 330.
13. Burrows, B., Lebowitz M.; Barbee R, Cline, M. Findings before diagnoses of asthma among the elderly in a longitudinal study of a general population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 870-877
14. Mehmetcik G, Ozdemiler G, Kanbagli, Toker G, Uysal M, Age-Related Changes in Plasma Lipid Peroxidation and Antioxidant System in Humans and Rats. *Arch Geront Geriatr* 1997, 25 305.
15. Kelly F, Mudway I, Blomberg A, Frew A, Sandstrom T Altered lung antioxidant status in patients with middle asthma. *Lancet* 1999, 354, 9177-92
16. Saleh D, Ernest P, Lim S, Barnes P, Giaid A Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients with induction of nitric oxide synthetase: effect of inhaled glucocorticoid. *Faseb J*, 1998, 12, 929-37.
17. Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Takeda T, The role of free radicals in airway obstruction in asthmatic patients. *Chest* 1991, 100, 1319-22.

18. Smith L, Shamsuddin M, Sporn P, Demenberg M, Anderson J. Reduced superoxide dismutase in lung cells of patients with asthma. *free radic. Biol. Med.* 1996,95:1301-08
19. Comhair S, Bhatena P, Dweik R, Kavuru M, Erzurum S. rapid loss of superoxide dismutase activity during antigen induced asthmatic response. *Lancet* 2000,355:624-30
20. Kelly F, Tetley T. Nitrogen dioxide depletes uric acid and ascorbic acid but not glutathion from lung lining fluid. *Biochem J* 1997,325:95-9
21. De Raeve H, Thunnissen F, Kaneko F, Guo F, Lewis M, Kavuru M, Secic M, Erzurum S. decreased Cu,Zn-SOD activity in asthmatic airways epithelium: correction by inhaled corticosteroid in vivo. *Am J Physiol*,1997, 272, L148-54.
22. Rahman I, Antonicelli F, MacNee W. Molecular mechanisms of the regulation of glutathione synthesis by tumor necrosis factor α and dexametasona in human alveolar epithelial cells. *J Biol Chem* 1999,274, 5088-96.
23. Comhair S, Bhatena P, Farver C, Thunnissen F, Erzurum S. Extracellular glutathione peroxidase induction in asthmatic lungs: evidence for redox regulation of expression in human airway epithelial cells. *FASEB J*,2001,15:70-8.
24. Babior, BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N.Engl.J.Med.* 1978, 298:659.
25. Someya, A, Nishijima, H, Nunoi, S, Irie, I, Nagaoka, Study on superoxide-producing enzyme of eosinophils and neutrophils comparison of NADPH oxidase components. *Arch. Biochem Biophys*,1997, 345:357.
26. Kelly F, Mudway I, Krishna M, Holgate S. The free radical basis of air pollution: focus on ozone. *Respir Med* 1995, 89:647-56.
27. Rautalahti, M, Virtano, J, Haukka, J, Huttunen et al. The effect of α -tocopherol and beta-carotene supplementation on COPD symptoms. *Am J Resp Crit Care Med*,1997,144:7-52.
28. Ozaras, R, Taham V, Turkmen S, Talay F, Besirli K, Aydim S, Uzum H, Cetinkaya A. Changes in malondialdehyde levels in bronchoalveolar fluid and serum by the treatment of asthma with inhaled steroid and beta2 agonist. *Respirology* 2000 Sep; 5(3):289-92
29. Mota Pinto, A. Envelhecer Vivendo. *Das Teorias à Fisiopatologia*:13:29,2001.

Alergia ao *Anisakis simplex* na população portuguesa

Allergy to *Anisakis simplex* in the Portuguese Population

Carlos Nunes, Susel Ladeira, António Mergulhão

Resumo

OBJECTIVO

Este estudo tem por objectivo avaliar a sensibilização específica ao *Anisakis simplex*, numa Região portuguesa, barlavento algarvio, com tradição piscatória e com elevado consumo de diferentes espécies de peixe. Numa segunda fase, pretende-se reavaliar, 3 anos depois, todos os indivíduos que tenham demonstrado alterações clínico-laboratoriais.

METODOLOGIA

Procedeu-se à selecção aleatória de 100 indivíduos utentes do Centro de Saúde da área, com idades superiores a 10 anos, distribuídos equitativamente por faixas etárias e sexo. Na amostra em estudo foi aplicado um inquérito clínico e procedeu-se à realização de testes de sensibilidade cutânea (TSC) incluindo alimentos e *Anisakis simplex* para estudo da hipersensibilidade imediata, bem como doseamento sérico da IgE total específica.

Pretendeu-se analisar as eventuais reacções alérgicas resultantes da ingestão de peixe e correlação com os antecedentes pessoais de doença alérgica respiratória, digestiva e cutânea, bem como com a presença de antecedentes familiares atópicos.

A mesma metodologia foi aplicada posteriormente (3 anos depois) em todos os indivíduos que tenham demonstrado alterações clínico-laboratoriais.

Como análise estatística utilizou-se o método T de Student para variáveis contínuas e o qui-quadrado para as variáveis não contínuas.

RESULTADOS

O diagnóstico clínico de urticária esteve presente em 15 % da totalidade da amostra. Os TSC a alimentos fora positivos em 9 % dos indivíduos, sendo os alergénios de peixe responsáveis por 3 % das sensibilizações.

A presença de IgE específica sérica (RAST- Pharmacia) para *Anisakis simplex* esteve presente em 8 indivíduos; 4 deles com baixas concentrações e os restantes com valores moderados. Porém, os TSC pelo método de *Prick* (IPI-Madrid) apenas foi positivo em 5 desses indivíduos.

Os 8 indivíduos que apresentaram IgE específica para *Anisakis* foram submetidos, 3 anos depois, a nova reavaliação clínico-laboratorial. Pretendeu-se avaliar se teria ocorrido compromisso clínico, bem como comparar a sensibilidade cutânea e a concentração de anticorpos IgE, em

relação aos valores iniciais. Nesta fase, 3 dos 8 indivíduos mantinham persistência de IgE específica sérica para este parasita, positividade nos TSC e determinações elevadas de IgE total. No entanto não existiu clínica de doença parasitária e os procedimentos laboratoriais reduziram de magnitude ($p < 0.01$).

Usou-se como critérios de diagnóstico para a hipersensibilidade a *Anisakis* a existência cumulativa de 3 parâmetros : 1) Urticária, angioedema ou anafilaxia num intervalo de 6 horas após a ingestão de peixe; 2) Anticorpos IgE específicos (RAST) positivos para o *Anisakis simplex* e 3) Positividade nos testes cutâneos com um extracto de *Anisakis simplex*. Para o diagnóstico de anisakiase gastroalérgica foi considerada a obrigatoriedade de sintomatologia digestiva dolorosa associada a sintomatologia cutânea e demonstração do parasita na mucosa gástrica.

Nesta amostra não existiram casos de infestação com repercussão clínica traduzida por anisakiase, nem formas clínicas correlacionadas com hipersensibilidade a *Anisakis*. Contudo a existência de Ac para este parasita detectada através de testes cutâneos e de RAST, pressupõe a existência potencial de indivíduos na população portuguesa que possam vir a evoluir para formas com sintomáticas.

CONCLUSÃO

O envolvimento do *Anisakis simplex* em patologia humana adquiriu recentemente uma nova dimensão pela demonstração de casos clínicos com elevada severidade e dependentes de reacções de hipersensibilidade. Importa, pois, alertar as unidades hospitalares portuguesas para esta “recente” patologia, nomeadamente nas zonas piscatórias, onde existem hábitos alimentares de ingestão de peixes e crustáceos frescos deficientemente confeccionados.

Palavras chave: anisakis simplex, epidemiologia, alergia, Portugal

Abstract

BACKGROUND

The aim of this study was to investigate the specific antibodies to anisakis simplex (a fish parasite) amongst consumers of seafood within a fishing area. On a second phase, three years later we have analysed the prevalence and sensitisation to the parasite in all individuals who had been found to carry specific antibodies to anisakis simplex in the previous study.

METHOD

The study was made in Algarve (southern Portugal) and encompassed a random sample of 100 individuals over 10 years old with equal distribution by age and sex, whom used the health centre unit. Through questionnaires we analysed the allergic reactions to eating habits and correlations were made between personal and familiar allergy antecedents and coexistence of respiratory, digestive or dermatological pathologies. The presence of antibodies to anisakis simplex was studied by skin prick test (SPT) and RAST. The levels of total IgE and specific IgE to anisakis simplex also were analysed.

We had used the same methods three years later for the sensitised patients to know more related to the sensitisation to this parasite.

For statistical analysis we used the two-tailed Student's t test for continuous variables and the Chi-square test for non-continuous variables

RESULTS

Urticaria was verified in 15% of the individuals. Using SPT we found 9% hypersensitivity to foodstuffs and 3% to fish. We found 8 individuals with the existence of specific antibodies to Anisakis simplex in the bloodstream (RAST > 0.35 kU/l). Four of these had low levels and the other had moderate levels. By SPT (IPI – Madrid) we found positively in 5 of those individuals.

Three years after the initial study in the 8 individuals, who had antibodies to Anisakis simplex, were submitted to revaluation of the level of their sensibility.

We noted that only 3 of them still had antibodies to Anisakis simplex in the bloodstream, positive reactions on skin tests and high levels of total IgE. However, no case of disease (anisakiasis) was recorded, and moreover the levels of antibodies in the blood and the skin positively had decreased.

The cumulative existence of 3 parameters were used as criteria for the diagnosis of anisakiasis: 1) urticaria, angioedema or anaphylaxis within 6 hours of the ingestion of fish; 2) specific IgE antibodies to anisakis simplex; 3) positive reactions in SPT to an extract of anisakis simplex.

Considering the above-mentioned criteria no case of disease was found, even in those who have showed sensitisation to parasite. However the existence of antibodies to anisakis simplex, indicates the probable existence of people within the Portuguese population that have come into contact with the parasite without getting ill.

CONCLUSION

Until few years ago the diagnosis of this pathology was unnoticeable and was confused with adverse food reactions.

So, we concluded, therefore, that is a need to alert Portuguese health authorities to this recent pathology. Namely in fishing areas or where habits of undercooking fish exist.

Key-words: anisakis simplex, epidemiology, allergy, Portugal

INTRODUÇÃO

O *Anisakis simplex* é um parasita da classe dos nemátodos. Em 1876 Leuckart descreveu pela primeira vez um caso de parasitação humana, por este helminta, numa criança na Gronelândia. Contudo, só no século XX e a partir dos anos 60, van Thiel estabeleceu uma relação causa-efeito do *Anisakis* no seu estadio III e a doença humana¹.

Existem 4 tipos de *Anisakis*: *simplex*, *physeris*, típico e *schupakovi*. Todos eles parasitam o estômago de mamíferos marinhos. Os ovos são eliminados nas fezes após serem ingeridos por um hospedeiro onde se desenvolve até atingir 2 a 3 cm de comprimento. O ciclo só fica completo quando voltar a parasitar o estômago de um mamífero marítimo onde atinge a fase adulta. Os hospedeiros são vários e vão desde sardinha, bacalhau, salmão, arenque, pescada, cavala, bonito, lulas, etc..

O homem pode ser parasitado fortuitamente quando ingere algum tipo de peixe cru (caso do “sushi” no Japão), mal cozinhado ou marinado. Varias formas clínicas foram descritas na Holanda, França, EUA, Japão, Reino Unido e Espanha²⁻⁹.

Têm sido descritas formas gastrointestinais e extra-intestinais (hepática, esplénica e pulmonar).

As formas gastrointestinais podem subdividir-se em:

Luminal – quando apenas existe a aderência do parasita à mucosa digestiva e é quase sempre assintomática, podendo as larvas serem detectadas nas fezes e nos vômitos.

Gástrica – associada a náuseas, vômitos e epigastralgias que surgem 24-48 horas após a ingestão e acompanham-se frequentemente de sintomas cutâneos.

Intestinal – sintomatologia semelhante a uma apendicite, ileíte ou diverticulite, podendo, até, evoluir para perfuração intestinal com peritonite.

Audicana e outros⁹⁻¹⁰ verificaram que alguns indivíduos mesmo com ingestão de peixe presumivelmente bem cozinhado, tinham reacções alérgicas cutâneas ao *Anisakis simplex*, comprovadas por testes de alergia e doseamentos de IgE específica. Contudo, essas reacções alérgicas não surgiam quando era consumido peixe não infestado pelo parasita. Assim, concluíram que na base da alergia

ao *Anisakis simplex* estava a termoestabilidade dos vários antígenos do parasita do peixe ingerido, os quais após a ligação à IgE dos indivíduos condicionava uma reacção de hipersensibilidade.

Perante a possibilidade de existir, na população portuguesa, uma situação de risco potencial de sensibilidade a este parasita, projectámos um estudo epidemiológico numa região piscatória, no Barlavento algarvio onde, ainda, existem alguns hábitos de ingestão de peixe marinado ou com deficiente cozedura. Recorda-se que em 1995 esta parasitose era quase desconhecida em Espanha e desde então algumas dezenas de trabalhos tem sido publicada sobre este assunto.

Habitualmente, nos indivíduos parasitados existem hábitos de ingestão de peixe cru ou insuficientemente cozinhado. O diagnóstico faz-se pela anamnese, exames analíticos e radiológicos (há pseudo-obstrução com níveis hidroaéreos), provas cutâneas e endoscopia. É frequente, também, a presença de leucocitose com eosinofilia, e aumento da IgE total e IgE específica a *Anisakis* (determinada por técnicas de CAP ou de *Immunoblotting*).

As provas cutâneas pela técnica Prick test utiliza um extracto de *Anisakis simplex* na concentração de 1 mg/ml e a sua leitura aos 15 minutos e às 24 horas¹¹.

MÉTODOS

A região do oeste algarvio, conhecida como Barlavento, tem cerca de 200 000 habitantes e a selecção da amostra foi efectuada de forma aleatória entre a população utente do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Foi definida uma amostra de 100 indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 10 anos, habituais consumidores de peixe (mais de 3 vezes por semana). Todos os intervenientes deram o seu consentimento por escrito. Nos menores de 18 anos houve o consentimento dos pais e/ou educadores.

A distribuição da amostra foi equitativa relati-

vamente à idade e sexo (Quadro I). A todos os inquiridos foi solicitado o preenchimento de um inquérito com 12 questões, referentes a reacções alérgicas e/ou pseudoalérgicas a alimentos, existência de antecedentes alérgicos pessoais e/ou familiares e eventual coexistências de outras patologias. (Anexo 1).

Idade em anos	M	F	%
≤ 20	8	9	17
> 20 ≤ 40	13	13	26
> 40 ≤ 60	14	15	29
> 60	15	13	28
Total	50	50	100

A toda a amostra, coincidente com o preenchimento do inquérito clínico, procedeu-se a recolha sanguínea por punção venosa para doseamento de IgE total pelo método Elisa e IgE específica para *Anisakis simplex* pelo método CAP System (Pharmacia & Upjohn, Uppsala, Suécia). No dia imediato foram efectuados testes de hipersensibilidade para alérgenos alimentares incluindo:

ALK-Abelló – Horsholm, Dinamarca

- mistura de peixes Brancos (Bacalhau, Linguado, Robalo, Pescada)
 - mistura de peixes azuis (Besugo, Anchova, Salmonete, Sardinha)
 - sardinha
 - bacalhau
 - pescada
 - clara de ovo
 - gema de ovo
- Stallergènes-DHS, França
- laranja
 - morango

- camarão
 - tomate
 - carne de porco
 - oleaginosas
- IPI, Espanha
- *Anisakis simplex*

Utilizou-se o método da picada (Prick test) e como instrumento para a picada foi usado um conjunto de 8 micro-lancetas de material de plástico de uso único, constituído por várias microagulhas transportando o alergénio líquido nos seus espaços (Lincoln Labs. - EUA). Este método é mais fidedigno, correcto e adequado que o tradicional uso de lancetas, por permitir sempre a mesma quantidade de alergénio e manter a mesma distância entre os pontos de picada, independentemente da força de pressão do utilizador. Considerou-se uma reacção positiva quando a reacção fosse $>4 \text{ mm}^2$ ou superior à reacção da histamina.

Nenhum dos indivíduos estudados referiu ingestão de anti-histamínicos, corticosteróides ou benzodiazepínicos nas 48 horas anteriores à realização dos testes de sensibilidade cutânea e da recolha das amostras de sangue.

Considerou-se critério para a hipersensibilidade a *Anisakis simplex* quando existisse cumulativamente:

1. urticária, angioedema ou anafilaxia 6 horas após a ingestão de peixe
2. existência de anticorpos IgE específicos para o *Anisakis simplex*
3. positividade a testes cutâneos para o extracto de *Anisakis simplex*.

Nos indivíduos estudados em que fosse detectada a presença de anticorpos IgE anti-*Anisakis simplex* foi projectada uma avaliação três anos após o estudo inicial, com o objectivo de avaliar a eventual persistência de IgE específica e potenciais repercussões clínicas. Interessará, por isso, ponderar as actuais reacções terão origem na passagem fugaz ou temporária da larva pelo intestino ou se es-

sas reacções de sensibilidades serão duradouras e clinicamente relevantes.

Como análise estatística utilizou-se o método ANOVA para análise dos testes paramétricos (IgE total e IgE específica) relacionada com os parâmetros da distribuição normal. Foi usado o teste do Qui-quadrado e o método de Mantel-Haenszel para a análise das respostas ao inquérito e eventuais diferenças verificadas na segunda fase do estudo, 3 anos depois. Quando necessário aplicou-se a correcção de Yates. Foi considerado significância estatística quando $p < 0,05$ para uma significância a 95 %.

RESULTADOS

A distribuição dos 100 indivíduos em estudo foi equitativa por sexo e grupos etários (Quadro I). O grupo foi subdividido em 5 grupos etários: em ≤ 20 , $>20 \leq 40$, $>40 \leq 60$ e >60 anos. De salientar que os indivíduos com <10 anos não foram introduzidos nesta amostra populacional devido a dificuldades de recolha de amostras de sangue e, também, porque neste grupo etário nunca foram descritos, na literatura mundial, casos de hipersensibilidade a *Anisakis*.

Todas as 12 questões do inquérito clínico foram preenchidas por todos os indivíduos da amostra.

Relativamente às respostas obtidas quanto aos antecedentes pessoais alérgicos (Quadro II), a sintomatologia nasal foi a mais prevalente, 18 %, observando-se simultaneamente compromisso respiratório brônquico em metade destes (9 %). As queixas cutâneas foram reportadas em 15 % da amostra, enquanto o compromisso clínico resultante da ingestão de alimentos e medicamentos apresentou valores mais reduzidos, respectivamente 9 % e 4 %.

Todos os indivíduos que descreveram algum tipo de sintomas compatíveis com compromisso alérgico foram submetidos a estudo, com história clínica e aplicação de procedimentos técnicos de diagnóstico considerados apropriados. Deste modo, puderam ser colocados os seguintes diagnósticos:

Quadro II. Prevalência de sintomatologia no inquérito						
Idade	Nasais	Brônquicas	Cutâneas	Medicamentos	Alimentos	Total*
≤ 20	6	3	3	0	3	9
> 20 ≤ 40	5	2	5	1	1	5
> 40 ≤ 60	3	3	3	2	4	5
> 60	4	1	4	1	1	4
Total	18	9	15	4	9	

* A soma total por grupo é inferior devido a que o mesmo indivíduo teve sintomatologia em mais do que um órgão ou aparelho

Quadro III. Reacções positivas aos testes cutâneos			
Idade	Alimentos	Peixes	Anisakis
≤ 20	3	1	1
> 20 ≤ 40	1	1	1
> 40 ≤ 60	4	0	2
> 60	1	1	1
Total	9	3	5

- 15:18 indivíduos com queixas nasais cumpriam critérios de rinite alérgica;
- 7:9 indivíduos com queixas brônquicas cumpriam critérios de asma brônquica;
- 12:15 indivíduos com queixas cutâneas cumpriam critérios de urticária;
- 3,9 indivíduos com queixas reportadas à ingestão de alimentos confirmou-se a alergia alimentar através de prova de dupla ocultação (1 a clara de ovo e 2 a frutos de oleaginosas – amêndoa)

Em 21% dos indivíduos referiram a existência de antecedentes familiares de atopia.

Relativamente aos resultados aos TSC, 9% dos indivíduos apresentavam positividade a pelo menos 1 alimento, 3% tinham positividade a pelo menos uma das misturas de peixe testadas e 5% tinham positividade a *Anisakis simplex* (tabela 3).

A presença de anticorpos IgE a *Anisakis simplex* por técnicas de de RAST foi observada em 8% dos indivíduos; 4 com concentrações < 3,5 KUI/l e outros 4 > 3,5 KUI/l. Em 6 destes 8 indivíduos detectaram-se níveis de IgE >120 UI. A positividade ao parasita por *Prick test* apenas foi positivo em 5 doentes (Quadro IV).

Pretendeu-se monitorizar estes 8 doentes pelo que, tal como anteriormente se descreveu, procedemos 3 anos após a aplicar a mesma metodologia de estudo: avaliação clínica, testes cutâneos com o mesmo tipo de alérgenos, doseamento de IgE total e específica a *Anisakis simplex*.

Neste segundo tempo de estudo, apenas os indivíduos com valores iniciais de IgE específica superior a 3,5 kUI/L mantinham a presença de anticorpos; 2 persistiam, ainda, em valores superiores a 3,5 kUI/L, 1 apresentava uma concentração de 0,7 kUI/L e noutro indivíduo não era mensurável IgE específica. Nos 4 indivíduos que inicialmente possuíam valores de IgE específica inferior a 3,5 kUI/L não foi também detectada a presença de anticorpos para o parasita.

Quadro IV. Reacções positivas a <i>Anisakis simplex</i>				
Idade em anos	Rast em KUI/L		Teste Prick	IgE >120 UI
	≤ 3,5	> 3,5		
≤ 20	1	1	1	1
> 20 ≤ 40	1		1	1
> 40 ≤ 60	2	2	2	3
> 60		1	1	1
Total	4	3	5	6

Quadro V. Anticorpos anti- <i>Anisakis simplex</i> pelo RAST, prick e IgE total						
	Fase inicial			3 anos depois		
	<3,5 KUI/l	>3,5 KUI/l	Total	<3.5 KUI/l	>3.5 KUI/l	Total
	IgE específica	4	4	8	1	2
IgE >120UI/l	2	4	6	1	2	3**
Prick	1 (4 mm ²)	4 (6,2 mm ²)*	5	1 (4 mm ²)	2 (4.6 mm ²)	3**

* valores da média ** p< 0.01

Quanto aos TSC, apenas 3:5 doentes mantinham positividade ao extracto alergénico do parasita, contudo a área da pápula foi significativamente inferior na segunda fase do estudo (Quadro V).

Dos 6 indivíduos com IgE total sérica > 120 UI/L, apenas 3 deles mantinham níveis de IgE elevados. No entanto, é de referir que um deles apresenta rinite alérgica a pólenes de gramíneas.

Assim, decorridos 3 anos da avaliação inicial, verificou-se uma redução significativa (p<0.01) dos parâmetros laboratoriais estudados (IgE total, IgE específica e positividade *Prick* ao *Anisakis simplex*).

DISCUSSÃO

A ingestão de peixe parasitado com *Anisakis simplex* não constitui, habitualmente, um risco significativo de saúde pública, uma vez que a cozedura a 60°C durante pelo menos 5 minutos degrada a maioria das formas larvares. Em processamento alimentar menos eficiente, podem persistir formas com viabilidade, mas a maioria não consegue penetrar a mucosa gástrica. Desta forma, a probabilidade de sintomatologia digestiva decorrente de infestação parasitária é diminuta e, também, o risco

de sensibilização alérgica com indução de resposta IgE.

Apenas as larvas vivas possuem capacidade de se fixarem à mucosa e produzirem reacção imunológica. No entanto, não estão adaptadas ao organismo humano pelo que não conseguem atingir a fase adulta na mucosa intestinal, sendo provavelmente eliminadas espontaneamente. A sensibilização alérgica exige, pois, uma concentração importante de antígenos larvares, ingeridos frequentemente e hábitos alimentares que favoreçam essa viabilidade.

Ochoa e Mattin¹² avaliaram a termoestabilidade dos extractos de *Anisakis simplex*, sujeitando-os a aquecimento de 40° a 100° C por períodos de 5, 10 e 30 minutos. No entanto, os doentes com quadros clínicos de urticária e/ou anafilaxia por mecanismo dependente de IgE específica, mantinham resposta cutânea (Prick) a *Anisakis*, mesmo para os extractos sujeitos a aquecimento prolongado a 100°C. Concluíram que em doentes com formas clínicas de comprovada hipersensibilidade mediada por IgE a este parasita deverá ser preconizada uma dieta que restrinja, em absoluto, uma ingestão acidental de peixe infestado.

Estudos mais recentes sustentam que os antígenos do parasita não perdem a capacidade de ligação à IgE após terem sido expostos durante alguns minutos (5 e 10) a temperaturas de 40° a 60° C, embora a posteriori a ligação desse complexo ao mastócito/basófilo seja mais reduzida e ineficiente. Também as fracções alergénicas que reconhecem especificamente a IgG têm alguma termo-resistência, mas a temperatura elevada e mantida dificulta essa ligação¹³.

Neste estudo, considerando os critérios anteriormente definidos para hipersensibilidade a *Anisakis simplex*, não foi verificada a existência de compromisso clínico em nenhum dos indivíduos da amostra, embora tenha sido observada a presença de IgE específica a *Anisakis simplex* em 8% da amostra por método de RAST, em 5 destes positividade Prick e em 6 valores elevados de IgE total.

Não foi possível comprovar, nestes 8 doentes, se terá ocorrido, anteriormente, sintomatologia não

valorizável, mas decorrente da ingestão acidental de peixe infestado por este parasita.

Por outro lado, ficará por esclarecer até que ponto nos 8 indivíduos com IgE específica a *Anisakis*, a restrição alimentar de peixe “pouco” cozinhado na dieta, durante os 3 anos seguintes, influenciou os resultados laboratoriais e clínicos na segunda fase do estudo. Provavelmente, este facto poderá ter sido determinante na redução dos valores dos parâmetros estudados (IgE total, IgE específica e provas cutâneas). Desconhece-se a sensibilidade ao parasita que vai diminuindo paulatinamente quando se reduz, drasticamente, a estimulação antigénica.

Embora nesta amostra não tenham sido observados casos com evidente correlação clínica, a presença de IgE específica em 8% dos indivíduos demonstra o risco potencial deste alergénio nesta população com hábitos alimentares muito peculiares. Importa, pois, atender a este distúrbio e alertar as autoridades públicas de saúde para a necessidade de disponibilizar os convenientes meios de diagnóstico, tratamento e campanhas de informação que minimizem o risco de hipersensibilidade alérgica e outras formas de doença induzidas por este parasita.

CONCLUSÃO

Na população do Barlavento algarvio uma percentagem significativa de indivíduos revelou a presença de anticorpos anti-*Anisakis*, presumivelmente induzida pela ingestão de alimentos infestados frequentes na dieta regional: peixe, cefalópodes e crustáceos.

Esta situação, necessariamente, terá de ser melhor investigada no nosso País, cujas costas marítimas são extensas e ricas em peixe. O consumo habitual de peixe é um hábito enraizado desde há muito na população portuguesa, a qual tem um dos mais elevados índices de consumo de peixe fresco da Europa. Sabe-se, também, que existe uma procura de peixe fresco muito acentuada nas zonas costeiras e o consumo de peixe fresco é extremamente

frequente nas zonas piscatórias, tal como acontece na costa do Algarve.

O diagnóstico das reacções alérgicas provocadas pelo *Anisakis simplex* necessita de uma política de informação abrangente à classe médica, sensibilizando-a para esta problemática e compete ao Imunoalergologista munir-se dos meios necessários para esclarecer muitos casos clínicos que se presume, actualmente, poderem traduzir situações de sub-diagnóstico em muitos doentes.

Certamente que, alguns quadros abdominais e muitos quadros de urticária não esclarecidos, podem ter tido origem em reacções inflamatórias e imunológicas desencadeadas pela ingestão de larvas de *Anisakis simplex*.

Será útil que as autoridades de saúde alertem os consumidores para o risco de uma confecção incorrecta de peixe fresco, bem como é mandatária a aplicação das directrizes da UE, relacionadas com o consumo de peixe¹⁴, de forma a minimizar este tipo de patologia.

ANEXO I

Caro(a) Sr.(a):

Estamos procedendo a um estudo epidemiológico numa pesquisa multi-cêntrica a fim de podermos ter conhecimento da sensibilidade alérgica da população em geral, e/ou risco de doença em particular.

Assim e caso deseje colaborar o preenchimento deste pequeno inquérito é essencial. Em caso de ser criança deverá ser preenchido por um dos pais.

Concomitantemente e também como oferta procuraremos saber se existe sensibilidade, isto é, alergia a um parasita do peixe designado "Anisakis".

Recentemente têm surgido alguns casos em Espanha nomeadamente em pessoas que consomem peixe cru ou cozinhado abaixo dos 60°C.

Esclarece-se que, **não há risco, ou seja não há qualquer problema**, no caso de se cozinhar qualquer tipo de peixe na forma de "cozido", "grelhado", "frito" ou "assado".

Caso deseje participar, gostaríamos de possuir dados sobre si, em consequência preencha por favor.

Nome (pode dar só as iniciais)

Data de nascimento/...../..... Sexo M • F

Reside no Barlavento? Sim • Não •

Se respondeu Não, em que concelho reside.....

1. Pretende saber se possui alergia? Sim • Não •

Se respondeu Sim, agradece-se que possa responder às questões que se seguem no verso

ANEXO 1 – VERSO

2. Habitualmente espirra muitas vezes ou seja quase diariamente? Sim • Não •
3. Habitualmente tem muita comichão nos olhos ou nas narinas? Sim • Não •
4. Se Sim, só na Primavera? Sim › Não › ou durante todo o ano? Sim • Não •
5. Habitualmente tem tosse e/ou “chiadeira no peito”? Sim • Não •
6. Tem, ou teve alguma vez, falta de ar? Sim • Não •
7. Costuma ter manchas vermelhas na pele com comichão? Sim • Não •
8. Algum dos seus pais tinha asma, eczema, rinite (alergia nas narinas) ou urticária?
Sim • Não •
9. Já alguma vez lhe diagnosticaram Asma, Eczema, Rinite (alergia nas narinas) ou Urticária?
Sim • Não •
10. Já teve alguma alergia a algum alimento? Sim • Não •
Se Sim, qual
11. Já teve alguma alergia a algum medicamento? Sim › Não ›
Se Sim, qual
12. Está a tomar algum medicamento anti-alérgico? Sim • Não •
Se Sim, qual

Muito Obrigado pela sua colaboração

Dentro de dias será informado(a) do resultado deste teste.

Não esquecer que o não ter alergia agora, não invalida que possa vir a ter no futuro.

Portimão,/...../.....

Assinatura

BIBLIOGRAFIA

1. Van Thiel PH. Anisakis. Parasitology 1960; 53:16
2. Van Thiel PH, Kuipers FC, Roskam RT, A nematode parasitic to herring causing acute abdominal syndromes in man. Trp Grogr Med 1962; 2:97-113
3. Bouree P, Paugman A, Pelithory JC. Anisakidosis: report of 25 cases and review of the literature. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 1995; 18:75-84
4. Kills MM. Anisakis in he western United States: four new cases reports from California. Am J Trop Med Hyg 1983; 32:526-532
5. Sugimachi K, Inokuchi K, Ooiwa T, Fujino T, Ishii Y. Acute gastric anisakiasis. Analyse of 178 cases. JAMA 1985; 253:1012-1013
6. Matsui K, Lida M, Kimura M et al. Intestinal anisakiasis: Clinical and radiological features. Radiology 1985; 157:299-302
7. Arenal Vera JJ, Marcos Rodríguez JL, Borrego Pintado MH, Bow-akin Dib W, Castro Lorenzo J, Blanco Alvarez JI. Anisakiasis aguda como causa de apendicitis aguda y quadro reumatológico: primer caso na literatura médica. Rev esp Enf Digest 1991; 79:355-358

8. Asaishi K, Nishino C, Totsuka M, Hayasaka H, Suzuki T. Studies on etiologic mechanism of anisakiasis. Epidemiologic study of inhabitants and questionnaire survey in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1980; 15:128-134.
9. Audicana MT, Fernández de Corres L, Muñoz D, et al. *Anisakis simplex* a new seafood allergen. *Allergy* 1995; 50sup 26:127
10. Audicana MT, Fernandez de Corres L, Muñoz D, et al. Recurrent anaphylaxis caused by *Anisakis simplex* parasitizing fish. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:558-560
11. Moreno Anchillo A, Caballero MT, Cabañas R, Contreras J, Martín Barroso JA, Barranco P, López Serrano. Allergic reactions to *Anisakis simplex* parasitizing seafood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79:246-250
12. Ochoa Baeza ML, San Martín MS. Termo estabilidad de los antígenos de la larva *anisakis simplex*. *Alergología e Inmunología Clínica* vol. 15;4:240-246
13. Daschner A, Alonso-Gómez A, Caballero T, Suarez de Parga JM, López Serrano MC. Usefulness of early serial measurement of specific and total IgE in the diagnosis of gastroallergic anisakiasis. *Clin Exp Allergy*. 1999; 29: 1260-1264
14. ECOD. Directive 93/140 EC. March 9, 1993, I 56:42

Alergia às formulas de leite extensamente hidrolisadas — 3 casos clínicos

Extensively hydrolyzed formulas allergy — 3 clinical reports

Graça Sampaio, Ana Margarida Romeira, Cristina Arêde, Sara Prates, Graça Pires,
Mário Morais Almeida, José Rosado Pinto

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

Resumo

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais frequente em idade pediátrica. O tratamento consiste na evicção das proteínas do leite de vaca e seus derivados, sendo habitualmente utilizadas fórmulas lácteas extensamente hidrolisadas (FEH). No entanto, mesmo estas podem conter péptidos com potencial alergénico. Apresentam-se três casos clínicos de alergia às FEH incluindo a abordagem diagnóstica e terapêutica. Três crianças, do sexo masculino, com APLV IgE mediada (testes cutâneos por *prick* para leite e fracções e prova de provocação positiva) diagnosticada nos primeiros meses de vida. Todas as crianças foram tratadas numa fase inicial da doença com uma FEH. Um dos casos manteve sintomas e os restantes mantiveram um período variável de tolerância, de alguns dias até 4 meses, após o que reiniciaram sintomas de alergia. Duas crianças apresentavam testes cutâneos positivos para as FEH. Em 2 casos foi introduzido leite de soja, como leite alternativo, com intolerância. Finalmente, nos 3 casos, iniciou-se uma fórmula láctea de aminoácidos, obtendo-se uma boa evolução clínica. As FEH nem sempre são toleradas em crianças com APLV, justificando a necessidade de outras medidas terapêuticas; nestas situações, o leite de soja não parece constituir uma alternativa adequada. Desde há poucos anos estão disponíveis em Portugal fórmulas de aminoácidos, que se revelam alternativas seguras em caso de alergia às FEH. Não são, no entanto, indicadas como terapêutica de primeira linha na APLV, uma vez que na nossa prática os casos de alergia às FEH são raros e estas fórmulas constituem uma alternativa dietética extremamente dispendiosa.

Palavras-chave: alergia; leite vaca; fórmulas extensamente hidrolisadas; fórmulas aminoácidos; particularidades.

Abstract

Allergy to cow's milk proteins (CMPA) is the most common food allergy in early childhood. The treatment consists in a strict CMP – free diet. Usually, extensively hydrolyzed formulas (EHF) are used. However, even these may contain peptides with an allergenic potential. We report three cases of allergy to EHF and discuss the diagnostic and therapeutic approach. Three children, male gender, with IgE mediated allergy to CMP

(positive skin prick test – SPT – to cow's milk and its protein fractions, and positive food challenge) diagnosed in the first months of life. All were treated with an EHF in an initial phase of the disease. One of the cases maintained the symptoms and the others had a variable period of tolerance (few days to four months), followed by symptom relapse. Two cases had positive SPT to EHF. In two cases, a soy formula was introduced as therapeutic alternative, with intolerance. Finally, the three cases started an elementary aminoacid formula with a good clinical outcome. The EHF are not always tolerated by children with CMP allergy, which demands the use of other therapeutic measures. In these children a soy formula wasn't an adequate alternative. From a few years ago, the aminoacid derived formulas are available and are a safe alternative in case of allergy to EHF. However, they are not the first choice in the treatment of CMP allergy, since in our practice the cases of allergy to EHF are rare and these formulas are very expensive.

Key-words: allergy; cow's milk; extensively hydrolyzed formulas; aminoacid formulas; particularities.

INTRODUÇÃO

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais frequente em idade pediátrica.¹⁻³ O tratamento consiste na evicção completa das proteínas do leite de vaca (PLV) e de seus produtos derivados, dado que mesmo pequenas quantidades podem favorecer a persistência dos sintomas ou aumentar a sensibilização alérgica, mesmo na ausência de sintomas clínicos evidentes.

Após o nascimento, o leite é a única fonte de nutrição e quando o leite materno é insuficiente ou indisponível é necessária uma fórmula láctea de substituição. Existem leites alternativos para crianças com APLV: fórmulas de leite com PLV extensamente hidrolisadas, leite de soja e fórmulas de aminoácidos.

As reacções alérgicas implicam a exposição a grandes moléculas de proteínas (antigénios) que estimulam a produção de anticorpos. Para reduzir a alergenicidade as proteínas podem ser divididas em pequenos péptidos por hidrólise enzimática. Há vários tipos de fórmulas hidrolizadas, de acordo com o grau de hidrólise e a fonte de proteínas. Nas fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) 95 % dos péptidos têm um peso molecular inferior a 1500 Dalton e menos do que 0,5 % dos restantes péptidos tem peso superior a 6000 Dalton. As fórmulas parcialmente hidrolizadas (FPH) têm 2-18 % dos péptidos com peso molecular superior a 6000 Dalton. A fonte de proteínas pode ser a caseína, as seroproteínas ou ambas.^{4,5} As FEH são menos alérgicas do que FPH, as quais não devem ser

usadas no tratamento da APLV por conterem uma considerável proporção de grandes péptidos, capazes de desencadear uma resposta alérgica, não estando portanto indicadas no tratamento de quadros de APLV. Na maioria dos casos as FEH podem ser seguramente introduzidas e têm sido clínica e metabolicamente bem toleradas. No entanto, têm sido descritos casos raros de alergia às FEH.⁶⁻⁹

OBJECTIVO

Seleccionar, de toda a casuística do HDE, os casos clínicos de crianças com clínica de APLV e com alergia às FEH inicialmente usadas no seu tratamento, apresentando os métodos de diagnóstico e a conduta perante este tipo de situações, salientando a sua ocorrência muito excepcional.

MÉTODOS

Das várias centenas de casos clínicos, correspondentes a APLV, observadas desde 1993 no HDE, foram incluídos apenas 3 crianças seguidas na consulta, com história de APLV IgE-mediada e hipersensibilidade às fórmulas lácteas extensamente hidrolizadas. O diagnóstico inicial foi baseado numa história clínica sugestiva; testes cutâneos por *prick* (TC) positivos para o leite total e/ou suas fracções proteicas — caseína (Cas), α -lactoalbumina (α -La) ou β -lactoglobulina (β -Lg); verificação da relação entre os sintomas e a ingestão de PLV (prova de

provação) e da melhoria destes com a evicção de PLV. Nos 3 casos foi usado como leite alternativo uma FEH, tendo ocorrido intolerância a esta fórmula num período variável após a sua introdução.

RESULTADOS

A idade de manifestação de APLV variou entre as 3 semanas (1 em 3) e os 4 meses (2 em 3). Num dos casos existia referência a contacto com PLV na maternidade. Foi feito aleitamento materno exclu-

sivo durante 3 semanas (1 em 3) a 4 meses (2 em 3). Nos 3 casos existiam antecedentes familiares de doenças alérgicas (asma em dois casos e APLV num irmão em um caso). Em duas crianças a APLV manifestou-se logo após o primeiro contacto com as PLV, na outra os sintomas surgiram cerca de uma semana após a introdução das PLV na dieta.

Os 3 casos tiveram sintomas imediatos após a ingestão de PLV: mucocutâneos (urticária, angioedema) em 2 casos, respiratórios (edema da glote) em 1 caso, gastrintestinais (vómitos, diarreia) em 2 casos, má progressão ponderal em 1 caso.

Quadro. Dados clínicos dos 3 casos de APLV com alergia às FEH:

	Caso 1		Caso 2		Caso 3	
Idade manifestação APLV	4 meses		3 semanas		4 meses	
Contacto com PLV na maternidade	Não		Desconhece		Sim	
Aleitamento materno exclusivo	4 meses		3 semanas		4 meses	
Antecedentes familiares doenças alérgicas	APLV (irmão)		Asma (avó)		Asma (pai)	
Clínica	PLV	FEH	PLV	FEH	PLV	FEH
Manifestações cutâneas	Urticária, angioedema	Eritema, eczema da face	Urticária	Urticária	—	—
Manifestações gastrintestinais	—	—	Vómitos, diarreia	Vómitos, diarreia	Vómitos, diarreia	Vómitos, diarreia
Manifestações Respiratórias	Edema da glote	—	—	—	—	—
Outras	—	—	—	—	Má progressão ponderal	Má progressão ponderal
TC <i>prick</i> – FEH	Não realizado		Positivo		Positivo	
Evolução – fórmula aminoácidos	Melhoria		Melhoria		Melhoria	
Tolerância PLV	14 meses		18 meses		Indeterminada	

Todos tinham TC prick positivos para as PLV: leite total (3/3), Cas (2/3), a-La (3/3), b-Lg (2/3). Em todos usou-se como leite alternativo uma FEH; um dos casos manteve os sintomas e nos outros dois, após um período de tolerância de 10 dias e de 4 meses, respectivamente, surgiram sintomas associados à ingestão de FEH sobreponíveis à apresentação clínica inicial. Em dois casos foram realizados TC prick com a FEH, tendo estes sido positivos.

Usou-se como alternativa o leite de soja em dois dos casos, que evoluíram com intolerância: um deles, após um período de tolerância de uma semana, iniciou eritema peribucal e eczema da face; o outro apresentou quadro de vômitos e urticária após um período de tolerância de 4 meses. Uma criança fez transitoriamente “leite de frango” suplementado com sais minerais, com melhoria do quadro clínico.

Por fim todos iniciaram uma fórmula baseada em aminoácidos, com boa tolerância e evolução clínica.

Em dois dos casos foi realizada prova de provocação oral aberta com leite (aos 14 e 18 meses, respectivamente), apesar de manterem TC prick positivos para as PLV. Estas foram negativas e reintroduziram-se as PLV na dieta com boa tolerância. No outro caso, aos 12 meses de idade substituiu-se a fórmula de aminoácidos por um leite de soja, após uma prova de provocação oral aberta com este negativa, planeando-se aos 18 meses a prova de provocação com leite de vaca.

DISCUSSÃO

Os 3 casos descritos de alergia às FEH foram os únicos identificados e confirmados na população de crianças com o diagnóstico de APLV, seguidas na Consulta de Imunoalergologia do HDE, desde há cerca de 10 anos. Embora relativamente raros, têm sido descritos na literatura vários casos de alergia a FEH, a maioria com manifestações de tipo imediato mas também alguns casos com manifestações de início tardio, habitualmente associados a sintomas digestivos crónicos.⁶⁻¹⁷

As FEH foram desenvolvidas há mais de 50 anos de modo a reduzir a alergenicidade das PLV, sendo a melhor alternativa como substituto do leite em crianças com APLV.^{4,18-20} No entanto, mesmo as FEH contêm péptidos com potencial alergénico, pelo que algumas crianças com APLV podem desencadear reacções alérgicas com estas fórmulas. A alergia às FEH deve ser considerada em crianças com APLV que mantêm os sintomas com estas fórmulas. O diagnóstico é baseado no desaparecimento da sintomatologia após introdução de uma fórmula de aminoácidos. A obtenção de um teste cutâneo por *prick* positivo com uma amostra da FEH poderá apoiar o diagnóstico, podendo este ser confirmado por uma prova de provocação oral positiva com a FEH responsabilizada.

O leite de soja tem sido usado como alternativa, mas as suas proteínas são potencialmente alergénicas. Em crianças com APLV a alergia às proteínas da soja tem sido referida com frequências de 17-47%.^{18,19} De facto, nas duas crianças em que foi introduzido o leite de soja como substituto também se verificou intolerância. O leite de soja não constituirá assim uma alternativa na maioria das crianças com APLV e alergia às FEH. No entanto, na criança que inicialmente não ingeriu leite de soja (caso 3), após prova de provocação efectuada aos 12 meses, foi possível a sua utilização após esta idade, diminuindo muito o custo da sua dieta.

As fórmulas de aminoácidos, actualmente disponíveis em Portugal, não têm péptidos pelo que são incapazes de estimular o sistema imune,²¹ sendo nutricionalmente adequadas e constituindo a opção ideal em caso de alergia a FEH.

Deve ser feito o seguimento periódico destes casos com a realização de provas de provocação oral com leite, para avaliação da tolerância clínica às PLV. Dois dos casos referidos toleraram o leite antes dos 2 anos de idade (aos 14 e 18 meses de idade), tal como a maioria dos casos de APLV, estando descrito que 80-90% toleram antes dos 3 anos de idade.²²⁻²⁴ Desta forma evitam-se dietas de evicção prolongadas, com os consequentes custos económicos dado o preço muito elevado das fór-

mulas de aminoácidos, sem qualquer comparticipação, e permitindo uma mais fácil integração da criança no meio social que a rodeia.

Vários estudos prospectivos têm mostrado o efeito preventivo, em crianças de risco com história familiar de atopia, de uma dieta com aleitamento materno exclusivo (ou se não possível com uma FEH), com evicção de PLV e de alimentos sólidos até aos 6 meses de idade, obtendo-se uma redução da prevalência cumulativa de alergia alimentar, especialmente APLV, até aos 4 anos de idade.^{5,18,25,26} Considerando estes aspectos, salienta-se a importância de em casos como os descritos, com antecedentes familiares de atopia, nomeadamente em parentes de primeiro grau, evitar o contacto precoce com PLV incluindo o primeiro suplemento de leite na maternidade que, caso esteja indicado, deverá ser efectuado com uma fórmula láctea extensamente hidrolisada. Desta forma estaremos a contribuir para a prevenção primária da alergia às proteínas do leite de vaca.

BIBLIOGRAFIA

- Host A, Halken S. Epidemiology and prevention of cow's milk allergy. *Allergy* 1998;53(Suppl.46):111-113.
- Sampson HA. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:717-728.
- Morais Almeida M, Prates S, Pargana E, Árede C, Godinho N, Tavares C, Martins P, Rosa E, Pires G, Gaspar A, Rosado Pinto J. Alergia Alimentar em crianças numa Consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergol* 1999;7:167-171.
- Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Host A, Keller KM, Strobel S, Wahn U, Bjorksten B, Kjellman MN. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101-111.
- Arshad SH. Food allergen avoidance in primary prevention of food allergy. *Allergy* 2001;56(Suppl.67):113-116.
- Kelso JM, Sampson HA. Food protein induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:909-910.
- Saylor JD, Bahna SL. Anaphylaxis to casein hydrolysate formula. *J Pediatr* 1991;118:71-74.
- Businco L, Cantani A., Longhi MA, Giampietro PG. Anaphylactic reactions to a cow's milk whey hydrolysate (Alfa-Ré, Nestlé) in infants with cow's milk allergy. *Ann Allergy* 1989;62:333-335.
- Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, Gonzalez-Andaya AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolysed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:386-394.
- Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G. Multiple food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:472-473.
- Businco L, Bruno G, Giampietro PG, Cantani A. Allergenicity and nutritional adequacy of soy protein formulas. *J Pediatr* 1992;121(Suppl.22):21-28.
- Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, Businco L. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 1993;152:760-762.
- Bock SA. Probable allergic reaction to casein hydrolysate formula. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:272.
- Schwartz RH, Amonette MS. Cow milk protein hydrolysate infant formulas not always hypoallergenic. *J Pediatr* 1991;119:839-840.
- Sotto D, Tounian P, Baudon JJ, Pauliat S, Challier P, Fontaine JL, Girardet JP. L'allergie aux hydrolysats de protéines du lait de vache. À propos de huit cas. *Arch Pédiatr* 1999;6:1279-1285.
- Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR, Perry D, Kruger R. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997;131:741-744.
- de Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolysed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr* 2000;136:119-120.
- Halken S, Host A. How hypoallergenic are hypoallergenic cow's milk-based formulas? *Allergy* 1997;52:1175-1183.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 1989;83:1068-1069.
- Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow milk allergy. *J Pediatr* 1991;118:520-525.
- Niggemann B, Binder C, Klettke U, Wahn U. *In vivo* and *in vitro* studies on the residual allergenicity of partially hydrolysed infant formulae. *Acta Paediatr* 1999;88:394-398.
- Host A, Halken S. A prospective study of cow's milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45:587-596.
- Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(Suppl.5):1-36.
- Árede C, Morais Almeida M, Cabral J, Agro J, Pó I, Nogueira J, Espinosa L, Rosado Pinto J. Alergia às proteínas do leite de vaca – estudo clínico. *Boletim Clínico dos Hospitais Cívicos de Lisboa* 1998;52:27-32.
- Odelram H, Bjorksten B, Kjellman NI, Leander E. Predictors of atopy in newborn babies. *Allergy* 1995;50:585-592.
- Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, Siivola M, Savilahti E. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:457-461.