

Durante a reunião de Primavera da SPAIC será homenageado o Senhor Professor Doutor Antero da Palma Carlos recentemente jubilado pelo Hospital de Santa Maria cujos Quadros integrou durante mais de 30 anos.

Figura de relevo da Medicina Portuguesa contemporânea, de grande intervenção, com elevada projecção nacional e internacional, foi um dos grandes responsáveis pela criação da Especialidade de Alergologia e Imunologia Clínica na Europa e em Portugal e um dos mais activos impulsionadores da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Muitos de nós lhe devemos parte da nossa formação, não só os que directamente com ele trabalhamos, mas também aqueles que ao longo dos anos beneficiaram da sua enorme capacidade de transmitir conhecimentos através de brilhantes conferências e debates. Durante o seu percurso, imunoalergologistas portugueses foram beneficiados individualmente pelo respeito que os seus pares lhe reconheciam, e a Imunoalergologia portuguesa da visibilidade que esta área da Medicina tem tido externamente, visibilidade essa que permitiu à SPAIC ainda recentemente ter realizado o maior congresso europeu até então realizado pela EAACI em Lisboa no ano 2000. Também foi sedimentada uma expressão mais significativa da Especialidade no contexto europeu, devido ao facto de ter sido Presidente da Secção e do Board de Alergologia e Imunologia Clínica da UEMS durante vários anos.

Do seu vastíssimo currículo e apenas como exemplo da sua dimensão científica salienta-se o facto de ter sido Professor Catedrático de Medicina Interna desde 1979; Director de Serviço de Medicina III do Hospital de Santa Maria e Director do Instituto de Imunologia da F.M.L., Presidente da SPAIC e Primeiro Presidente do Colégio da Especialidade de Imunoalergologia da Ordem dos Médicos. A nível internacional foi Presidente da Interasma, Vice-Presidente da EAACI e Presidente do seu comité da Especialidade. Presidente e co-fundador da Sociedade Luso-Brasileira de Alergia e Imunologia, Editor ou membro do Comité Científico de muitas revistas científicas nacionais e internacionais e é ainda Honorary Distinguished Fellow do American College of Allergy Asthma and Immunology, e é Membro Honorário de Sociedades Científicas na Suíça, Roménia, República Checa e Rússia. Foi Professor visitante de Universidades de Medicina em França, Brasil, Espanha, Japão, México e Hong Kong. É Cavaleiro da Ordem Nacional de Mérito de França entre outras elevadas distinções pela sua actividade cívica e de cidadão do mundo.

Personalidade controversa, de grande cultura em áreas tão diversas como a música ou a história, a sua actividade é uma referência da nossa Medicina contemporânea e à qual a Revista Portuguesa de Imunoalergologia, órgão oficial da SPAIC, presta a sua pública homenagem.

J. E. Rosado Pinto

Mediadores e inflamação alérgica

A. G. Palma-Carlos^{1,3} M.Laura Palma-Carlos^{2,3}

¹ Professor Catedrático F.M.L., ex-Director de Serviço HSM

² Investigadora-Coordenadora de Ciências Médicas da UL

³ Centro de Alergologia e Imunologia Clínica — CAIC. Centro de Hematologia e Imunologia - CHIUL

INTRODUÇÃO

O estudo dos mediadores e da sua determinação como marcadores de inflamação tem adquirido novas aplicações com a introdução de recentes tecnologias^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13,14}.

Como marcadores gerais de inflamação são em geral utilizadas as moléculas de adesão, para os mastócitos a triptase, para os eosinófilos a proteína catiónica dos eosinófilos — ECP — para leucócitos circulantes incluindo os basófilos o doseamento *in vitro* após contacto com o antigénio dos leucotrienos (CAST), e como marcador específico de activação dos basófilos a citometria de fluxo (FAST), utilizando uma dupla marcação por anti-IgE (basófilos e anti CD63) marcador de activação^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9,10, 11, 12, 13, 14, 15}.

Nesta revisão serão apresentados resultados obtidos nos últimos anos pelo nosso grupo de trabalho no estudo da triptase no lavado nasal, o ECP no lavado nasal, as moléculas de adesão solúveis, a libertação de leucotrienos por método imunoenzimático — ELISA, e a activação dos basófilos por

citometria de fluxo (FAST). Estes métodos podem ser utilizados tanto para diagnóstico etiológico como para demonstração de reactividade celular ou para controlo de terapêutica tanto farmacológica como imunoterapia específica.

1. LIBERTAÇÃO DE TRIPTASE

Como é sabido a triptase é um mediador específico mastocitário, uma vez que apenas os mastócitos libertam esta protease após estimulação, propriedade que não partilham os basófilos que libertam histamina como os mastócitos, mas não triptase nem PGD^{2, 5, 6, 8, 10, 11, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27}.

Os ensaios de standardização de testes de provocação com extracto aquoso de *Parietaria* com objectivo de dosear triptase no lavado nasal segundo a técnica proposta por NACLERIO levemente modificada⁷ demonstraram que o pico máximo de libertação de mediadores se observava aos 10 min. que a dose mais eficaz de alérgeno aquoso nebulizado era de 1000 U. Obtidos resultados reprodutíveis

esta técnica foi utilizada de forma seriada para controlo de terapêutica.

O estudo da libertação de mediadores foi repetido após 2 anos de imunoterapia específica para a Parietaria por via sistémica; verificou-se que não só a quantidade de triptase libertada estava reduzida mas também que o pico de libertação do mediador mastocitário que antes da vacina se verificava aos 10 min. era depois observado aos 20 min. o que traduz uma diminuição da reactividade mastocitária — liberalidade ou *releaseability*^{21,22,23,24,26}.

A diminuição da quantidade de triptase libertada verificava-se para qualquer das concentrações utilizadas para a provocação nasal (10,100 ou 1000 U).

O estudo seriado da libertação de triptase após provas de provocação nasal como alergénio específico permite assim confirmar a nível celular mastocitário, de forma objectiva a eficácia das vacinas antialérgicas sobre a activação dos mastócitos (27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

2. LIBERTAÇÃO DE ECP NASAL

A mesma metodologia de lavagem nasal estandardizada pode ser utilizada para avaliar a reactividade dos eosinófilos após teste de provocação nasal e o efeito das terapêuticas farmacológicas com anti-histaminicos sistémicos ou corticoides inalados ou imunoterapia específica na reactividade dos eosinófilos. Para a libertação de ECP verifica-se após provocação com ácaros do pó doméstico (*Dermaphagoides pteronyssinus* um duplo padrão, alguns doentes tem uma elevação de libertação de ECP já uma hora após provocação, outros reagem de forma mais marcada 4 horas após contacto com o alérgeno^{1, 2, 21, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41}.

Num ensaio controlado a médio prazo verificou-se que não havia diferenças iniciais significativas entre dois grupos de doentes tratados, uns com imunoterapia específica (SIT) outros com farmacoterapia.

Após 2 anos de tratamento os doentes tratados com fármacos mantinham o mesmo padrão de libertação de ECP sem alterações significativas. Pelo contrário, nos doentes tratados com imunoterapia observou-se uma diminuição altamente significativa do nível de ECP não só basal, antes da provocação mas também de libertação de ECP às 1 e 4 horas.^{1,2,3,17,27,28,38,39,40,41,42}.

Estes resultados demonstram que a imunoterapia específica administrada por via sistémica inibe a reactividade dos eosinófilos não só basal, antes do contacto com o alergénio mas também após estimulação pelo alergénio, contribuindo assim para diminuir o processo de inflamação crónica da alergia respiratória^{1,2,3,17,27,28,38,39,40}.

3. MOLÉCULAS DE ADESÃO E INFLAMAÇÃO ALÉRGICA

As formas solúveis das moléculas de adesão, facilmente acessíveis no soro, são marcadores sistémicos muito úteis da inflamação alérgica e podem ser utilizados como marcadores de inflamação permitindo avaliar o efeito das diversas terapêuticas farmacológicas ou outras.^{4, 7, 12, 14, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 4, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56}.

O tratamento prolongado com anti-histaminicos anti H1 como a Loratadina não diminui significativamente em relação ao grupo controlo, também de doentes riníticos, os níveis séricos de s-ICAM-1.

No entanto, o nível de s-VCAM-1 após o mesmo período de tratamento com Loratadina diminui significativamente.

Foi também estudado o efeito de imunoterapia específica sobre o nível sérico das duas moléculas de adesão s-ICAM-1 e s-VCAM-1. Após um ano de imunoterapia específica não se verificou diminuição significativa do nível de s-ICAM-1 mas sim do s-VCAM-1. Após 2 anos de imunoterapia específica tanto o s-ICAM-1 como o s-VCAM-1 tinham diminuído significativamente em relação ao

grupo controlo tratado apenas com meios farmacológicos confirmando assim uma acção anti-inflamatória sistémica ^{4, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56}.

Estes resultados assim como os obtidos para a triptase e o ECP confirmam que a imunoterapia específica tem um efeito anti-inflamatório geral, demonstrado pela diminuição das moléculas de adesão e também uma acção directa sobre mastócitos e eosinófilos traduzido pela diminuição de libertação de triptase e ECP após provas de provocação seriadas com alérgenos específicos. A confirmação de marcadores específicos com indicadores gerais de inflamação, nomeadamente as moléculas de adesão permite avaliar a evolução das doenças alérgicas e o efeito das terapêuticas farmacológicas ou das vacinas e fornece dados objetivos de avaliação da alergia ^{4, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56}.

4. LIBERTAÇÃO DE LEUCOTRIENOS E ALERGIA

A activação celular após contacto com o alérgeno leva as células pró-inflamatórias à libertação de mediadores pré-formados e neoformados.

Estes mediadores podem ser estudados no sangue periférico após contacto das células do doentes com o antigénio no denominado teste de estimulação celular pelo antigénio (cellular antigen stimulation test-CAST) com determinação dos leucotrienos libertados. Esta técnica foi utilizada no estudo da alergia a fármacos de doentes e a veneno de himenopteros observando-se positividade em grande número. O facto de não haver para os venenos de himenopteros correlação entre o CAST, os testes cutâneos, a IgE específica e o western blot sugere que o CAST pode, ou identificar reacções não IgE mediadas ou estar onerado por falsos positivos uma vez que as outras 3 técnicas utilizadas tinham correlação entre si ^{7, 56, 57, 58, 59}.

O CAST pode também ser aplicado ao diagnóstico das reacções medicamentosas tendo sido já uti-

lizado para anti-inflamatórios não esteróides (AINES) e antibióticos. Verificou-se excelente correlação entre CAST e provas de provocação a antibióticos só com uma dissociação, (CAST negativo, provocação positiva para cefalosporina). Esta nova técnica pode assim contribuir para o diagnóstico das reacções medicamentosas e possivelmente identificar em certos casos reacções cujo mecanismo é independente da IgE ^{7, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62}.

5. ACTIVAÇÃO DE BASÓFILOS POR CITOMETRIA DE FLUXO (FAST)

Nos últimos anos a citometria de fluxo permitiu reactivar a técnica de estudo de desgranulação dos basófilos humanos muito divulgada há 20 anos mas agora pouco utilizada pela morosidade de leitura em microscópica óptica. A versão actual implica uma dupla marcação com anti-IgE que identifica praticamente só os basófilos de sangue periférico, únicas células circulantes que apresentam sempre receptores de alta afinidade para a IgE e anti CD63 (mais recentemente CD 203) que é um marcador de activação celular. ^{62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 83}. A dupla marcação permite a contagem do número de basófilos activados. A activação de basófilos é específica para os alérgenos em causa sejam gramíneas, ácaros ou outros e permite realizar um diagnóstico a nível humoral como se passa com a IgE específica. Acresce que a cronologia da activação celular não é simultânea com as variações da IgE específica e que nomeadamente durante a imunoterapia específica a diminuição da reactividade dos basófilos precede a baixa de IgE específica como demonstramos há alguns anos utilizando ainda a técnica de desgranulação dos basófilos ^{21, 81, 82}.

CONCLUSÕES

Os novos métodos de avaliação de libertação de mediadores permitem actualmente uma melhor

compreensão patogénica e um diagnóstico mais preciso das reacções e da inflamação alérgica. O seu estudo é forçosamente um trabalho de grupo e só a estreita coordenação entre os nossos colaboradores do CHIUL e da Unidade de Imunoalergologia permitiu obter estes resultados. Na prática o estudo dos mediadores permite confirmar diagnósticos etiológicos, afirmar a intervenção de células em causa, mastócitos, basófilos ou eosinófilos, avaliar a intensidade do componente inflamatório e estudar a reactividade perante alérgenos *ex vivo* tanto pela libertação de leucotrienos como pela aplicação da citometria de fluxo. É possível que certo número de reacções⁶¹ não mediadas por IgE possam ser abrangidas pelas novas metodologias nomeadamente, pelo estudo da libertação de leucotrienos⁵⁶.⁵⁷ É provável que algumas destas novas vias de estudo da reacção alérgica vejam as suas aplicações alargadas na prática Imunoalergologia nos próximos anos^{1, 2, 4, 5, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 62, 63, 78, 83}.

Os cheiros, os pós, as especiarias alteram os doentes e mesmo os países como escreveu Sá de Miranda no século XVI. Se Sá de Miranda hoje se dedicasse ao estudo de mediadores poderia afirmar de forma poética um concerto sobre inflamação.

BIBLIOGRAFIA

1. Branco Ferreira, M. Palma-Carlos, A.G.; Palma-Carlos, M.L. — Immediate and late phase mediators in allergic rhinitis. *Int. Rev. Allergy. Clin. Immunol.* 1999, 5,5-8.
2. Branco Ferreira, M. Palma-Carlos, A.G.; Palma-Carlos, M.L. — Mediators release and nasal allergy. *Int. J. Immunorehabil.* 1999, 12, 36-39.
3. Melo, A.C. — Citometria de fluxo em imunoalergologia. *Jornadas Científicas de Análise Clínicas, Ordem dos Farmacêuticos*, 1999,25.
4. Canónica, G.W., Ciprandi G., Passalacqua Q., Pesce G., Scordama A., A. Bagnasco M. — Molecular events in allergic inflammation. *Allergy* 1997, 52 (suppl. 34) 25-30.
5. Cauwenberge P., Wang D. — Role of cells and mediators in nasal allergic response. *Rev. Esp. Allergol. Immunol. Clin.* 1997, 12, 87-94.
6. Kay A.B. — Concepts of allergy and hypersensitivity in *Allergy and Allergic diseases*. Kay AB (eds) Blackwell Science, Oxford 1997, 23-25.
7. Palma-Carlos, M.L. ; Pereira Santos, M.C.; Melo, A.; Palma-Carlos, A.G. Basophil activation — current methods of evaluation. *Int. J. Immunorehabil.*, 2002, 4, 364-365.
8. Wang D. — Nasal allergic reactions Ph. D. thesis. Ghent, Belgium, 1995.
9. Kuna P.,Lazarovich M., Kaplan A.P.- Studies of MCAF, MCP-1, RANTES, MP-1, IL-8, Histamine, ECP and tryptase in allergic rhinitis sufferers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994, 93, 216.
10. Baraniuk J.N. — Mechanisms of allergic rhinitis. *Current Allergy Asthma Reports* 2001, 1, 207-217.
11. Miller S., Busse WW., Holgate S. — Cellular and mediator mechanisms of allergic inflammation.
12. Palma-Carlos A.G.,Palma-Carlos M.L. — Adhesion molecules in immunity and inflammation. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 1993, 25, 4-9.
13. Van Cauwenberge P., Watelof B., Bachert C. — New insights in the pathogenesis of allergic rhinitis — in *Allergy Syndrome in the third millenium*, Wuthrich B (ed) Karger Basel 1999, 95-101.
14. Palma-Carlos A.G., Branco-Ferreira M., Pereira Santos M.C., Palma-Carlos M.L. — The nose and the bronchi : A functional unit. *Asthma* 2001, 2, supl. 1, 97-103.
15. Palma-Carlos A.G., Branco-Ferreira M., Pereira Santos M.C., Palma-Carlos M.L. — Rhinitis and asthma. More similarities than differences. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 2001, 33, 140-146.
16. Palma-Carlos, A.G.; Palma-Carlos, M.L.; Spínola Santos, A.; Pereira Santos, M.C.; Pregal. - A. Nasal reactivity and immunotherapy. *Pediatric Otorrhino An update — Passali, D., ed., Kluper, the Hague*, 1998, 171-180.
17. Palma-Carlos, A.G.; Palma-Carlos, M.L.; Branco Ferreira, M.; Spínola Santos, A.; Pereira Santos, M.C.; Pregal, A. — Nasal allergen challenge and immunotherapy control. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 1998, 30, 153-156.
18. Branco-Ferreira M., Palma-Carlos AG. — Cytokines and asthma. *Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 1998, 8, 141-148.
19. Bachert C., Wagenmann M., Holta Pells G. — Cytokine and adhesion molecules in allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol.* 1998, 12, 3-8.
20. Bousquet J., Lockey R., Malling H. — WHO position paper. Allergen immunopathology : therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998, 53 supl. 4.
21. Palma-Carlos, A.G. Palma-Carlos, M.L.; Pereira Santos, M.C.; Melo, A.; Spínola Santos, A.; Pregal, A.; Pedro, E.; Branco Ferreira, M. — Immunoreactivity in allergic rhinitis. *Int.J.Immunorehabil.*, 1997, 7 25-31.
22. Naclerio R.M., Barood F.M., Kagey-Sobotka A., Liechtenstein I.M. — Basophils and eosinophils in allergic rhinitis. *J.Allergy Clin Immunol.* 1994, 94, 1303-1309.
23. Palma-Carlos, M.L. ; Pereira Santos, M.C.; Pedro, E.; Spínola Santos, A.; Ferreira, F.; Palma-Carlos, A.G. - Tryptase release after nasal provocation tests in Parietaria allergy, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 97, 195.
24. Palma-Carlos M.L., Pereira Santos M.C., Pedro E., Spínola Santos A., Ferreira F., Palma-Carlos A.G. — Tryptase release after nasal provocation tests in Parietaria allergy, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 87, 195.
25. Palma-Carlos, M.L. ; Pereira Santos, M.C.; Pedro, E.; Spínola Santos, A.; Palma-Carlos, A.G. — Tryptase release after nasal provocation test. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 1999, 31, 159.
26. Proud D., Bailey G.S., Naclerio R.M. et al. — Tryptase and histamine as markers to evaluate mast cell activation during the response to nasal challenge in the allergens, cold dry and hyperosmolar solutions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992, 89, 1098-1110.
27. Palma-Carlos M.L., Pereira Santos M.C., Pedro E., Spínola Santos A., Palma-Carlos A.G. — Tryptase release after nasal provocation tests. — *ACI Int.* 1997, supl. 4, 227.
28. Rasp G., Hochstrasser K. — Tryptase in nasal lavage fluid is a useful marker of allergic rhinitis. *Allergy* 1993, 48, 72-74.
29. Palma-Carlos, M.L. ; Spínola Santos, A.; Branco Ferreira, M.; Pereira Santos, M.C.; Palma-Carlos, M.L. — Immunotherapy in allergic rhinitis. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 2001, 33, 323-326.

30. Palma-Carlos A.G., Branco Ferreira M., Pereira Santos M.C., Lopes Pregal A., Palma-Carlos M.L. — Kinetic of ECP release after nasal provocation tests. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 1999, 31, 122.
31. Palma-Carlos, A.G. ; Branco Ferreira, M.; Pereira Santos, M.C.; Pedro, E.; Spínola Santos, A.; Pregal, A.; Palma-Carlos, M.L. — Nasal provocation and immunotherapy. *Invest. Allerg. Clin. Immunol.*, 1999, 9, 283-287.
32. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L., Pereira Santos M.C., Pedro E., Spínola Santos A., Pregal A. — Immunotherapy and mast cell activation. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 1998, 30, 257-259.
33. Palma-Carlos, A.G., Palma-Carlos, M.L.; Branco Ferreira, M.; Spínola Santos, A.; Pereira Santos, M.C.; Pedro, E. — Nasal allergen challenge and mediators release. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 1997, 29, 269-271.
34. Palma-Carlos, A.G.; Palma-Carlos, M.L.; Spínola Santos, A.; Pregal, A. — Immunotherapy and mast cell activation. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 1998, 30, 257-258.
35. Palma-Carlos, A.G. — Local and systemic immunotherapy in nasal allergy. *Int. J. Ped. ORL.*, 1999, 49 suppl. 1, S207-S211.
36. Juliusson S., Holmberg K., Baumgarten C.K. — Tryptase in nasal lavage fluid after nasal allergen challenge. *Allergy* 1991, 46, 459-465.
37. Nakai Y., Sakamoto H., Omoshi Y et al. — Effect of immunotherapy on serum levels of eosinophil cationic protein in perennial allergic rhinitis. *Am Otol. Rhin. Laryngol.* 1997, 106, 848-853.
38. Nishioka H., Saito C., Nagano T., Okano ., Masuda Y., Kuriyana T. — Eosinophils cationic protein in nasal secretions of patients with mite allergic rhinitis laryngoscopic. 1993, 103, 189-197.
39. Furin M.J., Norman P.S., Creticos P.S. et al. - Immunotherapy decreases antigen induced eosinophil migration into the nasal cavity. *J. Allergy Clin Immunol.* 1996, 97, 680-688.
40. Palma-Carlos A.G., Branco-Ferreira M., Pereira-Santos M.C., Palma-Carlos M.L. — Specific immunotherapy reduces nasal ECP release. *J.Allergy Clin. Immunol.* 2000, 105, 5316.
41. Branco Ferreira, M. ; Silva, S.; Pereira dos Santos, M.C., Palma-Carlos, A.G. - Effect of specific immunotherapy in ECP release after specific nasal provocation. *Clin. Appl. Immunol. Rev.*, 2001, 1, 243-248.
42. Branco-Ferreira M., Palma-Carlos M.L., Santos M.C., Lopes Pregal A., Palma-Carlos A.G. — Kinetics of eosinophil cationic protein release in mite allergic rhinitis after specific nasal provocation. *Eur Annals Allergy Immunol.* 1998, 30, 104-111.
43. Adolphson C.R., Gleich G.J. — Eosinophils in Allergy. Holgate S, C.Musk MK (eds) Gower Medical Publishing, London 1993, 6-16-12.
44. Palma-Carlos A.G., Branco Ferreira M., Pereira Santos M.C., Lopes Pregal A., Palma-Carlos M.L. ECP release after nasal provocation tests. *ACI Int.* 1997, spl. 4, 226.
45. Iwamoto F. — The role of adhesion molecules in selective eosinophil recruitment. *ACI News* 1994, 6, 170-175.
46. Lee B.J., Naclerio R.M., Bochner B.S. et al. — Nasal challenge with allergen upregulates the local expression of vascular endothelial adhesion molecules. *J.Allergy Clin Immunol.* 1994, 94, 1006-1016.
47. Montefort S., Feather I.H., Wilson S.I. et al. — The expression of leukocyte endothelial adhesion molecules increased in perennial allergic rhinitis. *Am. J. Resp. All. Med. Ol.* 1992, 7, 393-398.
48. Branco Ferreira M., Silva S., Pereira dos Santos M.C., Palma-Carlos A.G. — Effect of specific immunotherapy in ECP release after specific nasal provocation. *Clin. Appl. Immunol. Rev.* 2001, 1, 243-248.
49. Branco Ferreira M., Pereira Santos M.C., Palma-Carlos M.L., Palma-Carlos A.G. — Anti-histamine and serum adhesion molecules levels. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 2001, 33, 233-236.
50. Branco Ferreira M., Pereira Santos M.C., Lopes Pregal A., Michelena T, Alonso E., Palma-Carlos A.G. — Effect of specific immunotherapy versus loratadine on serum adhesion molecules. *Eur Annals Allergy Immunol.* 201, 33, 319-322.
51. Canónica G.W., Cprandi G., Buscaglia S., Bagnasco M. — Adhesion molecules on allergic inflammation. *Allergy* 1994, 49, 135-141.
52. Ciprandi G., Pranzati C., Ricca V., Passalacqua G., Bagnasco M. — Allergen specific challenge reduces the expression of ICAM-1 on epithelial cells of allergic subjects. *Amn. Resp. Out Care Med* 1994, 150, 1653-1659.
53. Ciprandi G., Passalacqua G. Azzarone B. et al. — Molecular events in allergic inflammation expression of adhesion molecules and modulation in asthma and allergic diseases. Marone G. (ed) Academic Press London 1998, 309-319.
54. Delisser H.M. — The role and contribution of adhesion molecules to asthma and pulmonary diseases in Asthma and Rhinitis. Busse W.W., Holgate ST. Eds. Blackwell Science, Oxford 2000, 691-701.
55. Pereira Santos M.C., Pregal A.L., Alonso E., Palma-Carlos M.L., Palma-Carlos A.G. — Dynamics of soluble adhesion molecules during ? for perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2000, 55, suppl. 63, 177-178.
56. Palma-Carlos M.L., Melo A., Pereira Santos M.C., Palma-Carlos A.G. - Expression of PBC adhesion molecules in hay fever. *Allergy Clin. Immunol. Int.* 1997, 16, sup 4, 180.
57. Palma-Carlos M.L., Pereira Santos M.C., Pedro E., Spínola Santos A., Palma-Carlos A.G. — Soluble adhesion molecules: therapeutic target for allergen immunotherapy. *Allergy* 2002, 57, sup 73, 72-73.
58. Pereira Santos M.C., Lopes Pregal A., Spínola Santos A., Alonso E., Palma-Carlos M.L., Palma-Carlos A.G. — Effect of immunotherapy on soluble adhesion molecules. *Eur. Annals Allergy Immunol.* 2001, 33, 225-228.
59. Pereira Santos M.C., Murta R., Spínola Santos A., Alonso E., Vinhas de Sousa A., Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L. — Drug allergy diagnosis. Correlation between oral drugs challenges and CAST-ELISA. *Allergy*, 2001, 56, sup 68, 105.
60. Pereira Santos M.C., Spínola Santos A., Pregal A., Pedro E., Murta R., Palma-Carlos M.L, Palma-Carlos A.G. — The adverse drug reaction diagnosis by CAST-ELISA. Correlation with oral drug challenge. *Allergy*, 2002, 57, sup 73, 257.
61. Lebel., Messaad., Kveda Riene V. Rongierm., Bousquet., Demoly P. — Cystenol-leukotriene release tests (CAST) in the diagnosis of immediate drug reaction. *Allergy* 2001, 56, 688-692.
62. Deweck A.L., Sanz M.L. — Flow cytometric cellular allergen stimulation (est. FAST/Flowcast) technical and clinical evaluation of a new diagnostic test in allergy and pseudo-allergy. *ACI Int.* 2002, 14, 2004-2015.
63. Pereira Santos M.C., Palma-Carlos M.L., Pedro E., Palma-Carlos A.G. — Laboratory diagnosis of hymenoptera venom allergy. Comparative study between specific IgE, Western blot and allergen leucocyte stimulation (CAST). *Eur. Annals Allergy Immunol.* 2002, 34, 10-12.
64. Pereira Santos M.C., Spínola Santos A., Palma-Carlos M.L. et al. — Adverse drug reactions diagnosis by cellular antigen stimulation test (CAST-ELISA). *J. Allergy Clin Immunol.* 202, 109, S154.
65. Sabbah A., Sainte-Laudy J. — Flow cytometry applied to the analysis of lymphocyte and basophil activation. *ACJ Int* 1996, 8, 116-119.
66. Sabbah A., Drouet M., Sainte-Laudy J., Lauret M.J., Loiry M. — Apport de la cytométrie en flux dans le diagnostic allergologique. *Allergie Immunol* 1995, 29, 15-21.
67. Sabbah A., Plassais R., Gremadin S., et al. — Le test d'activateurs des basophiles par cytométrie en flux dans le diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptères. *Allergie Immunol.* 1998, 30, 444-51.
68. Monneret-Vautrin P., Sainte-Laudy J., Kanny G., Frémont S. — Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4-release IgE mediated food allergy. *Am. Allergy Asthma Immunol.* 1999, 82, 33-40.
69. Monneret G., Gutowski M.C., Bienvenu J. — Detection of aller-

- gen induced basophil activation by expression of CD63 antigen. *Clin. Exp. Immunol.* 1999, 115, 393-396.
70. Nakagawa T., Stadler B.M., De Weck A.L. — Flow cytometric analysis of human basophil degranulation. *Allergy* 1981, 36, 39-47.
 71. ParisKohler A., Demoly P., Persi L., Lebel B., Lebel B., Bousquet J., Arnoux B. — "In vitro" diagnosis of cypress pollen allergy by using cytofluorometric analysis of basophils. *J. Allergy Clin Immunol.* 2000, 105, 339-345.
 72. Sabbah A. — Étude préliminaire du test d'activation des basophiles à l'aide d'anticorps membranaire par cytométrie de flux. *Allergie Immuno.* 1995, 27, 274-276.
 73. Sainte-Laudy J., Le Provost A., Andre C., Vallon C. — Comparison of four methods for human basophil activation measurement. In *Proceedings 16th EAACI Congress 1995*, Basomba A., Hernandez MD (ed) 1995, pp 257-260.
 74. Sainte-Laudy J., Sabbah A., Drouet M., Lauret M.G., Loiry M.L. — Flow cytometric analysis of basophil activation. *Inflam. Res.* 1996, 45, suppl. 1, 535-36.
 75. Sainte-Laudy J. — Application of flow cytometry to the analysis of activation of human basophils. *Immunologie validation of method. Allergie Immunol.* 1998, 30, 41-43.
 76. Sainte-Laudy J., Sabbah A., Drouet M., Lauret M.G., Loiry M. — Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotrienes for release. *Am. Exp. Allergy* 2000, 30, 1166-1171
 77. Sanz M.L., De Weck A.L., Gamboa P. M., Sanchez G. et al. — Flow cytometric cellular allergen stimulation test in latex allergy. *Allergy* 2000, 55, suppl. 63, 22.
 78. Sanz M.L., De Weck A.L., Vasuf C., Gamboa P.M., Chazot M. — Determination by flow cytometry of activated basophils in patients allergic or pseudo-allergic to various allergens and drugs. A new diagnostic test (FAST). *Allergy* 2000, 63, suppl. 63, 25.
 79. Sanz M.L., Sanchez G., Gamboa P.M., et al. — Allergen induced basophil activation : CD63 cells expression detected by flow cytometry in patients allergic to Dpteronysium and Lolium perenne. *Clin Exp. Allergy* 2001, 31, 1007-1013.
 80. Boumiza R., Monneret G., Forssier et al. — Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203C instead of CD63. *Clin. Exp. Allergy* 2003, 33, 208-21.
 81. Palma-Carlos M.L., Palma-Carlos A.G. — Effect of grass pollen allergoid immunotherapy on specific IgE and basophil response. *Allergy* 1993, 48, 70.
 82. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L. — Effect of immunotherapy on specific IgE and basophil response. *ACI Int.* 1997, suppl. 4, 200.
 83. De Weck A.L., Sainte-Laudy J. — Drug Allergy and ENDA. *ACI Int.* 2002, 14, 181-182.

Tosse crónica

Chronic Cough

Isabel Rosmaninho¹ e José Ferraz de Oliveira²

¹ *Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia*

² *Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia*

Resumo

A tosse é um dos sintomas mais frequentes pelo qual os doentes procuram o médico. Usando um protocolo diagnóstico, baseado na localização anatómica dos receptores e nervos aferentes do reflexo da tosse é possível diagnosticar e tratar a tosse com sucesso na maioria das situações. As causas mais frequentes de tosse crónica em todos os grupos etários são a síndrome de rinorreia posterior (SRP), a asma e a doença de refluxo gastroesofágica (DRGE). Devido à determinação da causa da tosse em 88 a 100 % dos casos, que permite uma utilização de terapêutica específica com sucesso na maioria das situações, resta um papel limitado à terapêutica inespecífica.

Palavras- chave: tosse crónica, protocolo diagnóstico, tríada patogénica

Summary

Cough is one of the most common symptoms for which patients seek medical attention. Using a diagnostic protocol based on the anatomic sites of the afferent limb of the cough reflex, it should be possible to diagnose and treat cough successfully in the great majority of cases. The most common causes of chronic cough in all age groups are: postnasal drip syndrome (PNDS), asthma and gastroesophageal reflux disease (GERD). There is only a limited role for nonspecific therapy for cough because of the determination of cause of chronic cough in 88 to 100 percent of cases with specific therapies with success rates.

Key- words: chronic cough, diagnostic protocol, pathogenic triad

Correspondência:
Isabel Rosmaninho
Rua de Courados, 247
4490 Póvoa de Varzim
Telemóvel: 936 205 403

INTRODUÇÃO

A tosse é o sintoma mais frequente de uma grande variedade de doenças respiratórias, englobando desde situações triviais como infecções respiratórias limitadas até patologias respiratórias crónicas como a asma ou o carcinoma brônquico.

De facto, a tosse crónica não produtiva sem factor identificável parece ocorrer em cerca de 30 a 40 % dos doentes referenciados para uma consulta de especialidade¹.

A duração da tosse, na altura em que o doente se nos apresenta, é que vai orientar a procura da etiologia. Existe controvérsia para uma melhor classificação da tosse; no entanto, a classificação mais aceite foi proposta por Irwin e colaboradores², que consideraram 3 categorias: **tosse aguda** com duração inferior a 3 semanas, **tosse subaguda**, com duração de 3 a 8 semanas e **tosse crónica**, com duração superior a 8 semanas.

Neste artigo vamos abordar o reflexo da tosse, a etiologia da tosse crónica e o tratamento específico e não específico da tosse.

REFLEXO DA TOSSE^{3, 4}

A tosse involuntária é um fenómeno vagal, e pode ser iniciada apenas em estruturas enervadas pelo vago ou seus ramos. Cada acesso de tosse envolve a estimulação de um arco reflexo complexo activado pela entrada de materiais estranhos na via aérea que vão estimular receptores localizados a vários níveis do aparelho respiratório (Fig1). Os receptores estimulados enviam impulsos através de nervos aferentes (vago, glossofaríngeo, trigémio ou frénico) ao centro da tosse, que se localiza na medula espinhal, que, por sua vez, se encontra sob controlo de centros corticais. O centro da tosse envia informação através dos nervo vago, frénico e radiculares aos órgãos efectores (os músculos respiratórios), que dão origem à tosse pela seguinte se-

quência: inspiração ampla, encerramento da glote, contracção do diafragma (com geração de pressão positiva no sistema brônquico) e abertura súbita da glote com produção de uma corrente de ar expiratória violenta⁵.

Os receptores da tosse são polimodais, isto é, respondem a uma grande variedade de estímulos: químicos (capsaicina, ácido tartárico, ácido cítrico, nicotina, agentes osmóticos e soluções hipoclorídricas), mecânicos (corpos estranhos, poeira, muco, instrumentalização) e inflamatórios (histamina, bradicinina, prostaglandina E2 e F2 α).

Receptores da tosse na laringe

Os receptores irritativos, que respondem a estímulos químicos e mecânicos, são os responsáveis pelo desencadear da tosse a este nível. Os outros receptores (Fig. 1) são activados pelo ciclo respiratório, não estando envolvidos no mecanismo da tosse.

Receptores da tosse na arvore traqueobrônquica

Fibras A δ mielinizadas (*Rapidly Adapting Receptors- RAR*): contêm fibras vagais mielinizadas e concentram-se na parede das grandes vias aéreas. São fibras irritativas, sensíveis a estímulos químicos e mecânicos, sendo as principais responsáveis pelo início da tosse.

Fibras C-aferentes não mielinizadas: contêm neuropéptidos como a substância P (SP), neuroquinina A (NKA), neuropéptido Y (NPY) e o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). Englobam as fibras C brônquicas que medeiam o reflexo da tosse. Foi demonstrado experimentalmente, em porcos da Índia, que estas fibras são estimuladas pela capsaicina. Por outro lado, as fibras C pulmonares parecem inibir o reflexo da tosse, devido à sua localização nas pequenas vias aéreas e alvéolos, que são locais em que é impossível induzir tosse.

Slowly adapting stretch receptors (SAR): contêm fibras aferentes mielinizadas e são encon-

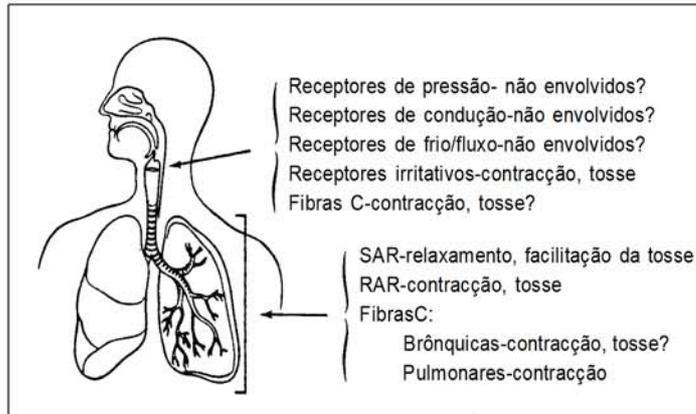


Figura 1 – Receptores da tosse na laringe e árvore traqueobrônquica (traduzido de J. Appl Physiol, 1988).

tradas predominantemente na musculatura lisa. São insensíveis à maioria dos estímulos químicos e mecânicos que causam a tosse. O seu papel parece ser o de facilitar o reflexo da tosse.

De uma maneira geral, as RAR e as fibras C brônquicas medeiam a tosse, as SAR facilitam o reflexo da tosse e as fibras C pulmonares inibem a tosse.

Na Fig. 2 está representado o modelo do reflexo da tosse nas vias aéreas.

Por outro lado, a tosse está normalmente associada a outros mecanismos de defesa como a broncoconstrição e a secreção de muco, que tornam a tosse mais eficaz.

Reflexo de Broncoconstrição

Os estímulos que causam tosse também podem estar envolvidos no reflexo de broncoconstrição. Existe, no entanto, evidência de que os reflexos de broncoconstrição e tosse podem ser dissociados e conduzidos por vias diferentes⁶. De uma maneira geral, as fibras A δ são responsáveis pela tosse, enquanto as fibras C brônquicas e pulmonares causam broncoconstrição. Contudo, a possibilidade do reflexo de broncoconstrição poder facilitar o reflexo

da tosse é bem suportada, pelo efeito dos agonistas β_2 na diminuição da tosse. Este efeito não será pelo relaxamento da musculatura lisa, mas por outras acções no epitélio, nomeadamente pela inibição da libertação de mediadores dos mastócitos ou pelo aumento da secreção mucociliar^{7,8}.

Secreção de Muco

Os mesmos irritantes químicos e mecânicos que provocam tosse também podem causar secreção de muco pelas glândulas brônquicas submucosas pela activação das vias aferentes (fibras A δ mielinizadas na laringe e árvore traqueobrônquica e receptores das fibras C nas vias aéreas). A estimulação das fibras C é um poderoso estímulo para a secreção glandular na traqueia mas não para produzir tosse o que sugere que existe uma certa dissociação. As fibras C, embora não causando primariamente tosse, causam secreção de muco, produzindo tosse desta forma, por um mecanismo secundário⁹.

A influência do sexo no reflexo da tosse

A tosse provocada pelos inibidores da enzima de conversão (IECA) é mais frequente no sexo femi-

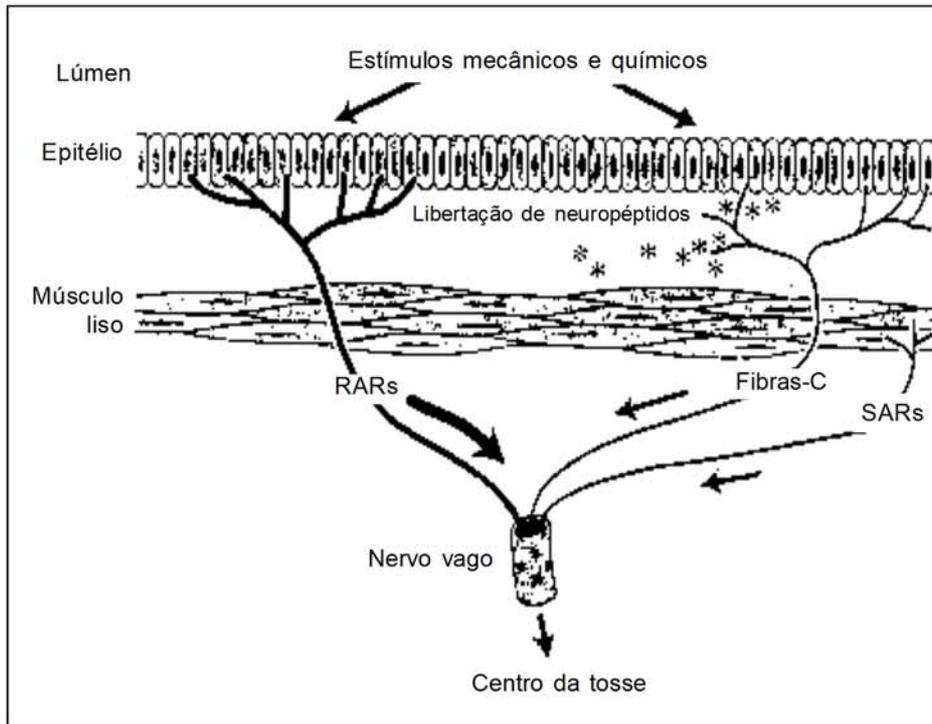


Figura 2 — modelo do reflexo da tosse nas vias aéreas (tradução de Am J Med 2000)

nino. Este facto levanta a hipótese de diferenças relacionadas com o sexo na sensibilidade do reflexo da tosse. Também foi demonstrada nas mulheres uma sensibilidade aumentada do reflexo da tosse pela inalação da capsaicina e ácido tartárico^{10,11}. Uma das hipóteses para explicar este facto é a de que as mulheres possam intrinsicamente ter maior número de fibras A δ ou fibras C¹².

ETIOLOGIA

Tríada patogénica da tosse crónica

Em 1981, Irwin¹³ propôs pela 1.^a vez um protocolo diagnóstico, baseado na localização anatómica dos receptores e nervos aferentes do reflexo da tosse (Quadro I). A utilização deste protocolo per-

mitiu que as doenças pulmonares bem como as extrapulmonares, passassem a ser consideradas como potenciais causas de tosse. Posteriormente, o protocolo foi utilizado por outros investigadores e sofreu modificações em 1990¹⁴. Desde então, as causas mais frequentes de tosse crónica são: síndrome de rinorreia posterior (SRP), asma e doença de refluxo gastro-esofágica (DRGE). Irwin e colaboradores encontraram SRP em 41 %, asma em 24 % e DRGE em 21 % dos casos. Num estudo realizado por Palombini e colaboradores¹⁵, a causa da tosse crónica foi determinada em 89 % dos doentes, a SRP, a asma e a DRGE isoladas ou em associação foram responsáveis por 93,6 % dos casos de tosse crónica. A presença destas três patologias era tão frequente que a expressão «Tríada patogénica da tosse crónica» foi introduzida na literatura. Em múltiplos estudos prospectivos e descritivos, foi

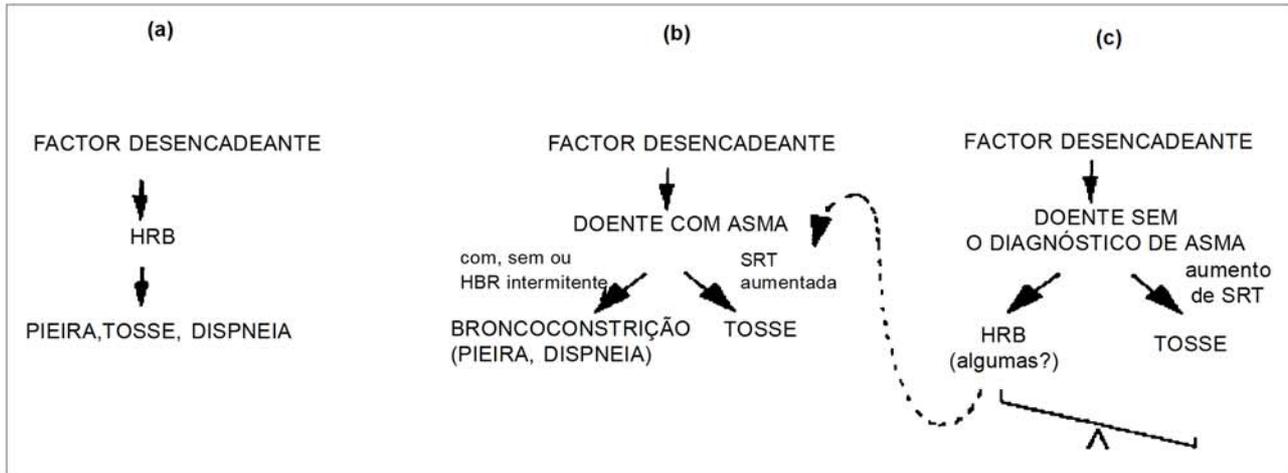


Figura 3 — Asma, tosse e sensibilidade dos receptores da tosse em crianças (tradução de *Pediatric Pulmonology*, 1999)
 SRT-sensibilidade dos receptores da tosse.

verificado que a tosse crónica é muitas vezes o resultado de mais do que uma condição; uma causa isolada tem sido encontrada em 38 a 82 % dos casos, múltiplas causas em 18 a 62 % dos casos e três causas em simultâneo foram encontradas em 42 % dos casos. Nas crianças com idade superior a um ano e adultos de todas as idades, incluindo os idosos, as três causas mais frequentes de tosse crónica são: a SRP, a asma e a DRGE, se excluirmos os doentes fumadores, os que estão a fazer IECA, e os que têm uma radiografia do tórax anormal.

Através da utilização deste protocolo (Quadro I), a causa de tosse crónica pode ser determinada em 88 % a 100 % dos casos que permite, assim, a utilização de terapêutica específica em 84-98 % das situações^{14,16}.

Síndrome de rinorreia posterior (SRP)

É a causa mais frequente de tosse crónica nos adultos de todas as idades e a segunda nas crianças.

O diagnóstico da SRP é baseado na história clínica, exame físico, achados radiológicos e resposta a terapêutica específica^{14,16}. Os sintomas e os sinais são inespecíficos. Os doentes queixam-se frequentemente de rinorreia anterior, sensação de líquido a escorrer para a orofaringe, obstrução nasal e tosse. É frequente uma história prévia de síndrome gripal, mas os sintomas podem estar ausentes¹⁷. Ao exame físico podemos observar secreções na orofaringe. Radiologicamente podem ser evidentes sinais de sinusite crónica, tais como, espessamento da mucosa, líquido com ou sem opacificação dos seios perinasais¹⁸.

As causas da SRP são a rinite alérgica, a rinite não alérgica, a rinite pós-infecciosa e a sinusite. O mecanismo fisiopatológico responsável implica a estimulação mecânica da via aferente do reflexo da tosse nas vias aéreas superiores (pela drenagem de secreções do nariz e dos seios perinasais para a orofaringe).

O tratamento é dirigido à causa. Na SRP, secundária a síndrome gripal, não associada a um

Quadro I – Protocolo diagnóstico Localização anatómica dos receptores e nervos aferentes da tosse (traduzido de Am J Med, 2000)
Realização de história clínica, exame físico (tendo em conta a localização anatómica da via aferente do reflexo da tosse e as causas mais frequentes da tosse) e realização de radiografia do tórax.
Afastamento de irritantes do ambiente de trabalho e abandono do fumo do tabaco.
Se história e exame físico sugerem SRP: estudo alergológico e TAC dos seios perinasais. Realização de espirometria com broncodilatação e metacolina se história e exame físico excluem SRP. Se radiografia anormal, realização de exame de esputo/ broncofibroscopia.
Estudo do refluxo gastroesofágico (mesmo na ausência de sintomatologia gastrointestinal: RX esôfago-gastro-duodenal, pHmetria de 24 horas.
Se história, exame físico e exames laboratoriais sugerem mais do que uma causa, a terapêutica específica deve ser administrada na mesma sequência por que as causas foram descobertas.

mecanismo mediado pela histamina, está indicada a terapêutica com um antihistamínico de velha geração em combinação com um descongestionante nasal por um período de 2 semanas¹⁹. Na rinite alérgica, para além da evicção ambiental está indicado o tratamento médico com corticóide nasal e antihistamínico da nova geração. O tratamento da sinusite crónica inclui antibioterapia durante três semanas, antihistamínico de velha geração associado a descongestionante nasal (2vezes/dia).

ASMA

Variante de asma com tosse

Nos indivíduos asmáticos a tosse está geralmente associada a sibilância e dispneia.

Em 1979, Corrao e colaboradores²⁰, descreveram 6 pessoas que se queixavam de tosse crónica persistente sem pieira ou dispneia. Apresentavam espirometria basal normal mas com hiperreactividade brônquica demonstrada pela prova de metacolina. Posteriormente, em vários estudos prospec-

tivos, a tosse como o único sintoma de asma foi descrita em 6,5 a 75 % dos casos e, actualmente, a entidade «variante de asma com tosse» é reconhecida como uma causa frequente de tosse crónica. De acordo com vários estudos, a asma é a primeira causa de tosse crónica na criança e a segunda mais frequente nos adultos^{16, 21}. O diagnóstico da variante de asma com tosse é sugerido pela presença de hiperreactividade brônquica num doente com tosse crónica que não apresenta obstrução variável das vias aéreas. O diagnóstico definitivo é estabelecido quando a tosse desaparece com a mesma terapêutica usada na forma clássica de asma.

Vários estudos demonstraram que a inflamação eosinofílica estava envolvida na variante de asma com tosse^{22,23,24} e que as células inflamatórias das vias aéreas, não só estão aumentadas, como também estão activadas, o que foi demonstrado pela concentração aumentada de histamina, triptase e ECP no lavado broncoalveolar de doentes com tosse crónica²⁵. Por outro lado os neuropéptidos sensitivos parecem estar envolvidos na patogénese da tosse. Forsythe e colaboradores²⁶ demonstraram que a histamina libertada pelos mastócitos do lavado

broncoalveolar, nos doentes com a variante de asma com tosse, aumenta com a estimulação de um neuropéptido — o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP). Contudo, os mecanismos propostos para a ocorrência de tosse sem sibilância, na variante de asma com tosse, têm sido controversos. O porquê de alguns doentes com asma apresentarem tosse como a única manifestação da doença e a forma como a inflamação se correlaciona com a tosse não são questões claras. Alguns estudos^{27,28} demonstraram que a inflamação nestes doentes está localizada nas grandes vias aéreas, onde os receptores da tosse são abundantes, sendo que, pelo contrário, a sibilância reflecte broncoconstrição das vias aéreas periféricas. Salem e Aviado propuseram que a estimulação dos receptores da tosse pela broncoconstrição local poderia ser uma hipótese, uma vez que os broncodilatadores são eficazes na variante de asma com tosse³⁰.

Asma, tosse e sensibilidade dos receptores da tosse em crianças³¹, Figura 3.

No modelo (a), já abandonado, a tosse e a broncoconstrição eram conduzidos pela mesma via. Actualmente uma combinação do modelo (b) e (c) tem sido proposta para explicar um aumento de sensibilidade dos receptores da tosse nas crianças com tosse e asma. De acordo com o modelo (b), a hiperreactividade brônquica nem sempre está presente nas crianças com asma. Um factor precipitante pode levar a um processo inflamatório causando dispneia e pieira. Nas crianças vários factores controlam a hiperreactividade brônquica, sendo complexa a relação entre hiperreactividade brônquica e asma. Nas crianças assintomáticas, a prevalência de hiperreactividade brônquica é de 6,7 a 33 %. Contrariamente, nas crianças com pieira recorrente a hiperreactividade brônquica está ausente em 6 a 33 % dos casos. Segundo o modelo (c), a maioria das crianças com tosse isolada não

tem asma, mas apresenta sensibilidade dos receptores da tosse aumentada. Um pequeno número de crianças que se apresenta com tosse e sem episódios prévios de asma clássica apresenta hiperreactividade brônquica durante um episódio de tosse. Não se sabe até que ponto algumas dessas crianças vão desenvolver tosse como o componente principal dos episódios de asma.

Recentemente, Koh e colaboradores³² demonstraram que o nível de resposta brônquica máxima na curva dose-resposta à metacolina era mais importante que o grau de hipersensibilidade das vias aéreas traduzido pelo nível de PC20 de metacolina em prever o desenvolvimento de asma clássica nas crianças que apresentavam a variante de asma com tosse.

Doença do refluxo gastro-esofágico

O refluxo gastro esofágico (RGE) é o movimento do suco gástrico do estômago para o esófago, o qual é um acontecimento normal e assintomático em indivíduos saudáveis. Quando origina sintomas ou complicações, estamos na presença de doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE). Embora muitas vezes esquecido como causa de tosse, o RGE é uma causa frequente de tosse crónica, responsável por 6 a 10 % dos casos em adultos e cerca de 15 % em crianças¹⁶. Nas crianças com idade inferior a 16 anos e com radiografia do tórax normal, a DRGE foi a causa mais frequente de tosse a seguir à asma e sinusite.

Em percentagens que podem atingir os 75 % dos casos, a tosse é o único sintoma de manifestação de DRGE³³. Vários mecanismos para explicar a tosse no RGE foram propostos: irritação (pelo RGE) a nível do esófago distal com a produção de um reflexo esófago-traqueobrônquico, mediado pelo vago, com estimulação de receptores no tracto respiratório superior (é o mecanismo mais frequente)^{16,34}; microaspiração com estimulação dos receptores do tracto respiratório superior (laringe); macroaspiração com

estimulação dos receptores no tracto respiratório inferior¹⁶. O diagnóstico de DRGE é efectuado quando a tosse desaparece com terapêutica antirefluxo. A phmetria de 24 horas é o exame mais sensível (91 %) e o mais específico (82 %)³⁵.

OUTRAS CAUSAS DE TOSSE CRÓNICA

Bronquite eosinofílica

A bronquite eosinofílica (BE) apresenta-se com tosse crónica caracterizada por eosinofilia do esputo semelhante ao que acontece na asma, mas ao contrário da asma estes doentes não apresentam sintomas ou sinais de obstrução variável das vias aéreas, nem hiperreactividade brônquica^{36,37}. É causa de tosse em 10 a 20 % dos doentes adultos que procuram um especialista³⁸. Apesar da sintomatologia respiratória superior estar presente na BE, vários estudos demonstraram que a inflamação das vias aéreas superiores não era importante nesta situação. Os corticóides inalados melhoravam a tosse, com redução da eosinofilia do esputo, suportando a presença de inflamação das vias aéreas inferiores na BE³⁹. Várias hipóteses surgiram para explicar as diferenças entre a asma e a bronquite eosinofílica: é possível que a inflamação na BE predomine nas pequenas vias aéreas, ou que a inflamação eosinofílica seja menos intensa na BE, com menor libertação de mediadores broncoconstritores; que a concentração de mediadores que atingem a musculatura lisa na BE seja inferior à da asma; ou que a inflamação eosinofílica na BE provoque hiperreactividade brônquica dentro dos limites normais^{39, 40}.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)

A tosse crónica não produtiva secundária à administração de IECA ocorre em cerca de 10 % dos

doentes medicados com este tipo de fármacos⁴¹. É mais frequente nas mulheres e nos não fumadores e não provoca disfunção pulmonar. Os asmáticos não parecem ter risco aumentado de tosse induzida pelos IECA^{16,42}. A tosse parece agravar à noite e na posição supina, mimetizando a tosse provocada pela DRGE. A enzima de conversão da angiotensina (ECA), transforma a angiotensina I em angiotensina II e é responsável pela degradação da bradicinina. Com a inibição da ECA há acumulação da bradicinina que pode estimular as fibras C aferentes da via aérea e, conseqüentemente, provocar tosse⁴³.

Tosse pós infecciosa

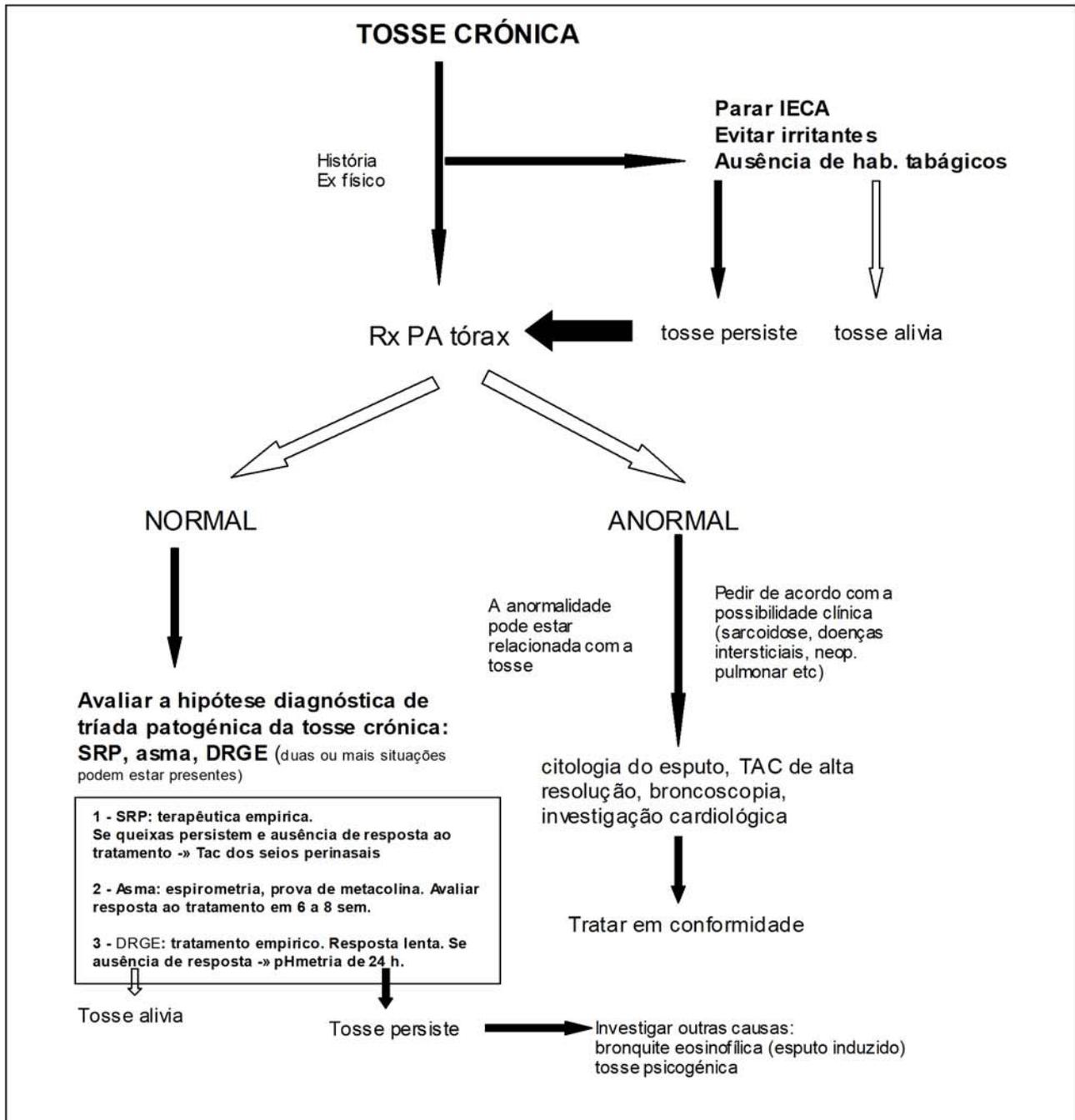
O diagnóstico de tosse pós infecciosa é clínico e de exclusão. Deve ser considerado quando os doentes se queixam de tosse após uma infecção respiratória e têm uma radiografia do tórax normal. Geralmente a tosse tem duração limitada e resolve com o decorrer do tempo, mas em certas ocasiões parece responder a um curso de corticóides orais. Os corticóides inalados ou o brometo de ipratrópio também podem eliminar a tosse. O mecanismo patogénico envolvido parece ser a inflamação das vias aéreas acompanhada ou não de hiperreactividade brônquica transitória^{16, 44}.

CONCLUSÃO

A tosse crónica é uma situação clínica bastante frequente. As três causas mais frequentes se a radiografia do tórax for normal são: SRP, Asma e DRGE. Em mais de 80% dos doentes estão presentes múltiplas causas. Utilizando um protocolo diagnóstico baseado na localização anatómica dos receptores e nervos aferentes do reflexo da tosse, consegue-se um diagnóstico e terapêutica adequada em mais de 95 % dos casos, restando um papel limitado à terapêutica não específica.

No Quadro II apresenta-se um algoritmo de avaliação da tosse crónica no adulto imunocompetente.

Quadro II — Algoritmo de avaliação de tosse crónica no adulto imunocompetente



BIBLIOGRAFIA

1. Hansson L. The human cough reflex in health and disease. A role for sensory hyperresponsiveness in patients with chronic cough. PhD Thesis. University of Lund, Sweden, 1995.
2. Irwin RS and Madison JM: The Diagnosis and treatment of cough. *The New England Journal of Medicine*. 2000; 343: 1715-1721.
3. Widdicombe JG: Physiology of cough. Braga PC, Allegra L: Cough, Raven Press, New York. 1989; 3-25.
4. Karlsson JA, Fuller RW: Pharmacological regulation of the cough reflex – from experimental Models to antitussive effects in man. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 1999; 12: 215-228.
5. Ziment, I.: Respiratory Pharmacology and therapeutics, Saunders Co., Philadelphia. 1978; 286
6. Forsberg K, Collier JG (1987): Bronchoconstriction and cough mediated by C- fibre endings and irritant receptors in guinea pig airways. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 23 (suppl.12): 384S.
7. Widdicombe J. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Resp J*. 1995; 8 : 1193-1202.
8. Karlsson JA, Ambrogio G, Widdicombe J: Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65:1007-1023.
9. Davis B, Roberts AM, Coleridge HM, Coleridge JCG: Reflex tracheal gland secretion evoked by stimulation of bronchial C-fibres in dogs. *J. Appl. Physiol*, 53, 985-991.
10. Fujimura M, Kasahara K, Kamio Y, et al: Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur Respir J*. 1996 ; 9 : 1624-26.
11. Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, et al : Sex difference in the inhaled tartaric acid cough threshold in non-atopic healthy subjects. *Thorax*. 1990; 45: 633-34.
12. Peter V, Dicipinigitis, Khalid R: The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest*. 1998; 113: 1319-21.
13. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1981; 123: 413-7.
14. Irwin RS, Curley FJ, French CL: Chronic Cough, the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir dis*. 1990; 141: 640-647.
15. Palombini BR, Villanova CAC, Araújo E, et al: A pathogenic triad in chronic cough. *Chest*. 1999; 116: 279-284.
16. Irwin RS, Boulet L-P, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998; 114 (suppl) 133S-181S.
17. Pratter MR, Bartter T, Akers S. An algorithm approach to chronic cough. *Ann Intern Med*; 119: 977.
18. Pratter MR, Bartter T, Lotano R: The role of sinus Imaging in the treatment of chronic cough in adults. *Chest*. 1999; 116: 1287-1291.
19. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, et al: Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 305-11.
20. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med*. 1979; 300: 633-637.
21. Irwin RS, Corrao, WM, Pratter MR. chronic persistent cough and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am. Rev. Resp. Dis*. 1991; 640-47.
22. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al: Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990 ; 323: 1033-1039.
23. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al: Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J*. 1998 ; 11:1064-1069.
24. Okada C, Horiba M, Matsumoto H, et al : A study of clinical features of cough variant asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001; 125 (supl 1): 51-54.
25. Mcgarvey LPA, Forsythe P, Heaney LG, et al: Bronchoalveolar lavage in patients with chronic nonproductive cough. *Eur Resp J*. 1999; 13 : 59-65.
26. Forsythe P, Mcgarvey LPA, Heaney LG, et al : Sensory neuropeptides induce histamine release from bronchoalveolar lavage cells in both nonasthmatic coughers and cough variant asthmatics. *Clinical and Experimental Allergy*. 2000; 30: 225-232.
27. O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy*. 1991; 66: 278-285.
28. Woolcock AJ. How does inflammation cause symptoms? *Am J Respir Crit care Med*. 1996; 153: S21- S22.
29. Salem H, Aviado DM. Antitussive drugs. *Am J Med Sci*. 1964; 247: 585-600.
30. Koh YY, Chae SA, Min KU. Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993; 23: 696-701.
31. Chang AB, FRACP: Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatric Pulmonology*. 1999; 28: 59-70.
32. Koh YY, Park Y, Kim K. The importance of maximal airway response to methacholine in the prediction of wheezing development in patients with cough-variant asthma. *Allergy* .2002; 57: 1165-1170.
33. Irwin RS, Zawaski JK, Curley FJ. Chronic cough as a sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 1294.
34. Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2000; 108: 73S-78S.
35. Ing AJ, Ngu MC. Cough and gastro-esophageal reflux. *Lancet*. 1999; 353: 944-946.
36. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*. 1989; I, 1346-1348.
37. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25: 127-132.
38. Brightling CE, Ward, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care*. 1999; 160: 406-410.
39. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J*. 2000; 15: 682-686.
40. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, et al: Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 878-882.
41. Berkin KR. Respiratory effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Eur Respir J*. 1989 ; 2 : 198-201.
42. Martinez EJ, Seleznick MJ: Respiratory tract side effects of angiotensin converting enzyme inhibitors, current knowledge. *South Med J*. 1991; 84: 1343-1346.
43. Karlberg BE: Cough and inhibition of the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 1993; 11: S49-S52.
44. Boulet L-P, Milot j, Boutet M, etal: Airway inflammation in non-asthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 482-489.

Asma ocupacional na indústria da cortiça. À procura de uma etiologia.

Prof. Dr. L Delgado¹, Dr. JC Winck², Eng.^a R Murta³, Dr.^a M Vanzeller⁴

¹ Serviço de Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
(Director: Prof. Dr. Fleming Torrinha)

² Serviço de Pneumologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
(Director: Prof. Dr. Agostinho Marques)

³ Amerlab, Portugal

⁴ Consulta de Doenças Pulmonares de Causa Inalatória, Centro Hospitalar de Gaia
(Director: Dr. José Manuel Sapage)

Resumo

A Suberose é uma doença ocupacional dos trabalhadores da indústria de transformação da cortiça, associada à exposição repetida a poeiras de cortiça bolorenta, apresentando-se habitualmente como uma doença do interstício pulmonar (Alveolite Alérgica Extrínseca). Contudo, o envolvimento das vias aéreas, presente nalguns casos, torna a abordagem diagnóstica complexa. Neste contexto, a monitorização dos débitos expiratórios máximos instantâneos (DEMI) e o estudo dos perfis celulares do líquido de lavagem broncoalveolar (LLBA) podem ser úteis para caracterizar a asma ocupacional. Tal como noutras formas de asma ocupacional, a sensibilização a fungos pode ter um papel na etiopatogenia da asma brônquica dos corticeiros.

Objectivos: estudar doentes com sintomas de asma brônquica relacionados com a exposição na indústria da cortiça, avaliando os registos de DEMI seriados e a inflamação broncoalveolar. Além disso, nos doentes com o diagnóstico de asma ocupacional, investigámos a presença de atopia e a possível sensibilização IgE à *Chrysonilia sitophila*, *Penicillium glabrum*, e *Thricoderma longibrachiatum*, os fungos que mais frequentemente colonizam a cortiça durante o seu processamento industrial.

Doentes e métodos: estudámos 14 corticeiros com sintomas de asma brônquica, agravando no local de trabalho, através da realização de registo de DEMI seriado e análise dos perfis celulares do LLBA. De acordo com a inspecção visual do registo de DEMI, os doentes foram classificados como asma ocupacional (AO) e asma não ocupacional (ANO) comparando-se a inflamação broncoalveolar, atopia e a sensibilização a fungos entre os dois grupos. Os testes cutâneos de tipo «prick» (CBF Letí) incluíram uma bateria de alérgenos ambientais comuns (ácaros domésticos, pólenes, epitélios e ácaros de armazenamento) e extractos glicero-salinos de culturas fúngicas obtidas do ambiente industrial. Como grupo controlo para os testes cutâneos «prick» também foram estudados 18 doentes com asma e/ou rinite sem exposição na indústria da cortiça. Foram pesquisados anticorpos específicos IgE e IgG4 para os 3 tipos de fungos por *immunoblotting* (AlaSTAT-AlaBlot System, DPC).

Resultados: registos de DEMI positivos ocorreram em 7 casos (AO), enquanto 7 registos de DEMI foram negativos (ANO). Não houve diferenças na idade, função pulmonar (Volume Expiratório Máximo no 1º Segundo %, Volume residual %), hiperreactividade brônquica inespecífica,

tempo de exposição e atopia entre os dois grupos de doentes. Contudo os doentes com asma ocupacional tinham maior eosinofilia do LLBA que os doentes com ANO ($1.9 \pm 2.6\%$ versus $0.2 \pm 0.3\%$; $p < 0.05$, teste de Wilcoxon). Testes cutâneos positivos (diâmetro médio da pápula ³ histamina) a alérgenos ambientais comuns estavam presentes em 2/10 doentes com exposição ocupacional e 7/18 do grupo controlo. Além disso 2/5 dos doentes com AO e 7/18 dos controlos tinham sensibilização a ácaros de armazenamento. Enquanto um doente atópico do grupo controlo tinha testes cutâneos positivos para dois dos fungos testados, todos os doentes com AO e ANO tinham testes negativos. Os resultados do *imunoblotting* confirmaram a ausência de sensibilização IgE a estes fungos nos doentes com asma brônquica e exposição ocupacional, mesmo naqueles que mostraram alguma resposta no isotipo IgG4.

Conclusões: A asma ocupacional dos trabalhadores da indústria da cortiça, demonstrada por oscilações significativas do DEMI, está associada a inflamação pulmonar eosinofílica, tal como tem sido descrito noutras formas de asma ocupacional. A atopia não parece caracterizar a asma brônquica dos corticeiros, mas nalguns casos a sensibilização a ácaros de armazenamento pode estar implicada. Apesar de neste ambiente ocupacional ocorrer exposição prolongada a esporos fúngicos não encontramos sensibilização IgE aos três fungos mais prevalentes, quer por métodos *in vivo* quer *in vitro*.

Palavras-chave: Asma Ocupacional, Suberose, DEMI, Alergia a Fungos, Lavagem Broncoalveolar

Abstract

Suberosis is an occupational lung disease of cork workers associated with repeated exposure to mouldy cork dust in the cork industry, usually presenting as an interstitial lung disorder (Extrinsic Allergic Alveolitis). However, airway involvement, present in some cases, makes the diagnostic approach complex. In this setting, serial Peak Expiratory Flow (PEF) measurements and bronchoalveolar fluid cellular profiles may be useful to characterize occupational asthma. Like other forms of occupational asthma, fungal sensitization can play a role in cork worker's asthma pathogenesis.

Aims: *to investigate patients with cork work-related asthma, evaluating serial PEF rates and bronchoalveolar inflammation. Furthermore, in patients with the diagnosis of occupational asthma, to investigate the presence of atopy and IgE sensitization to Chrysonilia sitophila, Penicillium glabrum, and Thricoderma longibrachiatum, the most predominant moulds colonizing cork during its industrial processing.*

Patients and methods: *we studied 14 cork workers with asthma symptoms, which worsened at work, by serial PEF rates monitoring and bronchoalveolar fluid cellular profiles. After visual analysis of PEF recordings patients were classified as occupational (OA) and non-occupational asthma (NOA) and compared for bronchoalveolar inflammation, atopy and mould sensitization. Skin «prick» tests (CBF Leti) were performed with a battery of common allergens (house dust mites, pollens, epithelia and storage mites) and with glycerol-saline extracts of isolated fungal cultures of moulds obtained in the industrial environment. As a control group for skin prick tests we also studied 18 unexposed patients with asthma and/or rhinitis. Specific IgE and IgG4 antibodies for the three different moulds were also searched by immunoblotting (AlaSTAT-AlaBlot System, DPC).*

Results: *positive PEF monitoring occurred in 7 cases (OA), and in another 7 PEF records were negative (NOA). There were no differences in age, lung function (Forced Expiratory Volume 1%, Residual Volume %), bronchial hyperresponsiveness, years of exposure, and atopy between the two patients groups. However, patients with work-related asthma had higher BAL eosinophil counts than NOA ($1.9 \pm 2.6\%$ versus $0.2 \pm 0.3\%$, $p < 0.05$, Wilcoxon test). Positive skin «prick» tests (mean diameter of the wheal and flare ³ histamine) to common allergens were present in 2/10 patients with occupational exposure and 7/18 of the control group. Moreover 2/5 of patients with OA and 7/18 of controls had sensitization to storage mites. While one atopic patient from the control group had positive skin «prick» tests in two of the tested fungi, all patients with OA and NOA had negative tests. Immunoblot-*

ting results confirmed the absence of IgE sensitization to these moulds in patients with asthma and occupational exposure, even in patients that showed an antibody response in the IgG4 isotype.

Conclusions: cork worker's occupational asthma, demonstrated by work related changes in serial PEF recordings, is associated with eosinophilic lung inflammation as described in other forms of occupational asthma. Atopy does not seem to characterize cork worker's asthma but in some cases sensitization to storage mites may be implicated. In spite of a long standing exposure to mould spores in this occupational environment, we could not find evidence of IgE sensitization to the three most prevalent fungi by both in vivo and in vitro methods.

Key words: occupational asthma, Suberosis, PEF, mould allergy, bronchoalveolar lavage

O trabalho na indústria da cortiça apresenta um risco particular de doença pulmonar ocupacional (Suberose) devido à exposição e inalação crónica de partículas de cortiça bolorenta. Habitualmente manifesta-se como uma patologia pulmonar intersticial¹ - Alveolite Alérgica Extrínseca (AAE) — com uma alveolite linfocítica no líquido de lavagem broncoalveolar (LLBA)² e a presença, quer no soro quer no LLBA, de anticorpos IgG específicos para o *Penicillium glabrum* (inicialmente designado *Penicillium frequentans*), um fungo que frequentemente coloniza a cortiça³.

No entanto, é também possível observar alguns trabalhadores com queixas de asma brônquica, referindo agravamento no trabalho¹, aparentemente sem evidência de sensibilização alérgica ao *Penicillium glabrum*, quando estudados por métodos laboratoriais^{3,4}. Nestes casos, a avaliação dos registos seriados dos débitos expiratórios máximos instantâneos (DEMI), em trabalho e em afastamento, é um método valioso para a identificação da natureza ocupacional da asma⁵. Apesar de assim ser possível objectivar e reconhecer a asma ocupacional dos corticeiros, a sua etiopatogenia não está ainda cabalmente esclarecida.

Descrições recentes de casos de asma brônquica em ambientes tradicionalmente associados às

AAE, como os criadores de aves e os fazendeiros^{6,7}, realçam a importância de uma melhor caracterização do envolvimento das vias aéreas nestes doentes. Além disso, provas inalatórias realizadas com extractos de *Penicillium*, descritas nas publicações iniciais da Suberose, revelaram respostas brônquicas e intersticiais nos mesmos doentes, tornando o diagnóstico de asma ocupacional difícil de estabelecer por esse método⁸. A estas dificuldades acrescem as inerentes à normalização do material antigénico para essas provocações inalatórias. A lavagem broncoalveolar é um instrumento importante no diagnóstico diferencial das doenças pulmonares intersticiais (2,9) e tem sido também largamente utilizada para investigar os mecanismos etiopatogénicos da asma brônquica¹⁰. De facto, estudos do LLBA nas asma ocupacional por isocianatos e pelo cedro vermelho, têm revelado um componente inflamatório semelhante ao da asma alérgica^{11,12}.

Trabalhos recentes têm revelado que a *Crysonilia sitophila* é um dos fungos que frequentemente contaminam a matéria prima utilizada nesta indústria¹³ e, curiosamente, este fungo tem sido também implicado nalguns casos de asma ocupacional na indústria das madeiras^{14,15}.

Assim, no sentido de clarificar a etiopatogenia

da asma ocupacional na indústria da cortiça, fomos investigar a resposta inflamatória pulmonar nestes doentes, bem como a sua possível relação com uma sensibilização alérgica mediada pela IgE, designadamente aos fungos que mais frequentemente colonizam a cortiça durante o seu processamento industrial — a *Chrysonilia sitophila*, o *Penicillium glabrum* e o *Thricoderma longibrachiatum*.

DOENTES E MÉTODOS

Estudamos catorze trabalhadores da indústria da cortiça (média de idade $42,1 \pm 8,1$ anos, 8 sexo masculino / 6 feminino), referenciados por sintomas de asma brônquica que se relacionavam com o local de trabalho.

Estudo funcional respiratório

Todos os doentes realizaram espirometria, pletismografia corporal e difusão de CO (*Erich Jaeger*). Considerou-se obstrução reversível sempre que, após um broncodilatador inalado, houvesse melhoria do VEMS superior a 15 % e excedendo 200 ml. A hiperreactividade brônquica foi medida pela histamina, usando o protocolo de *Cockroft et al*¹⁶, nos doentes com provas funcionais normais.

Para o registo seriado dos DEMI cada doente recebeu um *mini-Wright peak flow meter* com instruções detalhadas para a sua utilização. Os doentes mediram o DEMI cada duas horas, registando a melhor de três tentativas, durante pelo menos 10 dias a trabalhar e 10 dias afastados do trabalho. Os valores mínimo, máximo e médio diário foram registados num gráfico e este analisado visualmente. O registo foi considerado positivo quando pelo menos dois de três observadores experientes consideraram, sem conhecer a identificação do doente, que o gráfico de DEMI era compatível com um agravamento no trabalho⁵.

Broncofibroscopia e lavagem broncoalveolar (LBA)

A LBA foi realizado de acordo com as recomendações do *European Society of Pneumology Task Group on BAL*¹⁷. Resumidamente, após verificar a estabilidade do doente, foi ministrado oxigénio com monitorização por oximetria de pulso. A lavagem consistiu na instilação no lobo médio de quatro alíquotas de 50ml de solução salina esterilizada (a 37°C), seguida de aspiração suave com a seringa de instilação, após cada lavagem. No líquido recuperado (LLBA) foi calculado o número total de células (na câmara de *Neubauer*) e a viabilidade celular (exclusão do azul de *trypan*). As contagens diferenciais foram obtidas a partir da contagem de 500 células em preparações de citocentrífuga coradas pelo *May-Grünwald-Giemsa*. Após o LBA todos os doentes foram mantidos em vigilância cuidada para avaliar sinais de obstrução brônquica.

Testes cutâneos

Realizaram-se testes cutâneos «prick» (*CBF Leti, Madrid, Spain*) com um painel de alergénios comuns, ácaros de armazenamento e extractos glicero-salinos de culturas de fungos isolados do meio ambiente industrial (gentilmente fornecidos pela Sr.^a Dr.^a V. San Romão, ref^a 13). Os alergénios testados foram: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dactylis glomerata*, epitélio de gato, *Acarus Siro*, *Lepidoglyphus Destructor*, *Euroglyphus Maynei*, *Blomia Tropicalis*, *Dermatophagoides Microceras*, *Tyrophagus Putrescenciae*, *Chrysonilia sitophila*, *Penicillium glabrum* e *Thricoderma longibrachiatum*. Para estes três últimos alergénios a preparação do extracto foi feita a partir de material liofilizado de culturas isoladas, reconstituído a uma concentração final de 2mg/ml.

Um controlo negativo (glicero-salino) e um positivo (0,1 % histamina) foram também testados. Os resultados foram considerados positivos sempre que o diâmetro médio da pápula (em mm) foi \geq controlo positivo. Para os testes cutâneos, utilizaram-se como controlos 18 doentes com asma e/ou rinite, sem exposição na indústria da cortiça e observados consecutivamente numa consulta de Imunoalergologia.

Immunoblotting

Os extractos dos fungos *Chrysonilia sitophila*, *Penicillium glabrum* e *Thricoderma longibrachiatum* foram separados, com base no seu peso molecular, por electroforese de gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) e, posteriormente, transferidos para membranas de nitrocelulose. Estas membranas foram cortadas em forma de tiras, por forma a obterem-se suportes individuais de *immunoblotting* (*AlaBLOT*). A fórmula que correlaciona a distância percorrida por cada proteína na electroforese e o respectivo peso molecular é determinada pelo fabricante (*DPC - Los Angeles*), utilizando marcadores moleculares com pesos compreendidos entre 6 a 250 kDa. As tiras de *immunoblotting* de cada um dos fungos foram utilizadas para determinar o perfil de especificidade antigénica da IgE e IgG4 dos soros. Para tal, as tiras relativas a cada antígeno foram incubadas com 500 μ l de soro diluído 1:10 durante 2h. Após o período de incubação, aspirou-se o soro diluído e lavaram-se as tiras com 3 x 1 ml de solução lavagem. A cada uma foi adicionado 500 μ l de enzima marcado com um anticorpo monoclonal anti-IgE (ou anti-IgG4) que se incubou durante 30 min, com agitação à temperatura ambiente. Após este período, aspirou-se o anticorpo conjugado e lavaram-se novamente as tiras com 3 x 1 ml solução lavagem. Por último, foram incubadas com 500 μ l de substrato, durante 15 min com agitação à temperatura ambiente. Após este período, aspirou-se o substrato e lavaram-se as tiras com 3x 1 ml de

água destilada. Finalmente, secaram-se as tiras em papel absorvente e procedeu-se à leitura das mesmas por densitometria. A leitura foi efectuada com o auxílio de um *scanner* e do *software Quantiscan* (*Biosoft*) o que permite determinar o peso molecular e a intensidade das diferentes bandas antigénicas reconhecidas pelos anticorpos de cada doente. Como controlo positivo utilizou-se uma mistura de quatro soros com valores elevados de IgE específica para fungos (> 17.5 kU/L, classe 4, num painel alargado de fungos e determinada por microelisa — *AlaSTAT*) e confirmada por *AlaBLOT* pelo número de bandas elevado e de grande intensidade.

Os dados são apresentados pela média \pm desvio padrão, excepto se assinalado. Foi utilizado o teste não paramétrico de *Wilcoxon* e considerado significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Este grupo de doentes que avaliámos tinham uma história de exposição na indústria da cortiça relativamente longa (24 ± 9 anos) e em todos os sintomas se tinha desenvolvido após um período de latência igualmente longo (17 ± 2 anos). A maioria (60 %) trabalhava em brocagem ou escolha de rolhas. Quatro doentes tinham obstrução brônquica ligeira a moderada enquanto que uma hiperreactividade brônquica inespecífica significativa (PC20 histamina < 16 mg/ml) foi observada em 9 de 10 doentes testados. A capacidade de difusão foi normal em todos.

De acordo com os registos de DEMI, 7 doentes, com alterações típicas relacionadas com o trabalho, foram classificados como asma ocupacional (AO) e outros 7 como tendo asma não-ocupacional (ANO) (Fig. 1). Não encontramos diferenças significativas na idade, tempo de exposição, função pulmonar (VEMS %, VR %) e na hiperreactividade brônquica, entre asmáticos com registos de DEMI positivos ou negativos (Quadro I).

Quadro I – Características gerais, função pulmonar e hiperreactividade brônquica (HRB) nos dois grupos estudados.

	Asma ocupacional (n=7)	Asma não-ocupacional (n=7)	p
Idade	40,9 ± 8,6	44,9 ± 8,9	0,55
Exposição	20,0 ± 9,0	23,4 ± 8,9	0,35
VEMS%	99,1 ± 31,5	81,7 ± 23,6	0,89
VR%	118,6 ± 23,7	125,9 ± 52,9	0,75
HRB	5/5	4/5	n.s.

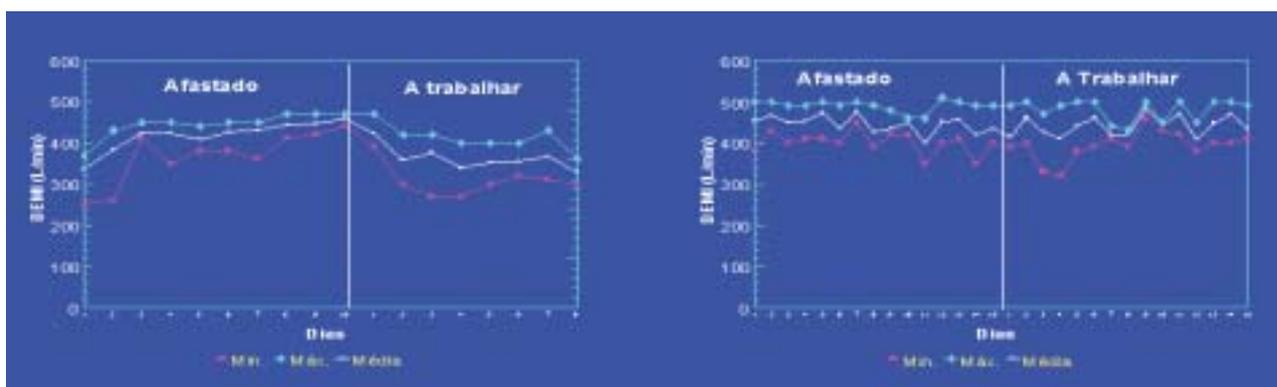


Figura 1 — Registo de DEMI seriado (valores mínimos, máximos e médios diários) . À esquerda padrão típico de Asma Ocupacional e à direita registo negativo.

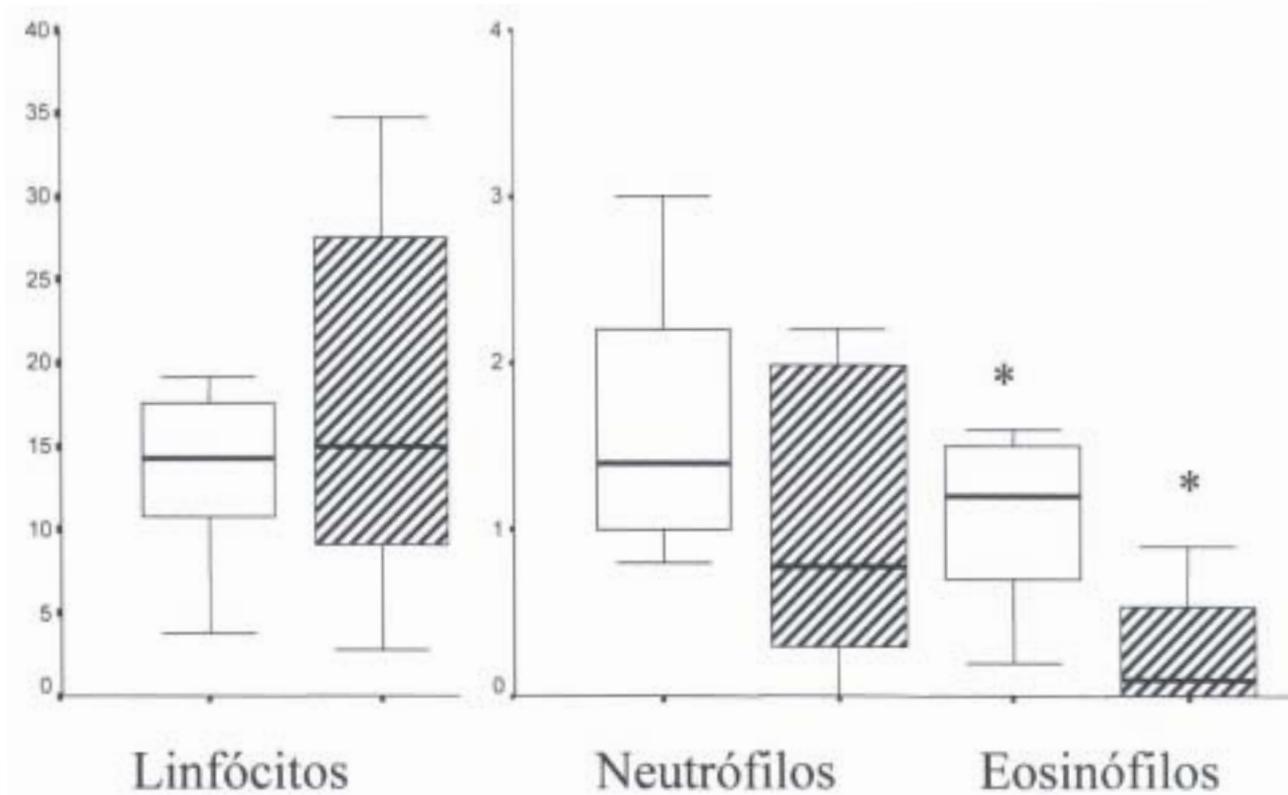


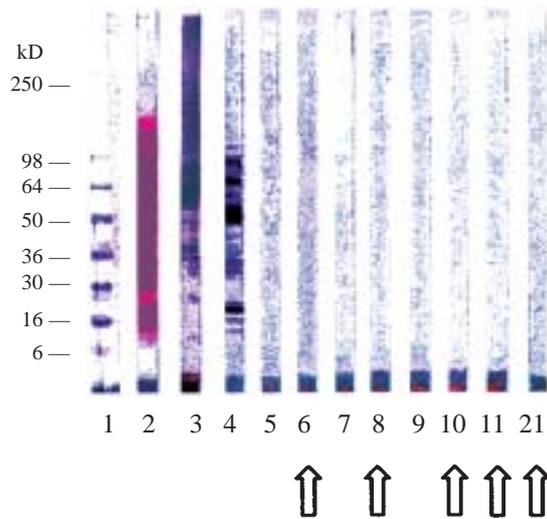
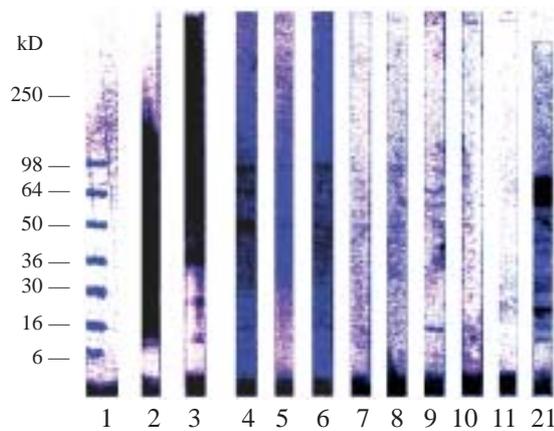
Figura 2 — Percentagem de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos no líquido de lavagem broncoalveolar de doentes com asma ocupacional (barras brancas) e asma não ocupacional (barras listadas), * $p < 0,05$.

A broncofibroscopia foi bem tolerada por todos os doentes não tendo surgido complicações em nenhum caso. No LLBA não foram encontradas diferenças significativas na celularidade total ($1,5 \pm 1,0 \times 10^5$ cell/ml na AO e $2,3 \pm 1,0 \times 10^5$ cell/ml na ANO), sendo os macrófagos alveolares o tipo celular predominante em ambos os grupos ($79 \pm 13\%$ na AO versus $74 \pm 24\%$). A proporção de neutrófilos e de linfócitos foi também semelhante entre os dois grupos. Contudo, os doentes com asma ocupacional apresentaram no LLBA contagens de eosinófilos significativamente superiores ($1,9 \pm 2,6\%$ versus $0,2 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$) (Fig. 2).

Testes positivos para alérgenos ambientais comuns foram encontrados em 2/10 doentes com

exposição ocupacional e em 7/18 do grupo controlo (Quadro II). Além disso 2/5 dos doentes com AO e 7/18 dos controlos estavam sensibilizados aos ácaros de armazenamento. Um doente asmático do grupo controlo, polissensibilizado, apresentou testes «prick» positivos a dois dos três fungos testados (*Chrysonilia sitophila* e *Penicillium glabrum*) que, no entanto, se revelaram negativos em todos os doentes expostos testados, quer com AO ou ANO (Quadro II)

Os resultados do *immunoblotting* confirmaram a ausência de reactividade IgE para qualquer dos três diferentes fungos e em todos os soros testados (Fig. 3). Quanto à IgG4 específica foi possível encontrar, para cada um dos três fungos, bandas de

IgE específica para *Chysonilia sitophila*IgG4 específica para *Chysonilia sitophila*

- | |
|---------------------------------|
| 1. Padrões de Peso Molecular |
| 2. Coloração Proteica |
| 3. Coloração de Carbo-hidratos |
| 4. Controlo Positivo |
| 5-21 Doentes com Asma Brônquica |
| ↑ Casos com Asma Ocupacional |

Figura 3 — Immunoblotting para pesquisa de anticorpos séricos IgE e IgG4 específicos para os fungos do ambiente ocupacional (*AlaSTAT-AlaBlot System, DPC*). Apresentam-se os resultados para a *Chrysonilia sitophila*. Ausência de sensibilização IgE nos doentes estudados, mesmo naqueles que mostraram alguma resposta IgG4.

Quadro II — Resultados dos testes cutâneos «prick». Estão assinalados o número de testes positivos (diâmetro médio, em mm, da pápula \geq ao controlo positivo) em relação ao número total testado.

	Asma Ocupacional	Asma não ocupacional	Controlos
Ácaros domésticos:			
<i>D. farinae</i>	1/5	0/5	5/18
<i>D. pteronyssinus</i>	1/5	0/5	7/18
Total:	2/5	0/5	7/18
Ácaros de armazém:			
<i>A. Siro</i>	2/5	0/5	3/18
<i>L. Destructor</i>	1/5	0/5	7/18
<i>E. Maynei</i>	1/5	0/5	6/18
<i>B. Tropicalis</i>	1/5	0/5	1/18
<i>D. Microceras</i>	1/5	0/5	5/18
<i>T. Putrescenciae</i>	2/5	0/5	3/18
Total:	2/5	0/5	7/18
Fungos:			
<i>P. Glabrum</i>	0/5	0/5	1/18
<i>C. Sitophila</i>	0/5	0/5	1/18
<i>T. Longibrachiatum</i>	0/5	0/5	0/18
Total:	0/5	0/5	1/18

reactividade em alguns doentes, quer em doentes com ou sem asma ocupacional, mas sem nenhum padrão distintivo entre eles.

DISCUSSÃO

Os trabalhadores da indústria da cortiça estão expostos à inalação de poeiras orgânicas de que

pode resultar o desenvolvimento de patologia pulmonar ocupacional — a Suberose^{1,2}. Classicamente, como noutras situações com o mesmo tipo de risco ambiental (p.ex. os criadores de aves e os fazendeiros) esta exposição leva ao aparecimento de uma doença pulmonar intersticial — a alveolite alérgica extrínseca. Contudo, tem sido cada vez mais frequente a descrição de casos de asma brônquica no mesmo tipo de ambientes ocupacionais e o seu es-

clarecimento etiológico tem levado à procura de novos antigénios, potencialmente sensibilizantes, nesses ambientes^{18,19,20}.

Neste estudo procurámos caracterizar a asma ocupacional relacionada com a exposição à poeira industrial da cortiça. Encontrámos um aumento significativo de eosinófilos no líquido de lavagem broncoalveolar, em doentes com um típico agravamento dos registos de DEMI com o trabalho. Estes achados são consistentes com outras observações na asma ocupacional, onde um aumento dos eosinófilos tem sido descrito quer no LLBA¹¹, quer no esputo induzido²¹ e mucosa brônquica^{11,22}. Estudos do LLBA e biópsias brônquicas sugerem que a inflamação eosinofílica que se associa à asma ocupacional é semelhante à da asma atópica^{11,22}.

Uma vez que a LBA recolhe células inflamatórias quer das vias aéreas quer das unidades alveolares a origem exacta do número aumentado de eosinófilos que observámos nos nossos doentes é difícil de estabelecer. No entanto, sendo a mucosa brônquica considerada o principal terreno da inflamação na asma²³, dados recentes apontam igualmente para o envolvimento da parede alveolar e das pequenas vias aéreas^{24, 25}.

Assim, a asma ocupacional dos corticeiros associa-se a inflamação eosinofílica pulmonar, tal como descrito noutras formas de asma ocupacional de diferente etiologia. Para além das diferenças no perfil celular do LLBA, não encontrámos diferenças na hiperreactividade brônquica e na atopia quando comparámos estes doentes com outros corticeiros com asma mas sem agravamento ocupacional.

A inalação de esporos fúngicos tem sido relacionada com o aparecimento de asma brônquica e hipersensibilidade mediada pela IgE^{26,27}. Os alergénios fúngicos estão também implicados como uma possível causa de asma ocupacional na indústria das madeiras^{14, 15}. Para além do *Penicillium glabrum* — o principal fungo identificado nas descrições iniciais da Suberose — a *Chrysonilia*

sitophila tem sido também isolada ao longo de todo o processo de manufactura da cortiça¹³ e, assim, tal como nas serrações que lidam com madeiras humedecidas¹⁴, poderia ser uma das causas de asma ocupacional na indústria da cortiça. Tanto mais que os esporos da *Chrysonilia sitophila* são de maiores dimensões que os do *Penicillium glabrum* (V. San Romão, comunicação pessoal), o que poderia também suportar a hipótese de estarem na origem de doença pulmonar das vias aéreas, em contraste com a doença intersticial associada à inalação e sensibilização aos esporos mais pequenos do *Penicillium glabrum*.

No entanto, neste estudo, utilizando testes sensíveis (*prick* e *immunoblotting*) para a detecção de anticorpos IgE específicos para a *Chrysonilia sitophila*, *Penicillium glabrum* e o *Thricoderma longibrachiatum*, não encontrámos evidência de sensibilização alérgica nos doentes com asma ocupacional na indústria da cortiça. Apesar do número limitado de doentes que estudámos, estes resultados estão de acordo com resultados anteriores que não revelaram a presença de IgE para o *Penicillium glabrum* por outro método laboratorial³, sugerindo que a alergia a fungos mediada pela IgE não é um factor etiológico na asma dos corticeiros. Apesar de alguns doentes apresentarem IgG4 específica para alguns antigénios fúngicos, a presença destes anticorpos não permitiu igualmente diferenciar as duas populações (AO e ANO) e estará possivelmente relacionada com uma longa exposição a esses antigénios.

O achado de dois casos de asma ocupacional com testes cutâneos positivos ao ácaros de armazenamento (*Acarus Siro* e *Tirophagus Putrescenciae*) sugere que esta sensibilização pode participar no desencadear de sintomas brônquicos nalguns destes doentes, como acontece aliás noutras formas de asma ocupacional^{20, 26,27}. De facto, condições de humidade²⁸ nas fábricas de cortiça poderão favorecer o crescimento destes ácaros e facilitar a sensibilização destes trabalhadores, o que deverá ser ava-

liado em estudos mais alargados de indivíduos expostos. No entanto, estes dois doentes estavam também sensibilizados aos ácaros comuns do pó da casa (um ao *Dermatophagoides pteronyssinus* e outro ao *Dermatophagoides farinae*) pelo que alguma da resposta cutânea poderá ser devida a reactividade alérgica cruzada entre as diferentes espécies de ácaros^{28, 29}. De facto, no grupo controlo que utilizámos para os testes cutâneos, a sensibilização simultânea aos ácaros de armazenamento e domésticos foi também igualmente elevada (37 %).

A etiologia da asma ocupacional dos corticeiros permanece incerta, mas há agora alguma evidência que a sensibilização IgE não é um elemento determinante na maior parte dos doentes. Os mecanismos do recrutamento eosinofílico às vias aéreas em situações de asma ocupacional não-IgE mediada, tem sido atribuída à presença de linfócitos T activados com um padrão de produção de citocinas de tipo Th2^{21,30,31}. Um aumento ligeiro do número de linfócitos no LBA verifica-se na maior parte dos nossos doentes com asma (17,0+13,1 %), podendo estudos futuros mais detalhados desta população celular contribuir para esclarecer o seu envolvimento.

A ausência de sensibilização IgE para os fungos que colonizarem longamente as placas de cortiça durante o seu processamento industrial, sugere a procura de outros agentes potencialmente sensibilizantes. De facto, os efeitos biológicos da poeira de cortiça deverão ser cuidadosamente estudados, tendo como exemplo a alergia ao cedro vermelho (haptização pelo ácido plicático)³⁰ e a asma à madeira de carvalho³². A suberina, um componente *major* da cortiça, é um biopolímero lipofílico cuja constituição química está a começar a ser definida³³ e deverá ser considerada nesta análise. Além disso, o crescimento microbiano na cortiça origina metabolitos voláteis que podem também induzir efeitos adversos no aparelho respiratório³⁴.

Em conclusão, o nosso estudo revelou que a asma ocupacional dos trabalhadores da indústria da

cortiça, demonstrada por alterações do registo seriado dos débitos expiratórios (DEMI) no trabalho, se associa a inflamação eosinofílica broncopulmonar. Apesar da exposição prolongada a numerosos esporos fúngicos na indústria da cortiça, que originam sensibilização imunológica (p.ex. IgG4) nos indivíduos expostos, não encontramos, através de métodos sensíveis, evidência da sensibilização IgE aos fungos mais prevalentes no ambiente de trabalho dos doentes asmáticos estudados. Como referimos, os trabalhadores da indústria da cortiça estão expostos a uma grande diversidade de substâncias com capacidade imunogénica, adjuvante e/ou irritativa, pelo que novos estudos para desvendar a etiologia da asma ocupacional dos corticeiros devem seguir essas hipóteses.

BIBLIOGRAFIA

1. Pimentel JC, Avila R. Respiratory Disease in worker's in the cork industry (Suberosis): new trends and diagnostic possibilities. *Thorax* 1973; 28, 409-32.
2. Delgado L, Winck JC, Sapage JM, Torres S, Ribeiro JI, Sa JM. Respiratory disease in cork worker's: characterization of Suberosis alveolitis by bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1992 ;5: 503s-4s.
3. Delgado L, Winck JC, Sapage JM, Torres S, Moura e Sá J, Torrinha JAF. Antibodies to *Penicillium frequentans* in cork worker's respiratory disease (Suberosis). Application of the ImmunoCAP IgG RAST in sera and bronchoalveolar lavage (BALF) measurements. *Proceedings of the XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology-Ed A Basaomba and MD Hernandez F de Rojas*, 1995, 209-214.
4. Winck JC, Sapage JM, Torres S, Vanzeller M, Palmares MC, Delgado JL. Work-related changes in peak expiratory flow in cork worker's respiratory disease (Suberosis). *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(1, Pt2): 848.
5. Winck JC, Delgado L, M Vanzeller, T. Guimarães, S Torres, JM Sapage. Monitoring of Peak Expiratory Flow rates in cork worker's occupational asthma. *Journal of Asthma* 2001; 38(4): 357-62.
6. Arlian LG, Vyszieski-Moher DL, Johansson SG, van Hage-Hamsten M. Allergenic characterization of *Thyrophagus putrescentiae* using sera from occupationally exposed farmers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 525-9.
7. Colloff MJ, Merrett TG, Merrett J, McSharry C, Boyd G. Feather mites are potentially an important source of allergens for pigeon and budgerigar keepers. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 60-7.
8. Ávila R , Lacey J. The role of *Penicillium frequentans* in suberosis (Respiratory disease in cork workers). *Clinical Allergy* 1974; 4: 109-17.
9. Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG. Inflammatory and Immune processes in the Human Lung in Health and disease: evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1979; 97 (1): 149-98.

10. Kavaru MS, Duveik RA, Thomassen MJ. Role of Bronchoscopy in asthma research. *Clin Chest Med* 1999; 20 (1): 153-189.
11. Frew AJ, Chan H, Lam S, Chan-Yeung M. Bronchial inflammation in occupational asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 340-4.
12. Fabbri LM, Boschetto P, Zocca E, Milani G, Pivrotto M, Plebiani M, Burlina A, Licata B, Mapp CE. Bronchoalveolar neutrophilia during late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 36-42.
13. Danesh P, Velez Caldas FM, Figueiredo Marques JJ, San Romão MV. Mycobiota in Portuguese 'normal' and 'green' cork throughout the manufacturing process of stoppers. *J Appl Microbiol* 1997; 82:689-94.
14. Tarlo S, Wai Y, Dolovich J, Summerbell R. Occupational asthma induced by *Chrysonilia sitophila* in the logging industry. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1409-13.
15. Côté J, Chan H, Brochu G, Chan-Yeung M. Occupational asthma caused by exposure to *Neurospora* in a plywood factory worker. *Br J Ind Med* 1991; 48: 279-82.
16. Cockcroft DW, Kilhan DN, Mellon GJA. Bronchial Reactivity to Inhaled histamine, a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-43.
17. Klech H, Pohl W, ed. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur Respir J* 1989; 2: 561-85.
18. Colloff MJ, Merrett TG, Merrett J, McSharry C, Boyd G. Feather mites are potentially an important source of allergens for pigeon and budgerigar keepers. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 60-4.
19. Arlian LG, Vyszeski-Moher DL, Johansson SG, van Hage-Hamsten M. Allergenic characterization of *Thyrophagus putrescentiae* using sera from occupationally exposed farmers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 525-9.
20. Blainey AD, Topping MD, Ollier S, Davies RJ. Allergic respiratory disease in grain workers: the role of storage mites. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(3): 296-303.
21. Lemiére C, Chaboilliez S, Trudeau C, Taha R, Maghni K, Martin JG, Hamid Q. Characterization of airway inflammation after repeated exposures to occupational agents. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1163-70.
22. Bentley AM, Durham SR, Kay AB. Comparison of the immunopathology of extrinsic, intrinsic and occupational asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994; 4(5): 222-32.
23. Boulet L-P, Boutet M, Laviolette M, Dugas. Milot J, Leblanc C, Paquette L, Côté J, Cartier A, Malo J-L. Airway inflammation after removal from causal agent in occupational asthma due to high and low molecular weight agents. *Eur Respir J* 1994; 7: 1567-75.
24. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin R. Alveolar Tissue Inflammation in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505-10.
25. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, Hogg JC. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 44-51.
26. Alvarez MJ, Castillo R, Rey A, Ortega N, Blanco C, Carrillo. Occupational asthma in a grain worker due to *Lepidoglyphus destructor*, assessed by bronchial provocation test and induced sputum. *Allergy* 1999; 54: 884-9.
27. Warren CPW, Holford-Strevens V, Sinha RN. Sensitization in a grain handler to the storage mite *Lepidoglyphus destructor* (Schränk). *Ann Allergy* 1985; 50:30-4.
28. Fernández-Caldas E. Mite species of allergologic importance in Europe. *Allergy* 1997; 52:383-7.
29. Luczynska CM, Griffin P, Davies RJ, Topping MD. Prevalence of specific IgE to storage mites (*A siro*, *L destructor* and *T longior*) in an urban population and crossreactivity with house dust mite (*D pteronyssinus*). *Clin Exp Allergy* 1990; 20(4): 403-6.
30. Frew A, Chang JH, Chan H, Quirce S, Noertjojo K, Keown P, Chan-Yeung M. Lymphocyte responses to plicatic acid-human serum albumin conjugate in occupational asthma caused by western red cedar. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 841-7.
31. Bentley AM, Maestrelli P, Saetta M, Fabbri LM, Robinson DS, Bradley BL, Jeffery PK, Durham SR, Kay AB. Activated lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 821-9.
32. Malo J-L, Cartier A, Desjardins A, Weyer RV, Vandenplas O. Occupational asthma caused by oak wood dust. *Chest* 1995; 108: 856-8.
33. Rocha SM, Goodfellow BJ, Delgadillo I, Neto CP, Gil AM. Enzymatic isolation and structural characterization of polymeric suberin of cork from *Quercus suber* L. *Int J Biol Macromol* 2001; 28 (2): 107-19.
34. Rocha S, Delgadillo I, Ferrer Correia AJ. GC-MS study of volatiles of normal and microbiologically attacked cork from *Quercus suber* L. *J Agric Food Chem* 1996; 44: 865-71.

Reactividade cutânea a aeroalergénios numa população alérgica da Cova da Beira

Graça Loureiro¹, Begoña Blanco², M.^a Antónia São Braz², Celso Pereira^{3,4}

¹ Interna Complementar de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

² Assistente de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

³ Assistente Graduado de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

⁴ Serviço de Imunoalergologia. Centro Diagnóstico. Covilhã

Resumo

A Cova da Beira, localizada no centro interior de Portugal, é a região que apresentou as mais elevadas contagens do Mapa Polínico nacional (SPAIC-Schering 1998-1999).

Este estudo pretendeu avaliar a reactividade cutânea a aeroalergénios numa população alérgica desta região e a frequência por grupos etários.

Durante um período de 4 anos (Maio 95-Maio 99) foram avaliados 1403 doentes consecutivamente, em primeira consulta por sintomatologia compatível com doença alérgica. Incluíram-se neste estudo todos os doentes a quem foram efectuados testes cutâneos de alergia por método *prick*, tendo sido considerados positivos se pápula ≥ 3 mm. Foram divididos em 4 grupos etários: Grupo I ≤ 10 anos, grupo II 11-20 anos, grupo III 21-40 anos e grupo IV ≥ 41 anos.

Dos 1403 doentes, 835 foram submetidos a testes cutâneos. O Grupo I incluiu 23 % dos doentes, o Grupo II 20 %, o Grupo III 36 % e o Grupo IV 21 % dos doentes. Dos 835 doentes, 709 (84,9 %) apresentaram testes positivos e 126 (15,1 %) tiveram testes negativos. No grupo de doentes alérgicos, a prevalência da reactividade cutânea para os principais aeroalergénios foi por ordem decrescente Gramíneas mix, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Olea europea*, fâneros de cão, *Parietaria judaica*, *Artemisia vulgaris*, *Plantago lanceolata*, fungos mix, faneros de gato, *Robinia pseudoacacia*, *Platanus acerifolia*, *Tilia cordata* e *Pinus radiata*.

Em todos os grupos etários a sensibilização a gramíneas foi dominante, sendo a sensibilização a ácaros do pó doméstico a segunda mais prevalente.

Observou-se uma elevada sensibilização a pólenes (predominantemente a gramíneas, *Olea europea* e a *Parietaria judaica*), comparativamente a outros aeroalergénios, mesmo em crianças e adolescentes. As elevadas contagens polínicas durante períodos prolongados, permitirão explicar a sensibilização precoce a pólenes, mesmo nos grupos etários pediátricos.

Summary

Cova da Beira is an interior central region of Portugal. In the first pollen counts done in Portugal this area presented the highest values in the country. The aim of this study was to assess the aeroallergens sensitization in an allergic population, according to age groups. In a four year period (1995-1999) 1403 consecutive outpatients were observed in Allergy Clinic. Some patients were

submitted to skin prick test (SPT) to common aeroallergens. SPT were considered positive for a wheal response equal or greater than 3mm. The patients were divided in four age groups: group I ≤ 10 year-old, group II from 11 to 20 year old, group III from 21 to 40 year old and group IV ≥ 41 year old.

835 out of the 1403 patients were submitted to SPT (84.9% positive and 15.1% negative). The most representative aeroallergens sensitization were grasses, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Olea europea, dog dander, Parietaria judaica, Artemisia vulgaris, Plantago lanceolata, moulds mix, cat dander, Robinia pseudoacacia, Platanus acerifolia, Tilia cordata and Pinus radiata.

Grass sensitization was the most prevalent in all age groups and the HDM sensitization was the second most prevalent. This region has the highest pollen count in Portugal and could explain the early sensitization even in children.

Palavras-chave: aeroalergénios; sensibilização alérgica; ácaros; polens; fungos.

INTRODUÇÃO

A Cova da Beira é uma região do interior centro de Portugal, localizada a uma latitude 40° 16', a uma longitude 7° 30' e a uma altitude média de 600m acima do nível do mar.

Caracteriza-se por um clima continental, com uma precipitação de 956mm e temperatura média de 14°C, condicionando condições que propiciam o desenvolvimento de árvores como *Castanea*, *Olea*, *Pinus*, *Ficus*, *Eriobotrya*, *Acácia*, *Prunus*, *Platanus*, *Pseudotsuga*, *Tília*; arbustos como *Rubus*, *Ailanthus*, e *Cytisus*; vegetação rupícola como *Umbilicus*, *Rumex*, *Parietaria*, *Mercurialis*, *Polypodium* e *Sedum*. No jardim da cidade da Covilhã, a flora inclui *Vitis*, *Arundo* e herbáceas ruderais (*Angallis*, *Brassicaceae Labiatae*, *Compositae*); enquanto que no Fundão e Belmonte predominam, respectivamente, as *Tilaceae* e *Platanaceae*. No vale desta região existem ainda campos agrícolas onde predomina a fruticultura.

De 1998 a 1999 foram realizadas as primeiras contagens polínicas nesta região, sob a responsabilidade da SPAIC / Schering-Plough, tendo sido registado as mais elevadas contagens do território nacional¹. Os tipos polínicos dominantes identificados foram *Olea* (31 %), *Castanea sativa* (21 %), gramíneas (7%), *Urtica* tipo B (5 %), *Urtica* tipo A (5 %), *Platanus* (5 %), *Ailanthus* (2%), *Rumex ace-*

tosella (1 %), cupressáceas (1 %), *Quercus deciduous* (1%), *Quercus coccifera* (1 %) e outros tipos polínicos (16 %). Os 93 000 habitantes desta região constituem uma população homogénea (sem interferências externas, nomeadamente migrações ráticas ou mesmo de outras regiões do país). Esta população distribui-se por áreas urbanas e rurais, sendo predominantes as actividades laboral industrial e agrícola.

Os testes cutâneos *prick* de alergia são um método simples para determinar a sensibilização a aeroalergénios, constituindo um método exequível em estudos epidemiológicos².

A prevalência de sensibilização a aeroalergénios na população geral varia²⁻⁴, de acordo com a população estudada e com os extractos alérgicos utilizados. A inter-relação entre factores ambientais, como temperatura, humidade e os aeroalergénios resulta em padrões aerobiológicos com impacto na sensibilização. Assim, em cada região, a prevalência de sensibilização reflecte a exposição aos aeroalergénios presentes, resultando da quantidade de aeroalergénio e duração da própria exposição, sob interferência de outros factores como poluição, estilo de vida ou a reactividade cruzada entre as espécies⁵.

A sensibilização a aeroalergénios nesta região nunca foi estudada, não se conhecendo a sua prevalência nem a relevância de cada alérgico na reactividade cutânea.

O objectivo deste estudo foi avaliar a reactividade cutânea a aeroalergénios numa população alérgica desta região, bem como a sua frequência por grupos etários.

METODOLOGIA

Durante um período de 4 anos, de Maio de 1995 a Maio de 1999, foram avaliados 1403 doentes consecutivamente, em primeira consulta por sintomatologia compatível com doença alérgica. Incluíram-se neste estudo todos os doentes a quem foram efectuados testes cutâneos de alergia para caracterização diagnóstica-terapêutica.

Os testes cutâneos de alergia, por método *prick*, foram realizados de acordo com os consensos internacionais² e considerados positivos se resposta cutânea caracterizada por pápula com diâmetro de pelo menos 3 mm. Os extractos comerciais utilizados (ALK-Abelló, Espanha) incluíram pelo menos 20 alergénios distintos: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Acarus siro*, *Blatella mix*, fungos mix, *Candida albicans*, fâneros de cão e gato, bem como pólenes de gramíneas mix, *Parietaria judaica*, *Artemisia vulgaris*, *Plantago lanceolata*, *Chaenopodium album*, *Olea eu-*

ropea, *Robinia pseudoacacia*, *Platanus acerifolia*, *Tilia cordata*, *Pinus radiata* e *Betula pubescens*. De acordo com a história clínica e decorrente da área de residência e/ou de maior exposição foram testados outros alergénios, nomeadamente ácaros de armazenamento, bem como outros alergénios polínicos que incluíram: *Dactylis glomerata*, *Festuca pratensis*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Secale cereale*, *Triticum aestivum*, *Avena sativa*, *Poa pratensis*, *Holcus lanatus*, *Crisanthemum leucanthemum*, *Taraxacum officinalis*, *Ambrosia tryphida*, *Urtica dioica*, *Alnus glutinosa*, *Eucalyptus globus*, *Fraxinus excelsior*, *Quercus robur*, *Amygdalus communis*, *Mallus pumilla*, *Pyrus communis*, *Prunus cerasus* e *Prunus persica*.

Os 835 doentes incluídos neste estudo foram divididos em 4 grupos etários: Grupo I incluindo doentes com idade $d \leq 10$ anos; Grupo II incluindo doentes com idade compreendida entre os 11 e os 20 anos; Grupo III com doentes com idade compreendida entre os 21 e os 40 anos e Grupo IV com doentes com idade $e \geq 41$ anos.

A prevalência de sensibilização a cada um dos aeroalergénios, para o total da população estudada e por grupos etários, foi determinada por análise descritiva.

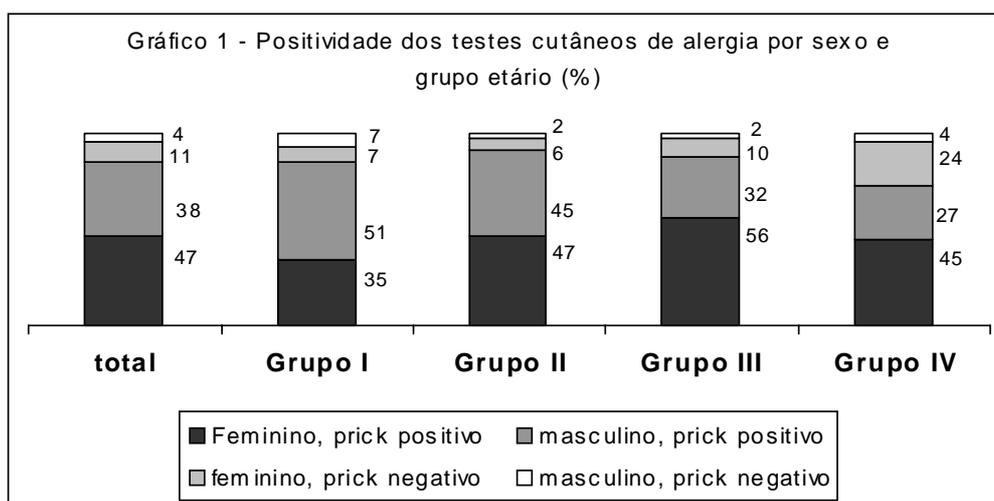
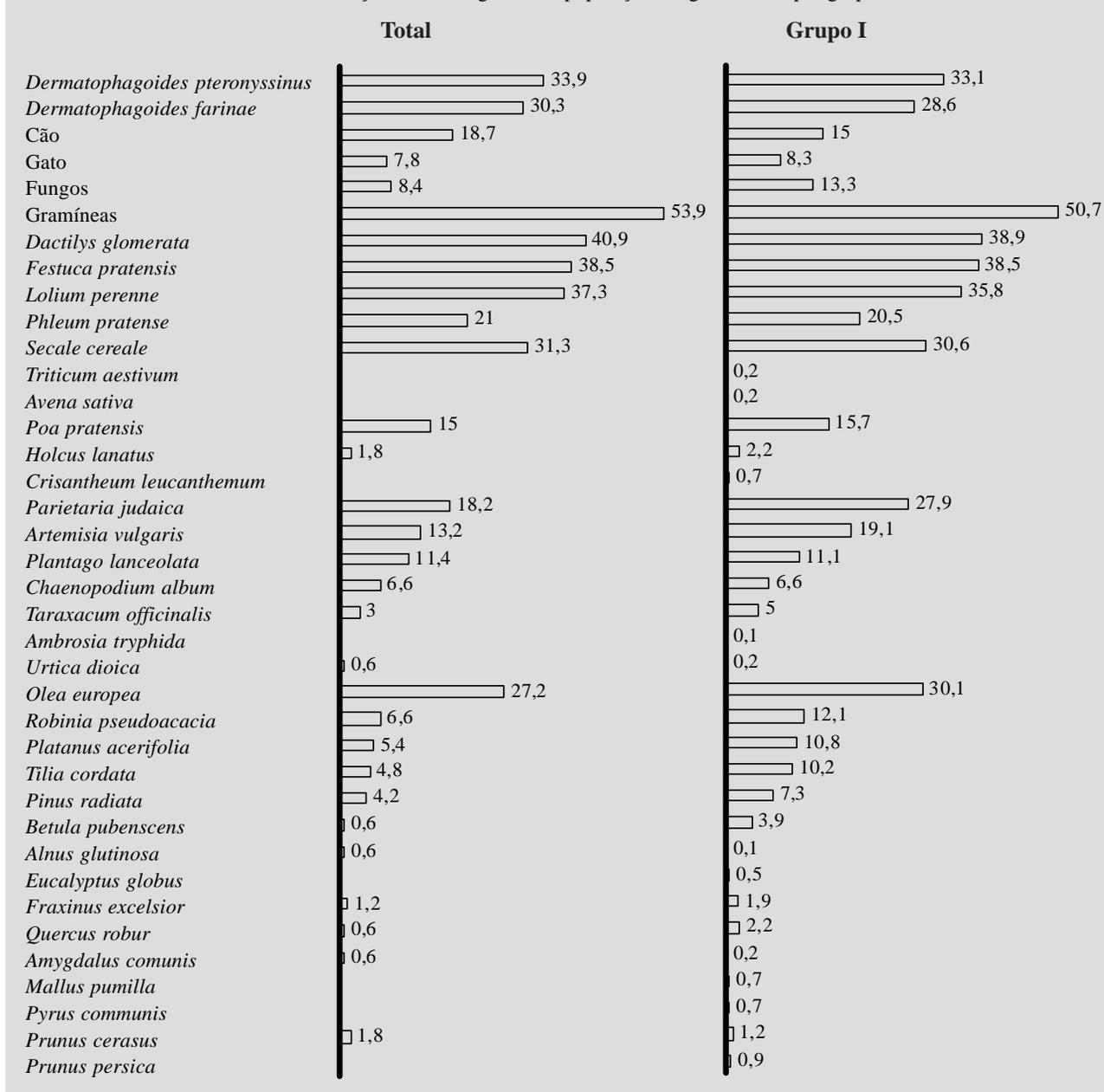
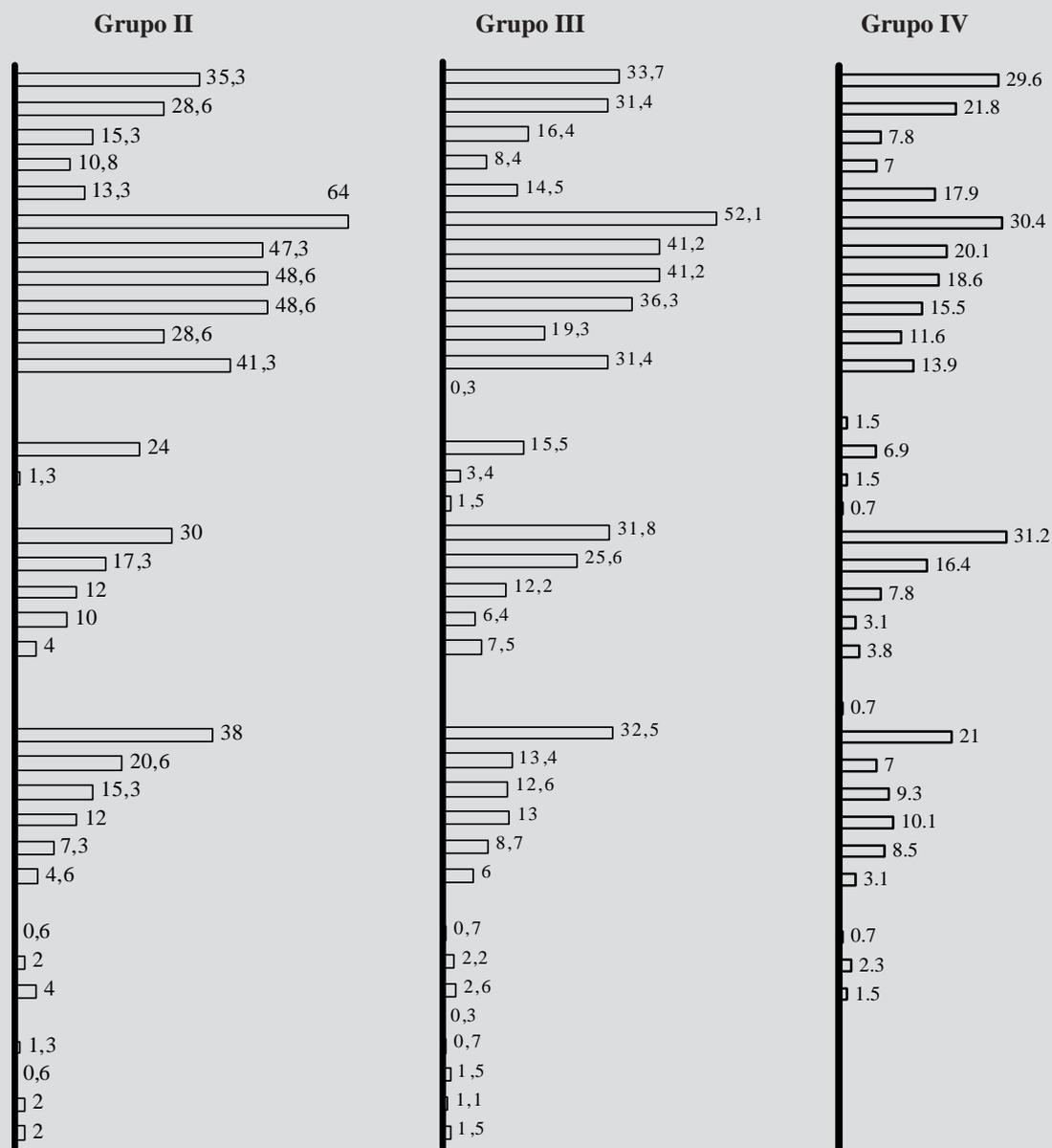


Gráfico 2 – Sensibilização a aeroalergénios na população alérgica, total e por grupos etários

RESULTADOS

Dos 1403 doentes observados consecutivamente em primeira consulta foram realizados testes cutâ-

neos de alergia em 835, sendo 488 (58,5 %) do sexo feminino e 347 (41,5 %) do sexo masculino, com média de idades de $26,4 \pm 16,9$ anos. O Grupo I incluiu 194 doentes (23 % dos doentes), o Grupo II



163 doentes (20 %), o Grupo III 300 doentes (36 %) e o Grupo IV 178 doentes (21 %). O Quadro I apresenta os dados demográficos dos diferentes grupos.

Dos 835 doentes estudados, 709 (84,9 %) reve-

laram testes cutâneos positivos a pelo menos um aeroalergénio. O Gráfico 1 representa a positividade dos testes cutâneos por sexo e por grupo etário. No Gráfico 2 são apresentados os resultados da sen-

Quadro I – Dados demográficos do grupo total e por grupos etários					
	Total	I	II	III	IV
<i>n</i>	835	194	163	300	178
M:F	0,7:1	1,3:1	0,8:1	0,5:1	0,4:1
Idade (anos)	26,4 ± 16,9	6,4 ± 2,3	15,2 ± 2,8	30 ± 5,6	51,9 ± 8,2

Quadro II – Prevalência de sensibilização a pólenes: alguns estudos realizados em Portugal							
Região	período	<i>n</i>	Idade (anos)	Sensibilização a pólenes (%)			Referência
				gramíneas	parietaria	oliveira	
Guimarães	2000	66 polínicos	3-17	89,4	9,1	13,6	15
Porto	1997	200	2-16	45,8 **			21
	1997	500	?	35,5	11,5	12,2	9
	2000	658	2-86	28-36		5-20	11
Gaia	1998	54 polínicos	9,6 ± 3,5	92	11		13
Coimbra	1992	235	20-44	12,6-14	11,1	2,5	8
	1999	86	13	13,9	6,9	11,6	*
	1999	300	?	22-44 **			30
Lisboa	1995	100	11-64	72 **			16
	1996	55 polínicos	14-55	78	21	32,5	12
	1998	303	0-70	18,8	5,6		10
Évora	1998	polínicos	?	96	42	49	14
	2002	243	≤ 4	55,4			7
			5-8	51,7			
			9-12	52,1			
			13-18	66,7			
Algarve	1985-87	5445	5-65	13,4 **			17

Resultados do Serviço de Imunoalergologia, HUC
** Sensibilização a pólenes

sibilização da população alérgica, total e por grupos etários.

DISCUSSÃO

O grupo estudado de 835 doentes representa uma elevada percentagem de sensibilização alérgica (84,9 %), embora este facto seja condicionado não só por se tratar de uma Consulta da Especialidade, mas também, eventualmente, pela adequada triagem ou pela diversificação dos alergénios testados e adequados a essa região.

A positividade da reactividade cutânea distribui-se nos 4 grupos etários, sendo o Grupo II o que inclui o maior número de alérgicos (92 %) e o Grupo IV aquele que apresenta o valor mais reduzido (72,4 %) — Gráfico 1. O padrão encontrado de positividade dos testes cutâneos de alergia, em função do grupo etário e do sexo, está de acordo com o descrito na literatura⁶, uma vez que é patente, também, um pico de sensibilização na adolescência, tendo este grupo etário uma distribuição semelhante nos dois sexos. Da mesma forma, na infância existe o clássico predomínio no sexo masculino com reversão na idade adulta na qual se observa um claro predomínio no sexo feminino.

A reactividade cutânea aos aeroalergénios testados, na população alérgica revelou uma prevalência de sensibilização, por ordem decrescente a: Gramíneas mix (53,9 %), *Dermatofagóides pteronyssinus* (33,9 %), *Dermatofagóides farinae* (30,3 %), *Olea europea* (27,2 %), Cão (18,7 %), *Parietaria judaica* (18,2 %), *Artemisia vulgaris* (13,2 %), *Plantago lanceolata* (11,4 %), Fungos mix (8,4 %), Gato (7,8 %), *Robinia pseudoacacia* (6,6 %), *Platanus acerifolia* (5,4%), *Tilia cordata* (4,8 %) e *Pinus radiata* (4,2 %).

Destes resultados destaca-se a enorme sensibilização a pólen de gramíneas, pois foi a mais elevada na população alérgica e em todos os grupos etários. As espécies mais relevantes, por ordem decrescente,

foram: *Dactylis glomerata* (40,9 %), *Festuca pratensis* (38,5 %), *Lolium perenne* (37,3 %), *Secale cereale* (31,3 %), *Phleum pratense* (21 %) e *Poa pratensis* (15 %). Comparativamente a outros estudos realizados noutras regiões de Portugal, a prevalência de sensibilização a gramíneas foi semelhante, numa população do Alentejo⁷ ainda que nesta população a sensibilização a gramíneas não fosse a mais prevalente. Outros estudos realizados noutras regiões do país⁸⁻¹¹ demonstraram taxas de sensibilização a pólenes de gramíneas, substancialmente inferiores, variando entre 12,6 % e 36 % (Quadro II). As gramíneas constituem aeroalergénios importantes em toda a Europa³, sendo os aeroalergénios polínicos mais relevantes em Portugal⁸⁻¹⁵, algumas áreas de Espanha, Itália e França⁴.

Os ácaros do pó doméstico foram os alergénios *indoor* mais representativos nesta população alérgica, sendo os segundos alergénios mais prevalentes, ainda que com prevalências inferiores à maioria de outros estudos realizados em outras regiões do país, as quais variam entre 14,3 % e 97 %^{7-11,16-23} (Quadro III). Em alguns desses estudos^{7-11,17,21}, há referência à sensibilização a ácaros e polens, verificando-se que a sensibilização a ácaros se sobrepõe à sensibilização polínica, o que não se verifica nesta população da Cova da Beira.

Outro aeroalergénio com elevada sensibilização foi a *Olea europea*, com prevalência de sensibilização (27,2 %) semelhante à prevalência de sensibilização em toda a região mediterrânica^{3,24,25}. Comparativamente a outras regiões do país, esta população da Cova da Beira apresenta a sensibilização mais importante^{8,9,11} (Quadro II).

Também a reactividade a *Parietaria* revelou uma elevada prevalência (18,2 %), comparativamente com os estudos realizados em Espanha^{4,24}, sem no entanto atingir os valores de sensibilização na população italiana onde constitui o aeroalergénio polínico mais relevante^{4,25}. Noutras regiões de Portugal⁸⁻¹⁰, a prevalência de sensibilização foi inferior (Quadro II).

Quadro III – Prevalência de sensibilização a ácaros do pó doméstico: alguns estudos realizados em Portugal					
Região	período	n	Idade (anos)	Sensibilização Dp /Df (%)	Referência
Guimarães					
Porto	1997	200	2-16	92	21
	1997	500		74,9	9
	2000	658	2-86	59-65 / 57-62	11
Coimbra	1992	235	20-44	14,3 – 19,6	8
	1999	86	13	27,8	*
	2002	816	12-70	55,4 / 52,5	*
Lisboa	1995	100	11-64	61	16
	1996	126	9-40	45 / 44	18
	1996	580	<7	93-97	19
	1998	303	0-70	41,6 / 37,9	10
	2001	300	3-65	78 / 75	23
Setúbal	2000	53		88 / 81	22
Évora	2002	243	≤ 4	87,5	7
			5-8	83,1	
			9-12	84,5	
			13-18	85,2	
Algarve	1985-87	5445	5-65	84,1	17
Madeira	1996	1061	6-10	26 / 32	20
* Resultados do Serviço de Imunoalergologia, HUC					

Em grupos de doentes polínicos¹²⁻¹⁵, 78 a 96 % estão sensibilizados a gramíneas, seguindo-se a sensibilização a oliveira, com valores que variam entre 13,6 % e 49 %, e a *parietaria* com prevalência de sensibilização entre 9,1 % e 42 %.

É de salientar ainda, nesta população, a prevalência de sensibilização a fungos (8,4 %), também demonstrada por outros estudos^{21,27} noutras regiões do país. No entanto a sensibilização a fungos na

população portuguesa²⁶ tem sido assumida com valores mais reduzidos, designadamente 3%, documentado por outros estudos^{9-11,28}.

Classicamente a sensibilização polínica não é relevante em grupos etários pediátricos, no entanto nesta população evidencia-se uma importante sensibilização polínica em todos os grupos etários. Destacam-se as gramíneas, uma vez que são o aeroalergénio mais importante em todos os grupos

etários, sendo os grupos das crianças (grupo I) e adolescentes (grupo II) os que demonstraram os valores mais altos, com decréscimo nos grupos III e IV. O estudo realizado por Almeida F *et al*⁷, também demonstrou elevadas sensibilizações em grupos etários mais jovens. O mesmo padrão de sensibilização em função da idade se verificou para a *Olea europea*.

Quanto à Parietaria o padrão de sensibilização em função do grupo etário revelou uma prevalência crescente até ao grupo III e IV, sendo o pólen dominante nas idades mais avançadas, corroborando o descrito por outros autores²⁹.

Outros pólenes apresentam uma prevalência de sensibilização, também, elevada (>10 %) na população total, nomeadamente *Artemisia vulgaris* (13,2%) e *Plantago lanceolata* (11,4 %), e analisando por grupos etários, outros pólenes têm prevalência >10 %, nomeadamente pólenes de árvores como *Robinia pseudoacacia*, *Platanus acerifolia* e *Tilia cordata*, cujo padrão de sensibilização em função da idade acompanha a sensibilização a gramíneas e *Olea*.

Os valores de sensibilização a ácaros do pó doméstico revelaram-se constantes ao longo dos quatro grupos etários, com um discreto pico no grupo II.

A sensibilização a pólenes destaca-se nesta população alérgica, não só porque a sensibilização a gramíneas é a mais prevalente em todos os grupos etários, mas também porque a sensibilização a muitos outros pólenes apresenta prevalências elevadas, o que não tem sido documentado por outros estudos realizados em Portugal. A sensibilização a aeroalergénios *indoor* também demonstrou prevalências importantes, embora mais reduzidas, comparativamente a outros estudos realizados no país.

As elevadas concentrações de pólenes encontradas nesta região, e com picos polínicos por períodos prolongados, permitirão explicar estes resultados, mesmo em idades pediátricas. As

características climatéricas, o tipo de flora e características geográficas poderão ser alguns dos fatores condicionantes a estas taxas de sensibilização.

Será importante, futuramente, caracterizar a expressão de doença alérgica, nas suas diferentes facetas clínicas com o tipo de sensibilização, ambiente (rural *versus* urbano), profissão e outras características sócio-demográficas. A particularidade desta amostra poderá, em estudos subsequentes, permitir uma melhor caracterização clínico-patológica uma vez que consiste numa população homogénea, numa área bem delimitada do país, sem interferências externas muito marcadas e uma vez que não está sujeita a ciclos de migrações racionais ou mesmo de outras regiões do país.

BIBLIOGRAFIA

1. Mapa Polínico em Portugal (1998-1999). SPAIC/Schering-Plough
2. Dreborg S, Frew A. EAACI Position Paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48 (S14): 1-82
3. D'Amato G, Spiekma F Th M, Liccardi G *et al*. EAACI Position Paper: Pollen-related allergy in Europe. *Allergy* 1998; 53: 567-578
4. D'Amato G, Liccardi G. Pollen-related allergy in the European Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 210-219
5. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9-19
6. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 941-948
7. Almeida F, Arêde C, Lopes L. Rinoconjuntivite e sensibilização a pólenes de gramíneas e ácaros em crianças na região do Alentejo. *Rev Port Imunoalergol* 2002; 10 (3/4): 254
8. Loureiro AC, Chieira C, Pereira AC *et al*. Estudos epidemiológicos da Asma Brônquica numa população adulta. *Rev Port Imunoalergol* 1996, 4: 35-54
9. Coimbra A *et al*. Sensibilização a alergénios ambientais na população observada numa primeira consulta de imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergol* 1997; 5: 203
10. Fontes L *et al*. Frequência de sensibilização a aeroalergénios em doentes de uma consulta de Imunoalergologia. *Rev Port Imunoalergol* 1998; 5: 166
11. Malheiro D, Cadinha S, Coimbra A, Moreira da Silva JP, Vaz M. Sensibilizações cutâneas: sua relação com a área de residência. *Rev Port Imunoalergol* 2002; 10: 255
12. Neves F, Carvalho F, Trindade M, Marques Gomes MJ. Polinose e síndrome alérgica oral. *Rev Port Imunoalergol* 1996; 4: 200
13. Freitas S *et al*. Polinose: experiência da consulta de alergologia pediátrica do CHVN Gaia. *Rev Port Imunoalergol* 1998; 5: 155
14. Brandão R. Polinose no Alentejo: balanço de uma década de estudos (1989-1998). *Rev Port Imunoalergol* 1998; 5: 155

15. Alendouro P, Costa A, Matos A. Pollinosis in paediatric patients. *Allergy* 2000; 55 (S63): 236
16. Neves F, Carvalho F, Mendonça C *et al.* Caracterização de uma população de doentes com rinite crónica da Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Pulido Valente. *Rev Port Imunoalergol* 1995; 2: 17
17. Nunes C, Ladeira S. Estudos epidemiológicos em patologia respiratória em cuidados primários de Saúde. *Jornal Médico* 1987; CXXII: 40-51
18. Conde T, Neves F, Dias F, Marques Gomes MJ, Ávila R. Estudo da sensibilização a ácaros do pó doméstico e ácaros de armazenagem em alergia respiratória. *Rev Port Imunoalergol* 1996; 4: 103-109
19. Câmara R, Prates S, Gaspar A *et al.* Asma – sensibilização alérgica nos 1^{os} anos de vida, casuística da consulta de Imunoalergologia do Hospital Dona Estefânia. *Rev Port Imunoalergol* 1996, 3: 197
20. Câmara R, Morais Almeida M, Marques A *et al.* Prevalence of mite and cockroach sensitisation's in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 1(pt 2): S84
21. Vítor B *et al.* Principais aeroalergénios na sensibilização de crianças e adolescentes atópicos da região do Porto. *Rev Port Imunoalergol* 1997; 5: 211
22. Lourenço M, Pires A, Ferreira F, Tomaz E, Inácio F. Sensibilização aos ácaros na doença alérgica respiratória. *Rev Port Imunoalergol* 2000, 8 (3): 165
23. Lopes da Silva S, Costa C, Lopes Pregal A *et al.* Sensibilização aos ácaros de armazenamento em alergia respiratória. *Rev Port Imunoalergol* 2001; 9: 180
24. Garcia-González JJ, Vega-Chicote JM, Rico P *et al.* Prevalence of atopy in students from Málaga, Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 237-244
25. Ariano R, Passalacqua G, Panzani R *et al.* Airborne pollens and prevalence of pollenosis in western Liguria: a 10-year study. *Invest Allergol Clin Immunol* 1999, 9(4): 229-234
26. D'Amato G, Chatzigeorgiou G, Corsico R *et al.* Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. *Allergy* 1997; 52: 711-716
27. Loureiro G, Loureiro AC, Carrapatoso I, Tavares B, Chieira C. Alergia a fungos. *Rev Port Imunoalergol* 2000; 8: 171
28. Reis R, Tomaz E, Inácio F. *Alternaria* e doença alérgica respiratória no Sul de Portugal. *Rev Port Imunoalergol* 2002; 10: 255
29. Esteves P, Trindade M, Conde T, Marques Gomes MJ. Particularidades clínicas da alergia à parietaria. *Cadernos de Imuno-alergologia Pediátrica* 1997; 12: 27-30
30. São Braz MA, Todo Bom A, Chieira ML, Chieira C. Prevalência de sensibilização a pólen numa amostra de população na Região Centro de Portugal. *Rev Port Imunoalergol* 1999; 7: 131

Protocolo de estudo de reacções alérgicas a alimentos numa consulta de alergia alimentar de um hospital pediátrico

Protocol of study of food allergic reactions in a food allergy consultation in a pediatric hospital

Helena Falcão*, Leonor Cunha**

* Assistente Graduada de Imunoalergologia, Mestre em Epidemiologia

** Assistente de Imunoalergologia

Unidade de Imunoalergologia – Hospital Maria Pia - Porto

Resumo

A alergia alimentar é uma reacção fisiológica que ocorre em qualquer idade, contudo uma maior proporção de crianças são alérgicas relativamente aos adultos. Os sintomas de alergia alimentar podem começar minutos a horas a seguir à ingestão do alimento, e podem incluir vômitos, diarreia, dores abdominais, eczema, prurido e angioedema dos lábios, língua ou orofaringe, para além de outros. Uma história clínica sugestiva de reacção alérgica a um alimento pode levar à realização de exames complementares tais como testes cutâneos, determinação de IgEs específicas e testes de provocação com alimentos, levando o especialista a concluir um diagnóstico final. Dificuldades inerentes à comprovação do diagnóstico levou as autoras a elaborarem um protocolo de estudo de reacções alérgicas a alimentos, para uniformizar metodologia diagnóstica e orientação terapêutica neste grupo etário.

Palavras-chave: Alergia alimentar, Crianças, e Diagnóstico.

Summary

Food allergy is a physiological reaction that occurs at any stage of life, however a greater proportion of infants are allergic to foods than are older adults. The symptoms of food allergy may begin within minutes to hours after ingesting the food, and can include vomiting, diarrhoea, cramps, eczema, itching or swelling of the lips, tongue or mouth and others. A history consistent with allergic reaction to a food will lead to complementary exams as skin tests, in vitro IgEs analysis of food-specific antibodies and food challenges, taking the specialist to a final diagnosis. Difficulties due to the correct way to achieve the diagnostic took us to elaborate one protocol of study about allergic reactions to foods, to achieve uniformity in diagnostic methodology and therapeutic management orientations to this specific age group.

Key-words: Food Allergy, Children, and Diagnosis

A alergia alimentar pode surgir logo nos primeiros meses de vida sendo a sua incidência superior na infância¹. Aproximadamente 5 a 10 % das crianças sofrem de alergia alimentar a um ou mais alimentos²⁻⁴. A classificação das reacções adversas a alimentos é fundamental para o seu melhor entendimento, pelo que a Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica propôs uma classificação em função da sua etiopatogénese^{3,5}. Assim, as reacções adversas a alimentos podem ser tóxicas e não tóxicas. As tóxicas podem surgir em qualquer indivíduo exposto desde que o alimento seja ingerido em dose suficiente, e as não tóxicas dependem da susceptibilidade individual. Reacções de hipersensibilidade causam objectivamente sintomas ou sinais que podem ser reproduzidos de novo, iniciados pela exposição a um estímulo definido numa dose tolerada por indivíduos normais, e quando são demonstrados mecanismos imunológicos o termo apropriado é alergia alimentar (IgE mediada, se for consequência de reacção tipo 1)⁶. As reacções adversas aos aditivos não estão ainda bem caracterizadas, podem ser consequência de mecanismos imunológicos, ou não imunológicos⁵.

As manifestações clínicas de alergia alimentar são muito variadas, sendo considerada causa de todas as formas de doenças atópicas, incluindo o choque anafiláctico. O diagnóstico pode ser difícil e deve ser efectuado em função dos seguintes parâmetros⁷: 1) Tipo de reacção; 2) Alimento responsável; 3) Quantidade ingerida; 4) Intervalo de tempo entre a ingestão e a ocorrência de sintomas; 5) Ocorrência de sintomas equivalentes em outras ocasiões após a sua ingestão; 6) Necessidade de outros factores concomitantes (por exemplo, exercício físico); 7) Tempo decorrido desde a última reacção; 8) Resposta a dietas de eliminação.

Uma história clínica detalhada é o procedimento inicial mais importante. Diários alimentares e dietas de eliminação também podem ser úteis. Sintomas recorrentes após a ingestão repetida de um alimento específico são muitas vezes evidentes, par-

ticularmente quando a reacção é intensa, e ocorre imediatamente depois da ingestão. Uma associação clara entre os sintomas e o agente causal pode não ser aparente, por várias razões: 1) Alimentos ingeridos diariamente não são com frequência responsabilizados como agentes causais; 2) O aparecimento dos sintomas pode ser retardado; 3) Ocasionalmente os sintomas podem ser intermitentes embora o alimento seja ingerido diariamente.

Os testes cutâneos *prick* são altamente reprodutíveis e frequentemente utilizados na selecção de doentes com suspeita de alergia alimentar IgE mediada⁷, com valor preditivo positivo menor que 50 % e valor preditivo negativo maior que 95 % se forem utilizados extractos de boa qualidade, considerando os vegetais, os frutos frescos e as crianças com menos de um ano de idade, excepções. Podem ainda ser efectuados testes *prick prick*, nomeadamente com frutos frescos e vegetais, isto é, fazendo *prick* no alimento com uma lanceta e em seguida na pele do doente. Teste geralmente mais sensível e reprodutível do que quando se usam extractos comercializados⁵.

A determinação *in vitro* da IgE específica para alergénios alimentares é um teste com menor sensibilidade que os testes cutâneos *prick*, mas com maior especificidade, tendo um papel muito importante no estudo destes doentes⁷.

O teste de provocação duplamente oculto com placebo é considerado o melhor para efectuar o diagnóstico de alergia alimentar^{3,8}. A acuidade de diagnóstico é muito boa. No entanto podem ocorrer falsos negativos⁷.

O diagnóstico da alergia alimentar deve assim ser baseado numa história clínica sugestiva, testes cutâneos, IgE específica e reactividade clínica provada através de dietas de eliminação e testes de provocação orais⁷. Relativamente ao estudo das reacções adversas a aditivos alimentares, os testes cutâneos *in vitro* só são úteis esporadicamente, e o teste de provocação é o recomendável⁹.

Outros Sintomas									
Engasgamento <input type="checkbox"/>									
Cefaleias <input type="checkbox"/> Lipotímia <input type="checkbox"/>									
Taquicardia <input type="checkbox"/> Pulso ___/min. Hipotensão <input type="checkbox"/> TA ___/___ mm de Hg Choque <input type="checkbox"/>									
Outros <input type="checkbox"/>									
EXAMES COMPLEMENTARES									
Datas									
Prick 0 mm	Ng.	Rx.	?	Ng.	Rx.	?	Ng.	Rx.	?
Controlo neg.									
Controlo Pos.									
Prick-prick 0 mm	Ng.	Rx.	?	Ng.	Rx.	?	Ng.	Rx.	?
cu									
cozido									
congelado									
Patch	Ng.	Rx.	?	Ng.	Rx.	?	Ng.	Rx.	?
IgEx específicas (kU/L)									
Testes de Provocação	Ng.	Rx.	?	Ng.	Rx.	?	Ng.	Rx.	?
Tipo aberto, oculto, placebo									
Outros exames complementares: _____									
Dieta de eliminação: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Eficaz <input type="checkbox"/> Não eficaz <input type="checkbox"/> Quanto tempo? _____									
Reintrodução do alimento? Sem reacção <input type="checkbox"/> Com reacção <input type="checkbox"/>									
DIAGNÓSTICO (tipo de reacção): Tóxica <input type="checkbox"/> Hipersensibilidade <input type="checkbox"/>									
Alérgica <input type="checkbox"/> IgE mediada <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/>									
Não alérgica <input type="checkbox"/> Enzimática <input type="checkbox"/> Farmacológica <input type="checkbox"/> Não definida <input type="checkbox"/>									
ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA									
Dieta de evicção: Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>									
Terapêutica: Adrenalina <input type="checkbox"/> Outra <input type="checkbox"/>									
OBSERVAÇÕES									

PROTOCOLO DE ESTUDO DE REACÇÕES ALÉRGICAS A ALIMENTOS

Protocolo N.º _____ Data ___/___/___

IDENTIFICAÇÃO
 Nome _____
 Data Nasc. ___/___/___
 Idade _____ Peso _____ Comprimento/Estatura _____

HISTÓRIA PESSOAL
Alimentação
 Biberão na maternidade Sim Não
 Aleitamento materno Sim Não Se Sim, até _____ Exclusivo até _____
 Alimentos sólidos aos _____ meses
 Papa de cereais aos _____ meses láctea Sim Não aos _____ meses
 Sopa aos _____ meses Frutos aos _____ meses
 Carne aos _____ meses Peixe aos _____ meses
 Clara de ovo aos _____ meses Gema de ovo aos _____ meses

Patologias
 Rinite Conjuntivite Asma
 Urticária Angioedema Dermite Atópica Eczema de Contacto
 Anafilaxia Alergia a Fármacos Alergia a Vacinas
 Outras

HISTÓRIA FAMILIAR (avós, pais, irmãos)
 Rinite Conjuntivite Asma
 Urticária Angioedema Dermite Atópica Eczema de Contacto
 Anafilaxia Alergia a Fármacos Alergia a Alimentos
 Outras

Alergia a açaros: Não Sim Se Sim, Qual? _____
 Alergia a pólen: Não Sim Se Sim, Qual? _____

MOTIVO DA CONSULTA
 Suspeita de alergia alimentar _____

HISTÓRIA CLÍNICA
 Quantas reacções com alimentos teve na vida? _____
 Que idade tinha quando teve a primeira reacção? _____ anos _____ meses
 Quantas reacções teve nos últimos 2 anos? _____
 Há quanto tempo foi a última reacção?
 < 1 semana < 1 mês 2 a 6 meses 6 meses a 1 ano 1-2 anos ≥ 2 anos
 Qual foi a reacção mais grave? A primeira A última Outra Todas iguais
 Qual foi o alimento que a desencadeou? _____
 A alergia aos alimentos obrigou-o a faltar à escola? Sim Não

Alimento Suspeito	Quantidade? (em cc)	Preparação? (1)Cu (2)Cozido	Reprodutível? (1)Sempre (2)Ocasionalmente (3)Não voltou a ingerir	Tempo entre a ingestão e a reacção?	Já o tinha ingerido antes? (0)Não (1)Sim	Voltou a ingerir depois? (0)Não (1)Sim
(1) Fresco						
(2) Congelado						
(3) Salgado						
(4) Enfiado						
(5) Outro						

IMPRESSÃO CLÍNICA _____

BIBLIOGRAFIA

- Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6):1173-9.
- Sampson H. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
- Ortolani C, Spano M, Scibilia J, Pastorello E. Introducing chemist to food allergy. *Allergy* 2001; 56: Suppl. 67: 5-8.
- Arshad S. Food allergen avoidance in primary prevention of food allergy. *Allergy* 2001; 56 Suppl 67: 113-6.
- Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjöcksten B, Moneret-Vautrin D, Wüthrich B. Adverse reactions to food. Position paper. *Allergy* 1995; 50: 623-35.
- Johansson S, Hourihane J, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahela T, Kowalski M, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wiithrich B. A revised nomenclature for allergy. A EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
- Sampson H. Adverse reactions to foods. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Akinson Jr N, Yunginger J, Busse W, editors. *Allergy Principles & Practice*. 5th ed. Missouri: Mosby; 1998: 1162-82.
- Bock A, Atkins F. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo controlled food challenges. *J Pediatr* 1990;117(4):561-7.
- Murek M. Pseudallergic reactions. Intolerance to natural and synthetic food constituents masquerading as food allergy. *Pediatr Pol* 1996; 71(9): 743-52.
- Sampson H. Food Allergy. *JAMA* 1997; 278: 1888-94.
- Sampson H. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7 Suppl 9: 42-50.

Alergia às proteínas do leite de vaca e asma brônquica

Cow milk allergy and bronchial asthma

Graça Sampaio¹, Sara Prates², Cristina Arêde³, Mário Morais Almeida⁴,
José Rosado Pinto⁵

¹ *Interna do Complementar de Imunoalergologia do Hospital D. Estefânia*

² *Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital D. Estefânia*

³ *Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital Distrital de Évora*

⁴ *Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia do Hospital D. Estefânia*

⁵ *Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital D. Estefânia*

Resumo

A alergia às proteínas do leite de vaca (APLV) é frequentemente a manifestação mais precoce de doença alérgica na infância. Um dos factores que tem sido apontado como possível marcador de uma maior probabilidade de evolução para outras doenças alérgicas é a duração da APLV. Foi objectivo deste estudo, comparar a prevalência de asma brônquica e de sensibilização alérgica entre dois grupos de crianças com APLV de diferente duração. Dentre as crianças referenciadas à nossa consulta por APLV entre 1993 e 1996 foram seleccionados dois grupos de 22, emparelhadas relativamente à idade: Grupo A - APLV com duração > 24 meses; Grupo B - APLV com duração ≤ 24 meses. Entre Novembro de 1998 e Fevereiro de 1999 foi feita reavaliação clínica e realização de testes cutâneos para aeroalergenos e alergenios alimentares. As crianças incluídas apresentavam idades compreendidas entre 3 e 7 anos com uma média etária de cerca de 5 anos. O ratio M/F foi de 2,6/1. A duração média da APLV foi de 3,3 anos no grupo A e de 1 ano no grupo B. A apresentação clínica inicial de APLV foi semelhante nos dois grupos. Os testes cutâneos para leite e fracções proteicas foram positivos com frequência significativamente superior no grupo A e foi também mais frequente neste grupo a sensibilização simultânea às três fracções proteicas. A prevalência de asma brônquica foi significativamente mais elevada no grupo A (54% vs 23%,

$p < 0,03$), não tendo sido encontrada diferença entre os dois grupos relativamente a rinite alérgica ou dermatite atópica. Foi também semelhante a prevalência de sensibilização actual a aeroalergenos e a outros alergenios alimentares. Tendo sido comparados estes dados com os da população geral pediátrica, verificou-se que a prevalência de asma no grupo A era significativamente superior, não se tendo encontrado diferenças relativamente à rinite alérgica ou à dermatite atópica. Em conclusão, a APLV com duração superior a 2 anos relaciona-se com um risco particularmente elevado de evolução para asma brônquica, podendo ser um factor de risco para asma independente da sensibilização a aeroalergenos.

Palavras-chave: alergia leite vaca; asma brônquica; crianças; factores risco

Abstract

Cow's milk allergy (CMA) is frequently the first manifestation of allergy in childhood. The duration of CMA is one of the factors that has been pointed out as a marker of a higher probability for evolution towards other allergic diseases.

The purpose of this study was to compare the prevalence of asthma and allergenic sensitization between two groups of children with CMA of different duration. We selected two groups of 22 children each, matched by age, from the ones referred to our outpatient clinic due to CMA between 1993 and 1996. Group A – CMA lasting more than 24 months; Group B – CMA lasting 24 months or less. These children were submitted to a clinical re-evaluation and skin prick testing to common inhaled and food allergens, between November 1998 and February 1999.

The mean age of the children included was 5 years, varying between 3 and 7 years. The M/F ratio was 2,6/1. The mean duration of the CMA was 3,3 years in group A and 1 year in group B. The initial clinical presentation was similar in both groups. Skin prick tests to milk and its protein fractions were positive with a significantly higher frequency in group A, and the presence of simultaneous sensitization to the three milk protein fractions was also higher in this group.

The prevalence of asthma was significantly higher in group A (54% vs. 23 %, $p < 0,03$); there was no difference between the two groups concerning allergic rhinitis or atopic dermatitis. The prevalence of sensitization to common inhaled and food allergens was similar in both groups. Comparing these data with those from the general pediatric population, we verified that the prevalence of asthma in group A was significantly higher, and there were no differences regarding allergic rhinitis or atopic dermatitis.

In conclusion, CMA lasting longer than 2 years is associated with a higher risk of evolution to asthma, and it might also be a risk factor for asthma regardless allergenic sensitization.

Key- words: cow's milk allergy, asthma, children, risk factors

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e expressão fenotípica da doença atópica depende de uma interacção entre factores genéticos, exposição a alergenios e factores adjuvantes inespecíficos (ex. fumo do tabaco, poluição aérea, infecções virais). A expressão de

doenças alérgicas pode variar com a idade. As reacções adversas a alimentos, principalmente às proteínas do leite de vaca (PLV), são mais comuns no primeiro ano de vida sendo habitualmente a manifestação mais precoce de alergia. A asma brônquica e a rinoconjuntivite alérgica surgem normalmente mais tarde.¹ A IgE específica para o leite e para o

ovo é detectada mais frequentemente durante os primeiros 2 anos de vida, enquanto que a IgE específica para aeroalergenos predomina mais tarde na infância.² Vários estudos prospectivos têm tentado identificar factores de risco preditivos do desenvolvimento de doenças alérgicas, nomeadamente de alergia respiratória: história familiar de atopia, história pessoal de alergia alimentar ou de dermatite atópica, exposição a alergenos, fumo de tabaco, poluentes aéreos, infecções respiratórias virais, entre outros.³⁻⁵ Alguns estudos têm demonstrado que a sensibilização a alergenos alimentares (ovo, leite) na infância é um factor de risco para o desenvolvimento posterior de sensibilização a aeroalergenos e de sintomas respiratórios alérgicos.⁶⁻⁹

A história de alergia alimentar, particularmente de alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), tem sido considerada como factor de risco para o desenvolvimento de doença respiratória alérgica.¹⁰⁻¹² Um dos factores que tem sido apontado como possível marcador de uma maior probabilidade de evolução para outras doenças alérgicas é a duração da APLV.

Este estudo teve por objectivo caracterizar clinicamente dois grupos de crianças com APLV de diferentes durações (≤ 24 meses *vs* > 24 meses) e comparar entre eles o desenvolvimento de sensibilização e de alergia a outros alimentos, assim como de sensibilização a aeroalergenos, alergia respiratória (asma, rinite) e de dermatite atópica.

MATERIAL E MÉTODOS

De entre as crianças com o diagnóstico de APLV, referenciadas e seguidas na Consulta de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia entre 1993 e 1996, foram seleccionadas duas amostras de 22 crianças, emparelhadas por idade, agrupadas de acordo com a duração da APLV: Grupo A – APLV > 24 meses (n=22), Grupo B – APLV ≤ 24 meses (n=22). O diagnóstico inicial de APLV foi baseado numa história clínica sugestiva, apoiado por exames com-

plementares de diagnóstico (testes cutâneos por *prick* (TC *prick*) e/ou IgE específica sérica para PLV) e confirmado por prova de provocação oral aberta com leite realizada em Hospital-de-Dia. Durante o seguimento, todas as crianças foram submetidas a prova de provocação oral aberta para avaliar o estado de tolerância após um período variável de evicção de PLV, de acordo com cada caso clínico. A prova aberta foi considerada adequada dado que, para além do grupo etário particular, todos tinham uma história de manifestações clínicas imediatas e objectivas. Uma prova negativa era seguida pela introdução de leite de vaca na dieta e por reavaliação dentro de 1 a 2 semanas para verificar o eventual desenvolvimento de sintomas tardios. Entre Novembro de 1998 e Fevereiro de 1999 foi feita uma reavaliação clínica das crianças incluídas e realização de TC *prick* para o leite total e fracções proteicas – caseína (Cas), α -lactoalbumina, β -lactoglobulina, outros alérgenos alimentares (ovo, trigo, peixe e soja) e aeroalérgenos comuns. Foram usados extractos comerciais (Stallergénes, França), uma solução de histamina a 10mg/ml como controlo positivo e uma solução glicerosalina como controlo negativo. A leitura foi realizada após 15 minutos e foi considerado como resultado positivo um diâmetro médio de pápula igual ou superior a 3 mm.

Para o tratamento estatístico foi utilizado o teste de Qui-quadrado.

RESULTADOS

As crianças estudadas apresentavam idades compreendidas entre os 3 e os 5 anos com uma média etária de 5 anos para o grupo A e de 4,7 anos para o grupo B. A relação sexo masculino/feminino foi de 2,6/1 em ambos os grupos. O grupo A apresentava uma duração da APLV de 3,3 anos (de 2 a 5.5 anos) e o grupo B de 1 ano (de 1 mês a 2 anos). No grupo A, 6 crianças mantinham ainda doença activa.

Não foram encontradas diferenças estatística-

Tabela 1 – Apresentação clínica no momento do diagnóstico			
Manifestações clínicas iniciais	Grupo A	Grupo B	p
Mucocutâneas	82%	77%	NS
Gastrintestinais	41%	45%	NS
Respiratórias	4.5%	9%	NS

Tabela 2 – Testes cutâneos por <i>prick</i>: avaliação inicial e actual			
TC <i>prick</i> PLV	Grupo A	Grupo B	p
positivos (inicial)	95%	64%	0.02
3 fracções (inicial)	77%	27%	0.0009
positivos (actual)	54%	9%	0.003

mente significativas entre os dois grupos no que diz respeito às manifestações clínicas iniciais de APLV. A apresentação mucocutânea, traduzida por urticária e angioedema, foi a mais frequente, seguida dos sintomas gastrintestinais e mais raramente os respiratórios (*vide* Tabela 1). Salienta-se que os sintomas respiratórios nunca surgiram isolada-

mente, mas sempre associados a manifestações de tipo imediato, de outros órgãos e sistemas.

Já no que diz respeito aos testes cutâneos para o leite e suas fracções proteicas encontrámos diferenças significativas entre os dois grupos (*vide* Tabela 2). Estes foram positivos com maior frequência no grupo A, na avaliação diagnóstica inicial e tam-

)

Tabela 3 – Outras doenças alérgicas e sensibilizações associadas (testes cutâneos +)			
Reavaliação actual	Grupo A	Grupo B	p
Asma brônquica	54 %	23 %	< 0.03
Rinite alérgica	27 %	18 %	NS
Dermatite atópica	14 %	14 %	
TC + aeroalergenos	41 %	36 %	NS
TC + outros alimentos	18 %	9 %	NS

bém na reavaliação actual. Adicionalmente, as crianças deste grupo apresentavam sensibilização simultânea às três fracções proteicas com frequência significativamente superior.

Quanto à ocorrência activa de outras doenças alérgicas (“sintomas no último ano”), verificou-se que a prevalência de asma brônquica foi significativamente superior no grupo A (54 % vs 23 %, $p=0,03$; *Odds ratio* = 2.2). Não foi encontrada diferença significativa relativamente à prevalência de rinite alérgica ou de dermatite atópica. Foi também semelhante nos dois grupos a prevalência de sensibilização actual a aeroalergenos e a outros alérgenos alimentares (*vide* Tabela 3).

Na fase I do ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) correspondente ao grupo etário dos 6-7 anos de idade, Portugal colaborou com 3 Centros, incluindo 2115 crianças da região de Lisboa. Neste grupo as prevalências encontradas (“sintomas no último ano”) foram respectivamente: asma – 13 %, rinite alérgica – 23 %, dermatite atópica – 16 %.¹³⁻¹⁵ Comparando estes dados com os obtidos nos dois grupos de estudo (*vide* Tabela 3), verificamos que em ambos a prevalência de asma é superior relativamente à amostra referida da população geral, mas apenas tem significado estatístico ($p=0.0001$) naquele com APLV de duração superior a 24 meses.

DISCUSSÃO

Neste estudo, as crianças com APLV de maior duração apresentaram evidência sugestiva de um maior grau de sensibilização às PLV (maior frequência de TC *prick* positivos e de sensibilização simultânea às três fracções proteicas testadas) e uma prevalência significativamente superior de asma brônquica.

A APLV é habitualmente uma situação transitória, sendo que cerca de 80% das crianças al-

cançam a tolerância clínica antes dos 3 anos de idade; no entanto alguns casos têm uma evolução mais prolongada.^{11,16} Alguns estudos têm sugerido que crianças com APLV persistente têm uma desregulação mais grave da síntese de IgE para as PLV do que aquelas em que a doença regride, sendo a resposta IgE significativamente superior desde a altura do diagnóstico.^{10,17} No nosso estudo as crianças com APLV de duração superior a 24 meses apresentavam uma maior resposta IgE, dado que os TC *prick* positivos para as PLV e a sensibilização simultânea às três fracções proteicas ocorreram com frequência significativamente superior, relativamente ao grupo com APLV de duração inferior a 24 meses, facto que está de acordo com os estudos anteriormente citados.

Segundo Host *et al*, a APLV tem um risco elevado de associação a outras doenças alérgicas tal como alergia a outros alimentos (em cerca de 50% dos casos) e alergia a aeroalergenos (até 50-80% dos casos antes da puberdade).¹⁰⁻¹² No nosso estudo também se encontraram, em ambos os grupos, prevalências importantes de outras doenças alérgicas e de sensibilização a outros alérgenos (alimentares e aeroalérgenos). No entanto, apenas a prevalência de asma brônquica foi significativamente superior no grupo com APLV de duração superior a 24 meses relativamente ao grupo de menor duração ($p=0.03$). A ausência de diferenças com significado estatístico relativamente às outras patologias poderá ser real ou ser atribuível à reduzida dimensão das amostras.

A comparação com as prevalências de doença activa encontradas na fase I do estudo ISAAC (1995), permitiu evidenciar que o diagnóstico de asma foi mais frequente do que o esperado em ambos os grupos etários embora com significado estatístico apenas no grupo de APLV mais prolongada; a dimensão da amostra poderá explicar esta ocorrência. No entanto é de realçar a inexistência de diferenças e/ou de tendências na prevalência de outras doenças alérgicas.

Podemos concluir, baseados nos resultados encontrados, que um maior grau de sensibilização alérgica ao leite, traduzido por reatividade cutânea às três fracções proteicas, poderá fazer prever uma APLV de remissão mais tardia. A APLV com duração superior a 24 meses relaciona-se com um risco particularmente elevado de evolução para asma brônquica, podendo ser um factor de risco para asma independente da sensibilização a aeroalérgenos. Será necessário ampliar a amostra deste estudo para poder afirmar com maior segurança a existência ou não de diferenças entre os grupos, bem como em relação à população geral, no que diz respeito a outras doenças alérgicas. A APLV, de maior ou menor duração, entidade cada vez mais frequente na nossa prática clínica, associa-se a uma prevalência importante de asma e a uma elevada taxa de sensibilização a outros alérgenos.

BIBLIOGRAFIA

- Halken S, Host A. The lessons of noninterventional and interventional prospective studies on the development of atopic disease during childhood. *Allergy* 2000;55:793-802.
- Trindade JC. The importance of diagnosis of allergy in early wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(Suppl.11):23-29.
- Csonka P, Kaila M, Laippala P, Kuusela AL, Ashom P. Wheezing in early life and asthma at school age: predictors of symptom persistence. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:225-229.
- Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-245.
- Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000;55:591-599.
- Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-725.
- Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B, Kjellman NI, Nilsson L, Björkstén B. Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:757-763.
- Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-617.
- Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:61-67.
- Hill DJ, Bannister DG, Hosking CS, Kemp AS. Cow milk allergy within the spectrum of atopic disorders. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1137-1143.
- 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.
- Host A, Halken S. A prospective study of cow 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.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in prevalence of asthma symptoms: ISAAC. *Eur Respir J* 1998;12:315-335.
- Strachan DP, Sibbald B, Weiland SK, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Björkstén B, Burr ML, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai CKW, Mallol J, Martinez FD, Mitchell EA, Montefort S, Pearce N, Robertson CF, Shah JR, Stewart AW, von Mutius E, Williams HC. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-176.
- Arêde 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.
- Hill DJ, Firer MA, Ball G, Hosking CS. Natural history of cow's milk allergy in children: immunological outcome over 2 years. *Clin Exp Allergy* 1993;23:124-131.

Optimização terapêutica da Pneumonia Eosinofílica. A propósito de um caso clínico.

Optimization of therapeutic approach to eosinophilic pneumonia. Case report

Graça Loureiro¹, Carlos Loureiro², Celso Chieira³

¹*Interna Complementar de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

²*Assistente Graduado de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

³*Director de Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

Resumo

Apresenta-se caso clínico de doente do sexo feminino, com 44 anos de idade, que apresenta quadro de astenia, dispneia para pequenos e médios esforços, tosse seca e emagrecimento não quantificado. O estudo complementar realizado revelou eosinofilia e infiltrado pulmonar bilateral. O prosseguimento do estudo concluiu tratar-se de Pneumonia eosinofílica. Após oito meses de corticoterapia sistémica associada a corticoterapia inalada, apresenta-se assintomática, mantendo padrão ventilatório obstrutivo das pequenas vias aéreas. Foi associado antagonista dos leucotrienos, montelukast, e após 4 meses de tratamento assistiu-se à normalização do estudo funcional respiratório. Tem mantido esta opção terapêutica.

A propósito deste caso clínico, foca-se a abordagem diagnóstica das doenças pulmonares com eosinofilia, bem como a optimização terapêutica – corticóide e antileucotrieno – no controlo clínico, radiológico e funcional.

Summary

We report a case of a 44 year old female with complaints of skin rash, exercise induced dyspnea, cough and weight loss. In September 1996 she was medicated with inhaled budesonide and oral prednisolone. The tests performed revealed: eosinophilia (18%), thorax radiographic showed "bilateral pulmonary infiltrates", hypoxemia, small airways obstruction, normal bronchofibroscopy and bronchoalveolar lavage. The computed tomography scan showed "fibrosis and ground-glass opacification in middle and lower lobes". It was performed a lung biopsy that revealed: "interstitial pneumonitis".

Therapy with oral prednisolone 60mg was started with progressive reduction during 8 months. Since then she was asymptomatic, having inhaled budesonide, but with persistent small airways obstruction. In April 2001 a leukotriene antagonist (montelukast) was associated. Four months after, the pulmonary function test became normal.

After this case we discuss the importance of a correct differential diagnosis of the eosinophilic pulmonary diseases and their early treatment. We discuss the therapeutic optimisation – corticosteroid and leukotriene antagonist - to clinic, radiologic and functional control.

Palavras-chave: Pneumonia eosinofílica, corticosteróides, anti-leucotrienos.

INTRODUÇÃO

A Pneumonia Eosinofílica (PE) é uma doença rara, inicialmente descrita por Carrington *et al*¹, e insere-se nas síndromes eosinofílicas com infiltrado pulmonar². A classificação³ destas entidades nosológicas foi recentemente reformulada (Quadro 1).

A abordagem diagnóstica do doente com doença pulmonar eosinofílica, baseia-se na complementaridade do quadro clínico e dados radiológicos, laboratoriais e funcionais. A PE ocorre habitualmente em mulheres de idade média^{4,5}. Como revisto por Allen *et al*³, apresenta-se habitualmente de modo insidioso, com quadro clínico caracterizado por tosse (90 %), febre (87 %), dispneia (57 %) e emagrecimento (57 %)³. A eosinofilia é em 80 % dos casos superior a 6% e a velocidade de sedimentação (VS) encontra-se aumentada; níveis elevados de IgE, factores reumáticos ou imunocomplexos podem ser encontrados. Caracteristicamente o infiltrado pulmonar apresenta-se como infiltrado periférico bilateral em “imagem inversa de edema pulmonar”. A TAC esclarece a natureza do infiltrado periférico. A avaliação funcional respiratória apresenta habitualmente um padrão ventilatório restritivo com capacidade de difusão diminuída, reflectindo a natureza intersticial da PE; no entanto o componente obstrutivo pode estar presente. O lavado bron-

coalveolar (LBA) evidencia uma alveolite eosinofílica. A etiologia da PE não é conhecida, mas está esclarecido que se caracteriza por um infiltrado de eosinófilos e linfócitos T tipo Th2, no interstício, resultando em lesão pulmonar, evidenciada pela biópsia pulmonar.

O prognóstico é bom, dependente da instituição precoce de corticoterapia sistémica. A duração do tratamento não está esclarecida, estando descritas recaídas⁶ e anomalias residuais da função das pequenas vias aéreas^{3,4,5}.

A propósito do caso apresentado revê-se a imunopatogenia da doença, fundamentando a optimização terapêutica, corticóide e antileucotrieno, no controlo funcional residual que caracteriza a evolução a longo prazo de alguns doentes.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de doente do sexo feminino, 44 anos de idade, que inicia em Março de 1996 queixas de astenia associadas a aparecimento de lesões cutâneas eczematosas não pruriginosas. Foi medicada com anti-histamínico H₁ e corticóides tópicos sem melhoria. Em Junho de 1996 apresenta também queixas de dispneia para pequenos e médios esforços, astenia, tosse seca vespertina e

Quadro 1 – Classificação de doenças pulmonares eosinofílicas

- Síndrome de Löffler
- Pneumonia eosinofílica crónica
- Pneumonia eosinofílica aguda
- Síndrome Churg-Strauss
- Síndrome hipereosinofílico
- Aspergilose broncopulmonar alérgica
- Granulomatose broncocêntrica
- Eosinofilia induzida por parasitas
- Reacções a medicamentos

emagrecimento não quantificado. Em Setembro de 1996 recorre a consulta de Imunoalergologia. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes e sem contexto ambiental ou ocupacional de risco. Ao exame objectivo não apresentava alterações. O estudo realizado revelou: eosinofilia (18 %) sem



Figura 1 – Telerradiografia do tórax: infiltrado pulmonar bilateral.

outras alterações no hemograma; LDH 499 U/L; restantes parâmetros da bioquímica sérica dentro dos parâmetros da normalidade; VS >105mm; imunoglobulinas séricas dentro dos valores de referência; PCR, factores reumatismais, anticorpos antinucleares, imunocomplexos circulantes, precipitinas para canário e rola negativos; Exame parasitológico de fezes negativo e sumária de urina normal. A telerradiografia do tórax revelou infiltrado pulmonar bilateral (Fig. 1). ECG normal. Apresentava padrão ventilatório obstrutivo das pequenas vias aéreas (Quadro 2) e hipoxemia (Quadro 2). A broncofibroscopia revelou-se normal, tendo sido realizadas: a) Lavado Broncoalveolar (LBA) que revelou a presença de 380 células/mm³ com 12 % de neutrófilos, 13 % de linfócitos, 75 % macrófagos; relação CD4/CD8 0,56; b) aspirado brônquico cujo estudo citológico revelou “esfregaço com células cilíndricas reacionais, células inflamatórias predominantemente polimorfonucleares e células macrofágicas” e cujo estudo bacteriológico revelou pesquisa de *Pneumocysti carinii* negativa. Fez TAC torácica que evidenciou “fibrose no vértice pulmonar esquerdo; na língula, lobo médio e lobos inferiores extensas áreas de consolidação parenquimatosa com broncograma aéreo de localização periférica, adoptando em algumas áreas o padrão de vidro despolido” (Fig. 2). Foi submetida a minitoracotomia, tendo sido efectuada biópsia de áreas com aspecto granitado e endurecido. O estudo histológico revelou “parênquima pulmonar subpleural, preservando arquitectura lobular habitual, mostrando alguns lóbulos com fenómenos de pneumonite intersticial usual (caracterizada pela presença de um infiltrado inflamatório polimorfo, com linfócitos T e B, plasmócitos e alguns PMN) e proliferação de miofibroblastos nos septos interalveolares, em fase descamativa, pela observação de abundantes células macrofágicas CD68+ no citoplasma”. Foi medicada com prednisolona 60mg/dia durante 1 semana, com redução progressiva, tendo cumprido um total de 8 meses de corticoterapia oral.

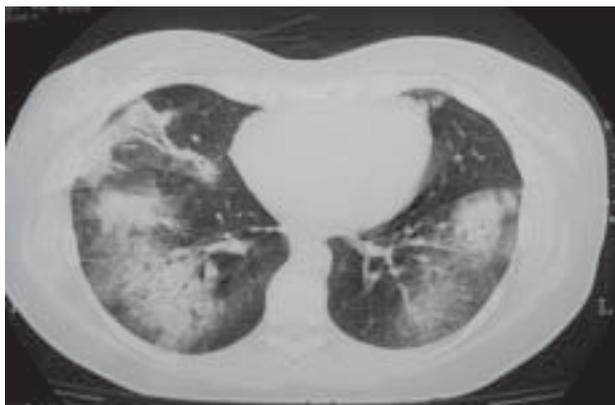


Figura 2 – TAC torácica: “fibrose no vértice pulmonar esquerdo; na língula, lobo médio e lobos inferiores; extensas áreas de consolidação parenquimatosa com broncograma aéreo de localização periférica, adoptando em algumas áreas o padrão de vidro despolido”.

Observou-se reversão clínica e radiológica, em duas semanas, documentada por TAC (Fig. 3). Ao longo de 4,5 anos de evolução, medicada com budesoni-

do inalado (600 $\frac{1}{4}$ g/dia) apresenta-se assintomática, mantendo no entanto padrão ventilatório obstrutivo das pequenas vias aéreas (Quadro 2). Em Abril de 2001 foi associado antagonista dos receptores dos leucotrienos, montelukast, e após 4 meses de tratamento assistiu-se à normalização do estudo funcional respiratório (Quadro 1). Tem mantido esta opção terapêutica.

DISCUSSÃO

O caso apresentado identifica uma Pneumonia Eosinofílica, documentada pelo quadro clínico, radiológico e funcional característicos apesar de não ter sido identificado infiltrado eosinofílico no estudo histológico. Este facto tem sido descrito³ atendendo a que os eosinófilos poderão estar desgranulados dificultando a sua normal coloração e identificação. Também podem estar lisados nos alvéolos, o que implica que a elevada percentagem

Quadro 2 – Evolução dos parâmetros ventilatórios e gasometria *

	Nov 1996	Jul 1997	Abr 2001	Jul 2001
CVF	108	123	121	124
VEMS	104	111	112	120
IT	83	77	78	83
DEMA	107	91	100	99
DEM 50	70	66	63	91
R	55	56	52	
VR	62	99		123
DLCO		diminuída	diminuída	Normal
Saturação (%)	93			97
pO ₂ (mmHg)	68,5			100
pCO ₂ (mmHg)	38,1			36

* em percentagem do normal

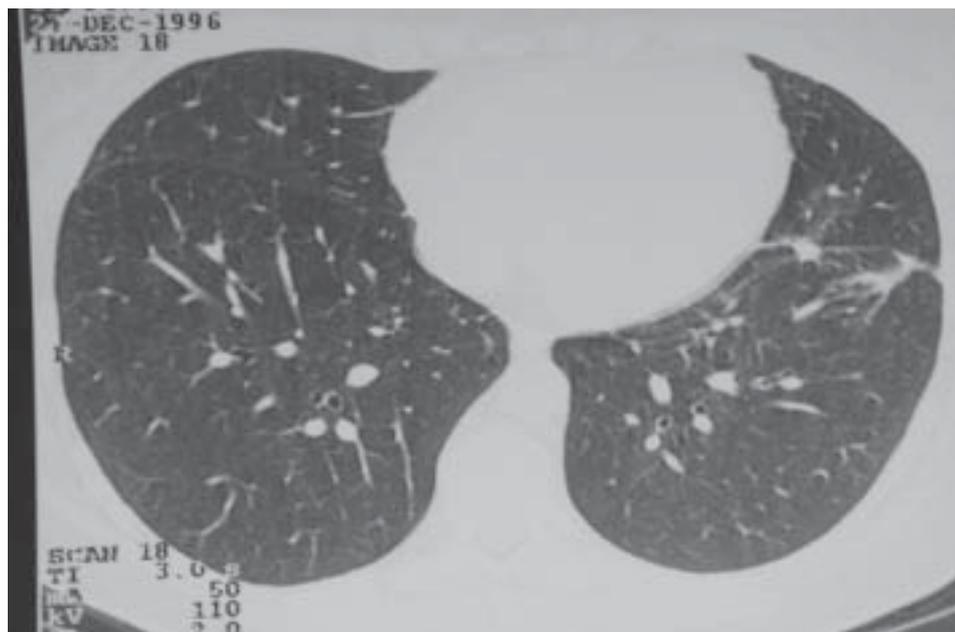


Figura 3 – TAC torácica (duas semanas após o início do tratamento da corticoterapia oral): “regressão quase completa de áreas de densificação com broncograma aéreo”.

de eosinófilos (>40 %) no LBA característica da PE não seja documentada.

A corticoterapia sistêmica resulta na resolução clínica e radiológica em poucos dias, o que por vezes é indicada como prova terapêutica. A instituição precoce de corticoterapia está associada a um bom prognóstico, sem no entanto estar esclarecida a duração ideal do tratamento, fundamentando-se a regressão da dose inicial de 20-40mg/dia de prednisolona em função da evolução clínica e radiológica individual, na ausência de outros marcadores de actividade de doença. Existem poucos dados na literatura, acerca da evolução a longo prazo da PE. Alguns autores^{5,6} descrevem cerca de 45 % de recaídas e 52 % de lesões funcionais residuais. Nesta doente observou-se uma franca resposta, clínica e radiológica, à terapêutica instituída. O seguimento a longo prazo desta doente, durante 6 anos, não evidenciou nenhuma recaída, tendo-se verificado,

no entanto, a persistência de padrão ventilatório obstrutivo das pequenas vias aéreas, durante 4,5 anos. Fox⁵ e Durien⁴ atribuem a persistência das alterações funcionais residuais, designadamente do componente obstrutivo das pequenas vias aéreas, às lesões iniciais de bronquiolite obliterante ou bronquiolite. O aspecto histológico descrito no caso apresentado foi revisto mais recentemente, e descrito como apresentando áreas de infiltrado inflamatório, com macrófagos activados (CD68+) e fibrose intensa peribronquiolar, característica de fenómenos de bronquiolite obliterante. A corticoterapia inalada tem sido a opção terapêutica indicada, não se demonstrando totalmente eficaz no controlo de lesão funcional residual neste caso.

A associação terapêutica introduzida empiricamente baseou-se nos eventos imunopatológicos subjacentes à PE. Ainda que a etiopatogenia desta doença não seja conhecida, sabe-se que se carac-

teriza por uma acumulação de eosinófilos e linfócitos T tipo Th₂ no interstício, resultando em lesão pulmonar. A acumulação de eosinófilos resulta de quimiotaxia de eosinófilos circulantes, induzida por citocinas, designadamente a IL-5 e a eotaxina, como investigado por vários autores^{9,10,11}, os quais demonstram a presença dessas citocinas e a sua correlação com os níveis de eosinófilos, no LBA. A produção destas citocinas será local^{9,11}. A IL-5 é a citocina mais específica para o eosinófilo, responsável por quimiotaxia, desgranulação e inibição da apoptose, aumentando a *pool* de eosinófilos disponíveis, enquanto que a eotaxina terá função primordial em atrair essas células para as vias aéreas¹⁰. Também se evidencia a acumulação de linfócitos T tipo Th₂^{12,13}. Os linfócitos recrutados e activados por APC libertam localmente as citocinas (IL-5, eotaxina, entre outras CC quimiocinas) responsáveis pela quimiotaxia e acumulação de eosinófilos¹⁰. O eosinófilo é a célula efectora central desta patologia, cujos produtos granulares resultam em lesão pulmonar^{7,8}. Além do conteúdo granular, os eosinófilos libertam também leucotrienos, os quais constituem um grupo de ácidos eicosanóides polinsaturados, formados a partir do metabolismo oxidativo do ácido araquidónico, que é um ácido gordo componente das membranas biológicas¹⁴. Outras células pulmonares com capacidade para produzirem cisteinil-leucotrienos (cysLT) são os macrófagos alveolares, basófilos e mastócitos. Os efeitos biológicos dos cysLT a nível pulmonar resultam do agonismo aos receptores CysLT₁, os quais se encontram em leucócitos periféricos, macrófagos alveolares e no músculo liso da árvore brônquica, e consistem em actividade pró-inflamatória caracterizada por broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, secreção de muco e quimiotaxia de leucócitos, particularmente eosinófilos¹⁵. Enquanto que o papel dos cysLT, bem como o dos seus antagonistas (ARLT), no controlo do broncospasmo e hiperreactividade da asma brônquica está esclarecido, a dimensão do envolvimento dos cys-

LT na quimiotaxia de células inflamatórias é menos consistente. No entanto há estudos *in vivo* em humanos que demonstram os efeitos anti-inflamatórios dos ARLT¹⁵⁻¹⁹. Os mecanismos pelos quais os cysLT promovem a eosinofilia das vias aéreas são desconhecidos, mas parecem envolver a quimiotaxia directa dos eosinófilos para as vias aéreas, aumento da expressão de moléculas de adesão nos eosinófilos e endotélio vascular, efeitos na eosinofiloiose e diminuição da apoptose. Nakamura *et al*¹⁸ demonstraram uma redução no número de células inflamatórias, incluindo linfócitos T, eosinófilos e mastócitos, em biópsias brônquicas de 17 asmáticos após tratamento com ARLT. Também a produção exagerada de cysLT por mastócitos e eosinófilos promove a *remodelling*, através de efeitos no músculo liso, fibroblastos e no epitélio. Os cysLT além de potentes mitogénios, induzem a expressão e actividade da collagenase nas linhas celulares fibroblásticas pulmonares, particularmente os LTC₄¹⁶.

Estão definidas as indicações terapêuticas dos antagonistas dos receptores dos leucotrienos, relativamente à asma brônquica²⁰. Quanto à sua importância na terapêutica de outras doenças, não tem sido referida na PE. Assumindo o mecanismo subjacente à PE bem como o do seu componente obstructivo, e reconhecido o papel dos cysLT e ARLT no infiltrado eosinofílico, a associação terapêutica proposta neste caso foi decisiva na reversão do padrão ventilatório obstructivo das pequenas vias aéreas.

Muito permanece por definir, nomeadamente se o mecanismo imunopatogénico da asma brônquica será semelhante nas outras doenças pulmonares com eosinofilia, particularmente a PE. Outro aspecto importante a esclarecer acerca das doenças imunológicas do pulmão é a importância do envolvimento de cada mediador inflamatório, e consequentemente a razoabilidade da utilização de algumas novas terapêuticas. A corticoterapia permanece a terapêutica indicada nas doenças imunológicas, mas

os ARLT poderão ser um reforço complementar neste grupo de doenças.

A apresentação deste caso reforça a necessidade de esclarecimento da etiopatogenia e imunopatologia da PE (tal como das outras síndromas eosinofílicas com infiltrado pulmonar), com perspectiva de avanços na optimização terapêutica da PE e de outras doenças pulmonares com eosinofilia.

BIBLIOGRAFIA

1. Carrington CB, Addington WW, Goff AM *et al.* Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969; 280: 787-798
2. Reeder WH, Goodrich BE. Pulmonary infiltration with eosinofilia (PIE syndrome). *Ann Intern Med* 1952; 36: 1217-1240
3. Allen JN, Davis WB. State of the art: the eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38
4. Fox B, Seed WA. Chronic eosinophilic pneumonia. *Thorax* 1980; 35: 570-580
5. Durien J, Wallaert B, Tonnel A-B and the Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1997; 10: 286-291
6. Naughton M, Fahy J, FitzGerald M. Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest* 1993; 103: 162-165
7. Albera C, Ghio P. Eosinophils in eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 2437-2439
8. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. In *Allergy Principles & Practice*, Middleton E, Reed C *et al* Eds. St Louis, CV Mosby, 5th edition, 1998: 242-260
9. Allen JN, Liao Z, Wewers MD, Altenberger EA, Moore SA, Allen ED. Detection of IL-5 and IL-1 receptor antagonist in bronchoalveolar lavage in acute eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1366-74
10. Katoh S, Matsumoto N, Fukushima K *et al.* Elevated chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluid of patients with eosinophilic pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 730-6
11. Katoh S, Taniguchi H, Matsubara Y *et al.* Overexpression of CD44 on alveolar eosinophils with high concentrations of soluble CD44 in bronchoalveolar lavage fluid in patients with eosinophilic pneumonia. *Allergy* 1999; 54: 1286-92
12. Albera C, Ghio P, Solidoro P, Mabritto I, Marchetti L, Pozzi E. Activated and memory alveolar T-lymphocytes in idiopathic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 1995; 8: 1281-1285
13. Miyazaki E, Nureki S, Fukami T *et al.* Elevated levels of thymus and activation-regulated chemokine in bronchoalveolar lavage fluid from patients with eosinophilic pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Apr 15; 165(8): 1125-31
14. Lewis RA, Frank Austen K, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Engl J Med* 1990; 323: 645-55
15. Fischer AR, Drazen JM. Antileukotrienes drugs in the treatment of asthma. In *Allergy Principles & Practice*, Middleton E, Reed C *et al* Eds. St Louis, CV Mosby, 5th edition, 1998: 678-684
16. Diamant Z, Sampson AP. Anti-inflammatory mechanisms of leukotriene modulators. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1449-1453
17. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF *et al.* Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14(1): 12-18
18. Nakamura Y *et al.* Effect of the leukotriene-antagonist pranlukast on cellular infiltration in the bronchial mucosa of patients with asthma. *Thorax* 1998; 53: 835-841
19. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57-62
20. Global Initiative for Asthma. NHLBI/WHO Workshop Report: Management and Prevention. 2002